

## **FICHA TÉCNICA: Información para el profesional**

**IMFINZI® 50 mg/ mL**

**(Durvalumab)**

**Concentrado para solución para Perfusión**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

IMFINZI® 50 mg/ mL, concentrado para solución para Perfusión

### **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

IMFINZI (DURVALUMAB) se suministra en viales de un solo uso de 500 mg/10 ml y 120 mg/2.4 ml, Cada vial de 10 mL contiene 500 mg de durvalumab y excipientes c.s. Cada vial de 2.4 mL contiene 120 mg de durvalumab y excipientes c.s

Cada mililitro de solución de IMFINZI contiene 50 mg de durvalumab, L-Histidina, L-Histidina clorhidrato monohidrato,  $\alpha,\alpha$ -Trehalosa dihidrato, Polisorbato 80 y agua para inyección.

### **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Concentrado para solución para Perfusión

### **4. INDICACIONES**

#### **4.1. Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas**

- IMFINZI en combinación con quimioterapia con platino como tratamiento neoadyuvante, seguido de IMFINZI como agente único como tratamiento adyuvante después de la cirugía, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) reseccable (tumores  $\geq 4$  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, como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP no reseccable en estadio III cuya enfermedad no ha progresado después de la quimioterapia basada en platino asociada a la radioterapia concurrente.
- IMFINZI, en combinación con tremelimumab-actl y quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP metastásico sin mutaciones sensibilizantes del EGFR ni aberraciones tumorales genómicas de la ALK.

#### **4.2. Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas**

IMFINZI, en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio avanzado (ES-CPCP).

#### **4.3. Cáncer de Vías Biliares**

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

#### 4.4. Carcinoma hepatocelular

IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular (CHC) irresecable.

#### 4.5. 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 deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento (dMMR, por sus siglas en inglés)
- IMFINZI en combinación con olaparib en cáncer de endometrio con reparación competente de errores de emparejamiento (pMMR, por sus siglas en inglés).

### 5. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

#### Test de MMR para pacientes con cáncer de endometrio

Las pacientes con cáncer de endometrio deben ser evaluadas para el tratamiento, en base al estado de MMR del tumor confirmado mediante un test validado

#### 5.1. Dosis Recomendada

Las dosis recomendadas para IMFINZI como agente único e IMFINZI en combinación con otros agentes terapéuticos se presentan en la Tabla 1. La pauta de las dosis y los regímenes de administración de IMFINZI recomendados para el tratamiento del CPCNP metastásico se proporcionan en las Tablas 2 y 3 [*consulte Indicaciones*].

Administrar IMFINZI como una infusión intravenosa después de la dilución según lo recomendado [*consulte Dosis y Administración*].

**Tabla 1. Dosis Recomendadas de IMFINZI**

Indicación	Dosis recomendada de IMFINZI	Duración de la Terapia
Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del CPCNP resecable	Pacientes con un peso corporal de $\geq 30$ kg:  Neoadyuvante: 1500 mg de IMFINZI en combinación con quimioterapia* cada 3 semanas, durante un máximo de 4 ciclos antes de la cirugía  Adyuvante: 1500 mg de IMFINZI como agente único cada 4 semanas, durante un máximo de 12 ciclos después de la cirugía.  Pacientes con un peso corporal de $< 30$ kg:  Neoadyuvante: 20 mg/kg de IMFINZI cada 3 semanas en combinación con quimioterapia* durante un máximo de 4 ciclos antes de la cirugía.	Hasta la progresión de la enfermedad que impide la cirugía definitiva, recurrencia, toxicidad inaceptable o un máximo de 12 ciclos después de la cirugía

	Adyuvante: 20 mg/kg de IMFINZI cada 4 semanas, como agente único, durante un máximo de 12 ciclos después de la cirugía.	
CPCNP estadio III no resecable	Pacientes con un peso corporal de $\geq 30$ kg: 10 mg/kg cada 2 semanas o 1500 mg cada 4 semanas  Pacientes con un peso corporal de $< 30$ kg: 10 mg/kg cada 2 semanas	Hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o un máximo de 12 meses.
ES-CPCP	Pacientes con un peso corporal de $\geq 30$ kg: 1500 mg en combinación con quimioterapia* cada 3 semanas (21 días) durante 4 ciclos, seguido de 1500 mg cada 4 semanas como agente único  Pacientes con un peso corporal de $< 30$ kg: 20 mg/kg en combinación con quimioterapia* cada 3 semanas (21 días) durante 4 ciclos, seguido de 10 mg/kg cada 2 semanas como agente único	Hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
CVB	Pacientes con un peso corporal de $\geq 30$ kg: 1500 mg en combinación con quimioterapia* cada 3 semanas (21 días) hasta 8 ciclos seguidos de 1500 mg cada 4 semanas como agente único  Pacientes con un peso corporal de $< 30$ kg: 20 mg/kg en combinación con quimioterapia* cada 3 semanas (21 días) hasta 8 ciclos seguidos de 20 mg/kg cada 4 semanas como agente único	Hasta la progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable
CHC	Pacientes con un peso corporal de $\geq 30$ kg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IMFINZI 1500 mg luego de una dosis única de tremelimumab-actl<sup>§</sup> 300 mg en el Día 1 del Ciclo 1;</li> <li>• Continúe con IMFINZI 1500 mg como agente único cada 4 semanas</li> </ul> Pacientes con un peso corporal de $< 30$ kg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IMFINZI 20 mg/kg después de una dosis única de tremelimumab-actl<sup>§</sup> 4 mg/kg en el Día 1 del Ciclo 1;</li> <li>• Continuar con IMFINZI 20 mg/kg como agente único cada 4 semanas</li> </ul>	Después del Ciclo 1 de terapia combinada, administre IMFINZI como agente único cada 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad o 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 <sup>j</sup> de IMFINZI en monoterapia cada 4 semanas (pacientes dMMR) o en combinación con olaparib 300 mg dos veces al día (pacientes pMMR)	Hasta la progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable.
----------------------	---	---

\* Administre IMFINZI antes de la quimioterapia el mismo día. Consulte la información de prescripción del agente administrado en combinación con IMFINZI para obtener información sobre la dosis recomendada, según corresponda.

<sup>§</sup> Administrar tremelimumab-actl antes de IMFINZI el mismo día. Cuando se administre tremelimumab-actl en combinación con IMFINZI, consulte la Información de prescripción para obtener información sobre la dosificación de tremelimumab-actl.

<sup>j</sup> 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.

### **IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl y quimioterapia basada en platino**

El esquema de dosificación y los regímenes recomendados para IMFINZI para el tratamiento de CPCNP metastásico se proporcionan en las Tablas 2 y 3.

Pesar a los pacientes antes de cada perfusión.

Calcule la dosis adecuada utilizando la Tabla 3 a continuación según el peso del paciente y la histología del tumor.

**Tabla 2. Horario de dosificación recomendado para CPCNP metastásico**

	Semana <sup>*,§</sup>																								
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
<b>Ciclo:</b>	1			2			3			4			5			6			7			8			
IMFINZI <sup>*,¶</sup>	X			X			X			X			X			X			X			X			X
Tremelimumab-actl <sup>¶,#</sup>	X			X			X			X						X									
Quimioterapia	X			X			X			X			X <sup>b</sup>			X <sup>p</sup>					X <sup>p</sup>				X <sup>p</sup>

\* continuar con IMFINZI hasta progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable.

§ Tenga en cuenta el cambio del intervalo de dosificación de cada 3 semanas a cada 4 semanas a partir del ciclo 5.

¶ perfusión intravenosa durante 60 minutos [*consulte Dosis y administración*].

# si los pacientes reciben menos de 4 ciclos de quimioterapia basada en platino, los ciclos restantes de tremelimumab-actl (hasta un total de 5) deben administrarse después de la fase de quimioterapia basada en platino, en combinación con IMFINZI, cada 4 semanas.

P terapia opcional con pemetrexed desde la semana 12 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable para pacientes con enfermedad no escamosa que recibieron tratamiento con pemetrexed y carboplatino/cisplatino.

**Tabla 3. Régimen y dosis recomendados para CPCNP metastásico**

Histología tumoral	Peso del paciente	Dosis de IMFINZI	Dosis de tremelimumab-actl*	Régimen de quimioterapia basada en platino*
No escamoso	≥ 30 kg	1500 mg	75 mg	• carboplatino y nab-paclitaxel O
	< 30 kg	20 mg/kg	1 mg/kg	• carboplatino o cisplatino y pemetrexed
Escamoso	≥ 30 kg	1500 mg	75 mg	• carboplatino y nab-paclitaxel O
	< 30 kg	20 mg/kg	1 mg/kg	

Histología tumoral	Peso del paciente	Dosis de IMFINZI	Dosis de tremelimumab-actl*	Régimen de quimioterapia basada en platino*
				<ul style="list-style-type: none"> <li>carboplatino o cisplatino y gemcitabina</li> </ul>

\* Consulte el prospecto para obtener información sobre la dosis.

## 5.2. Modificaciones de Dosis por Reacciones Adversas

No se recomienda reducir la dosis de IMFINZI. En general, suspenda IMFINZI en caso de reacciones adversas graves (grado 3) mediadas por el sistema inmunitario. Interrumpir permanentemente IMFINZI para el caso de reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario potencialmente mortales (grado 4), reacciones graves recurrentes (grado 3) mediadas por el sistema inmunitario que requieren tratamiento inmunosupresor sistémico, o la incapacidad de reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente al día en las 12 semanas siguientes al inicio de los corticosteroides.

En la Tabla 4 se resumen las modificaciones de la dosis de IMFINZI o IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl o quimioterapia para las reacciones adversas que requieren un tratamiento diferente a estas pautas generales.

**Tabla 4. Modificaciones de Dosis Recomendadas por Reacciones Adversas**

Reacción Adversa	Severidad*	Modificación de Dosis
<b>Reacciones Adversas Mediadas por el Sistema Inmunitario</b> [ <i>consulte Advertencias y Precauciones</i> ]		
Neumonitis	Grade 2	Suspender <sup>†</sup>
	Grado 3 o 4	Interrumpir permanentemente
Colitis	Grade 2	Suspender <sup>†</sup>
	Grado 3	Suspender o interrumpir permanentemente <sup>‡</sup>
	Grado 4	Interrumpir permanentemente
Perforación intestinal	Cualquier grado	Interrumpir permanentemente
Hepatitis sin afectación tumoral del hígado	ALT o AST aumenta a más de 3 y hasta 8 veces el ULN o la bilirrubina total aumenta a más de 1.5 y hasta 3 veces el ULN	Suspender <sup>†</sup>
	ALT o AST aumenta a más de 8 veces el ULN o la bilirrubina total aumenta a más de 3 veces el ULN	Interrumpir permanentemente
Hepatitis con afectación tumoral del hígado <sup>§</sup>	AST o ALT es más de 1 y hasta 3 veces el ULN basal y aumentan a más de 5 y hasta 10 veces el ULN o	Suspender <sup>†</sup>
	AST o ALT es más de 3 y hasta 5 veces el ULN basal y aumentan a más de 8 y hasta 10 veces el ULN	
	AST o ALT aumenta a más de 10 veces el ULN o	Interrumpir permanentemente

Reacción Adversa	Severidad*	Modificación de Dosis
	la bilirrubina total aumenta a más de 3 veces el ULN	
Endocrinopatías	Grado 3 o 4	Suspender hasta que esté clínicamente estable o interrumpir permanentemente según la gravedad
Nefritis con disfunción renal	Aumento de la creatinina en sangre de grado 2 o 3	Suspender†
	Aumento de la creatinina en sangre de grado 4	Interrumpir permanentemente
Condiciones dermatológicas exfoliativas	SJS, TEN o DRESS sospechosos	Suspender†
	SJS, TEN o DRESS confirmados	Interrumpir permanentemente
Miocarditis	Grade 2, 3 o 4	Interrumpir permanentemente
Toxicidades neurológicas	Grado 2	Suspender†
	Grado 3 o 4	Interrumpir permanentemente
<b>Reacciones adversas no inmunomediadas</b>		
Aplasia eritrocitaria pura (AEP) <sup>i</sup>	Cualquier grado	Interrumpir permanentemente
<b>Otras Reacciones Adversas</b>		
Reacciones relacionadas a la perfusión [ <i>consulte Advertencias y Precauciones</i> ]	Grado 1 o 2	Interrumpir o bajar la velocidad de perfusión
	Grado 3 o 4	Interrumpir permanentemente

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, DRESS = erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, SJS = síndrome de Stevens Johnson, TEN = necrólisis epidérmica tóxica, ULN = límite superior normal.

\* Basado en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.03.

† Reanudar en pacientes con resolución completa o parcial (Grado 0 a 1) después de la reducción gradual de los corticosteroides. Suspender permanentemente si no hay una resolución completa o parcial dentro de las 12 semanas posteriores al inicio de los corticosteroides o si no se puede reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg de prednisona o menos por día (o equivalente) dentro de las 12 semanas posteriores al inicio de los corticosteroides.

‡ Suspender IMFINZI de forma permanente para la colitis de grado 3 cuando se administre como parte de un régimen que contenga tremelimumab-actl.

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

<sup>i</sup> La reacción adversa al medicamento solo se asocia cuando el tratamiento de mantenimiento con olaparib se utiliza en combinación con IMFINZI, después del tratamiento con IMFINZI en combinación con quimioterapia basada en platino.

### 5.3. Preparación y Administración

#### Preparación

- Inspeccione visualmente el medicamento para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. Deseche el vial si la solución está turbia, descolorida o si se observan partículas visibles.
- No agite el vial.

- Extraiga el volumen requerido de los frascos de IMFINZI y transfíeralos a una bolsa intravenosa que contenga una inyección de cloruro de sodio al 0.9%, USP o una inyección de dextrosa al 5%, USP. Mezcle la solución diluida por inversión suave. No agite la solución. La concentración final de la solución diluida debe estar entre 1 mg / mL y 15 mg / mL.
- Deseche los viales de IMFINZI parcialmente usados o vacíos..

#### Almacenamiento de la Solución de Perfusión

- IMFINZI no contiene preservantes.
- Administre la solución de perfusión inmediatamente después de preparada. Si la solución de perfusión no se administra inmediatamente y es necesario almacenarla, el tiempo desde la preparación hasta la finalización de la perfusión no debe exceder:
  - 28 días en el refrigerador de 2°C a 8°C.
  - 8 horas a temperatura ambiente hasta 25°C.
- No congelar.
- No agitar.

#### Administración

- Administre la solución de perfusión por vía intravenosa durante 60 minutos a través de una línea intravenosa que contenga un filtro en línea estéril de baja unión a proteínas de 0.2 o 0.22 micras.
- Utilice bolsas de infusión y filtros separados para cada medicamento.

#### *IMFINZI en combinación con otros productos*

- Administre todos los medicamentos intravenosos en infusiones separadas.
- No coadministrar otros medicamentos intravenosos a través de la misma línea de perfusión.
- Para la quimioterapia basada en platino, consulte la información de administración en la Información para prescribir.
- Para el tratamiento con pemetrexed, consulte la información de administración en la Información para prescribir.
- Para Olaparib, consulte la información de administración en la Información para prescribir.

#### Regímenes combinados: Orden de las infusiones

##### *IMFINZI en combinación con Tremelimumab-actl*

- Infundir tremelimumab-actl, seguido de IMFINZI el mismo día de la dosis.

##### *IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl y quimioterapia basada en platino*

- Infundir primero tremelimumab-actl, seguido de IMFINZI y luego quimioterapia basada en platino el mismo día de la dosis.

##### *IMFINZI en combinación con terapia con tremelimumab-actl y pemetrexed*

- Infundir primero tremelimumab-actl, seguido de IMFINZI y luego tratamiento con pemetrexed el mismo día de la dosis

##### *IMFINZI en combinación con quimioterapia basada en platino*

- Infundir primero IMFINZI, seguido de quimioterapia basada en platino el mismo día de la dosis.

#### Regímenes combinados: Instrucciones de perfusión

#### *IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl*

- Administrar tremelimumab-actl durante 60 minutos seguido de un período de observación de 60 minutos. Luego administre IMFINZI como una perfusión intravenosa separada durante 60 minutos.

#### *IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl y quimioterapia basada en platino /terapia con pemetrexed*

##### Ciclo 1

- Infundir tremelimumab-actl durante 1 hora. Una o dos horas después de finalizar la perfusión de tremelimumab-actl, infundir IMFINZI durante 1 hora. Una o dos horas después de finalizar la perfusión de IMFINZI, administrar quimioterapia basada en platino.

##### Ciclos posteriores

- Si no hay reacciones a la perfusión durante el ciclo 1, se los ciclos posteriores de IMFINZI pueden administrarse inmediatamente después de tremelimumab-actl. El tiempo entre el final de la perfusión de IMFINZI y el inicio de la quimioterapia puede reducirse a 30 minutos.

## **6. CONTRAINDICACIONES**

Ninguna.

## **7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **7.1. Reacciones Adversas Inmunomediadas**

IMFINZI es un anticuerpo monoclonal que pertenece a una clase de fármacos que se unen al receptor de la proteína de la muerte programada (PD-1) o al ligando PD-L1 (PD-L1), bloqueando la vía PD-1/PD-L1, eliminando así la inhibición de la respuesta inmunitaria, rompiendo potencialmente la tolerancia periférica e induciendo reacciones adversas inmunomediadas. Las reacciones adversas importantes inmunomediadas son enumeradas en Advertencias y Precauciones y pueden no incluir todas las posibles reacciones adversas inmunomediadas graves y mortales.

La incidencia y gravedad de las reacciones adversas inmunomediadas fueron similares cuando IMFINZI se administró como agente único o en combinación con quimioterapia o en combinación con tremelimumab-actl y quimioterapia basada en platino, o en combinación con quimioterapia basada en platino seguida de IMFINZI como monoterapia, o IMFINZI en combinación con olaparib, a menos que se indique lo contrario.

Las reacciones adversas inmunomediadas que puedan ser severas o fatales puede ocurrir en cualquier órgano o tejido, que pueden ser graves o fatales. Las reacciones adversas inmuno mediadas pueden producirse en cualquier momento después de iniciar el tratamiento con un anticuerpo bloqueante de PD-1/PD-L1. Aunque las reacciones adversas inmuno mediadas se manifiestan normalmente durante el tratamiento con anticuerpos anti-PD-1/PD-L1, las reacciones adversas inmuno mediadas también pueden manifestarse después de la interrupción del tratamiento con anticuerpos anti PD-1/PD-L1.

La identificación y el tratamiento temprano de las reacciones adversas inmuno mediadas son esenciales para garantizar un uso seguro de anticuerpos anti PD-1/PD-L1. Monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar síntomas y signos que puedan ser manifestaciones clínicas de reacciones adversas subyacentes mediadas por el sistema inmune. Evaluar las enzimas hepáticas, la creatinina y la función tiroidea al inicio y de forma periódica durante el tratamiento. En casos de sospecha de reacciones adversas inmuno mediadas, iniciar un tratamiento adecuado para excluir etiologías alternativas, incluyendo la infección. Instituir sin demora la gestión médica, incluida la consulta especializada, según proceda.

Suspender o Interrumpir permanentemente IMFINZI dependiendo de la gravedad [*consulte Dosis y Administración*]. En general, si IMFINZI requiere suspensión o interrupción permanente del tratamiento, administrar tratamiento sistémico con corticosteroides (1 mg a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta mejoría al grado 1 o menos. Tras la mejoría al Grado 1 o menos, inicie la reducción de la dosis de corticosteroides y continúe disminuyendo durante al menos 1 mes. Considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmuno mediadas no se controlen con el tratamiento con corticosteroides.

A continuación se describen las pautas de manejo de la toxicidad para las reacciones adversas que no requieren necesariamente esteroides sistémicos (por ejemplo, endocrinopatías y reacciones dermatológicas).

### Neumonitis inmunomediada

IMFINZI puede causar neumonitis inmunomediada. La incidencia de neumonitis es mayor en pacientes que han recibido previamente radiación torácica.

#### *IMFINZI como Agente Único*

##### *En pacientes que no recibieron radiación previa reciente*

En pacientes que recibieron IMFINZI en ensayos clínicos en los que la radioterapia generalmente no se administraba inmediatamente antes del inicio de IMFINZI, la incidencia de neumonitis mediada por inmunes fue del 2.4% (34/1414), incluidos reacciones adversas mortales (<0.1%) y Grado 3-4 (0.4%). Los acontecimientos se resolvieron en 19 de los 34 pacientes y resultaron en suspensión permanente en 5 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 19 pacientes (19/34) con neumonitis que no recibieron quimiorradiación antes del inicio de IMFINZI.

##### *En Pacientes que recibieron radiación previa reciente*

La incidencia de neumonitis (incluyendo neumonitis por radiación) en pacientes con CPCNP estadio III no resecable tras la quimiorradiación definitiva en los 42 días previos al inicio de IMFINZI en PACIFIC fue del 18.3% (87/475) en pacientes tratados con IMFINZI, y del 12.8% (30/234) en pacientes que recibieron placebo. De los pacientes que recibieron IMFINZI (475), el 1.1% fueron mortales y el 2.7% fueron reacciones adversas de grado 3-4. Los acontecimientos resueltos en 50 de los 87 pacientes dio lugar a la interrupción permanente en 27 pacientes.

Se necesitaron corticosteroides sistémicos en 64 pacientes (64/87) con neumonitis que habían recibido quimiorradiación antes del inicio de IMFINZI, mientras que 2 pacientes requirieron el uso de infliximab con dosis altas de esteroides.

La frecuencia y la severidad de la neumonitis inmunomediada en pacientes que no recibieron quimiorradiación definitiva antes de IMFINZI fueron similares tanto si IMFINZI se administró como agente único en pacientes con varios tipos de cáncer en un conjunto de datos agrupados o en pacientes con ES-CPCP o CVB cuando se administra en combinación con quimioterapia.

#### *IMFINZI con Tremelimumab-actl*

Se produjo neumonitis inmunomediada en el 1.3 % (5/388) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl, incluidas reacciones adversas mortales (0.3 %) y de grado 3 (0.2 %). Los eventos se resolvieron en 3 de los 5 pacientes y resultaron en la suspensión permanente en 1 paciente. Se requirieron corticoides sistémicos en todos los pacientes, de estos 4 pacientes requirieron tratamiento con corticoides a dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Un paciente (1/5) requirió otros inmunosupresores.

#### *IMFINZI con Tremelimumab-actl y quimioterapia basada en platino*

Se produjo neumonitis inmunomediada en el 3.5 % (21/596) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl y quimioterapia basada en platino, incluidas reacciones adversas mortales (0.5 %) y de Grado 3 (1 %). Los eventos se resolvieron en 11 de los 21 pacientes y dieron lugar a la interrupción permanente en 7 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los pacientes con neumonitis inmunomediada, mientras que 1 paciente (1/21) requirió otros inmunosupresores.

### Colitis Inmunomediada

IMFINZI puede causar colitis inmunomediada que es asociado frecuentemente con diarrea. Se ha notificado infección/reactivación por citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis inmune mediada por corticosteroides refractaria. En casos de colitis refractaria con corticosteroides, considere repetir el examen infeccioso para excluir etiologías alternativas.

#### *IMFINZI como Agente Único*

Colitis inmune mediada se produjo en el 2% (37/1889) de los pacientes que recibieron IMFINZI, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%) y Grado 3 (0.4%). Los eventos se resolvieron en 27 de los 37 pacientes y dieron lugar a la interrupción permanente en 8 pacientes. Se requerían corticosteroides sistémicos en todos los pacientes con colitis inmune mediada, mientras que dos pacientes (2/37) necesitaron otros inmunosupresores (por ejemplo, infliximab, micofenolato).

#### *IMFINZI con Tremelimumab-actl*

Se produjo colitis o diarrea inmunomediada en el 6 % (23/388) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl, incluidas reacciones adversas de grado 3 (3.6 %). Los eventos se resolvieron en 22 de los 23 pacientes y resultaron en la suspensión permanente en 5 pacientes. Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 20 de los 23 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Tres pacientes también recibieron otros inmunosupresores.

Se ha observado perforación intestinal en otros estudios de IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl.

#### *IMFINZI con Tremelimumab-actl y quimioterapia basada en platino*

Se produjo colitis inmunomediada en el 6.5 % (39/596) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl, incluidas reacciones adversas mortales (0.2 %) y de Grado 3 (2.5 %). Los eventos se resolvieron en 33 de 39 pacientes y dieron lugar a la interrupción permanente en 11 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los pacientes con colitis inmunomediada, mientras que 4 pacientes (4/39) requirieron otros corticosteroides.

Se informó perforación intestinal y perforación del intestino grueso en el 0.1% de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl.

### Hepatitis inmune mediada

IMFINZI puede causar hepatitis inmune mediada.

#### *IMFINZI como Agente Único*

La Hepatitis inmune mediada se produjo en el 2.8% (52/1889) de pacientes que recibieron IMFINZI, incluyendo reacciones adversas mortales (0.2%), Grado 4 (0.3%) y Grade 3 (1.4%). Los eventos se resolvieron en 21 de los 52 pacientes y dieron lugar a la suspensión permanente de IMFINZI en 6 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los pacientes con hepatitis inmune mediada, mientras que 2 pacientes (2/52) requirieron el uso de micofenolato con dosis altas de esteroides.

#### *IMFINZI con Tremelimumab-actl*

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 7.5 % (29/388) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl, incluidas reacciones adversas mortales (0.8 %), de grado 4 (0.3 %) y de grado 3 (4.1 %). Los eventos se resolvieron en 12 de los 29 pacientes y resultaron en la discontinuación permanente en 9 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en los 29 pacientes y los 29 pacientes requirieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Ocho pacientes (8/29) requirieron otros inmunosupresores.

#### *IMFINZI con Tremelimumab-actl y quimioterapia basada en platino*

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 3.9% (23/596) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl, incluidas reacciones adversas mortales (0.3%), Grado 4 (0.5%) y Grado 3 (2.0%). Los eventos se resolvieron en 12 de los 23 pacientes y dieron lugar a la interrupción permanente en 10 pacientes. Todos los pacientes con hepatitis inmunomediada requirieron corticosteroides sistémicos, mientras que 2 pacientes (2/23) requirieron el uso de otros inmunosupresores.

### Endocrinopatías Inmunomediadas

#### *Insuficiencia Suprarrenal:*

IMFINZI puede causar insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria. Para la insuficiencia suprarrenal de Grado 2 o superior, inicie un tratamiento sintomático, incluyendo el reemplazo hormonal como se indica clínicamente. Suspender o interrumpir permanentemente IMFINZI en función de la gravedad [*consulte Dosis y Administración*].

#### *IMFINZI como Agente Único*

La insuficiencia suprarrenal inmuno mediada se produjo en el 0.5% (9/1889) de los pacientes que recibieron IMFINZI, incluyendo reacciones adversas de grado 3 (< 0.1%). Los eventos resueltos en 1 de 9 de los pacientes no llevaron a la interrupción permanente de IMFINZI en ningún paciente. Se necesitaron corticosteroides sistémicos en todos los pacientes con insuficiencia suprarrenal, de los cuales la mayoría permaneció en corticosteroides sistémicos.

#### *IMFINZI con Tremelimumab-actl*

Se produjo insuficiencia suprarrenal inmunomediada en el 1.5 % (6/388) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl, incluidas las reacciones adversas de Grado 3 (0.3 %). Los eventos se resolvieron en 2 de los 6 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en los 6 pacientes y de estos, 1 paciente requirió tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día).

#### *IMFINZI con Tremelimumab-actl y quimioterapia basada en platino*

Se produjo insuficiencia suprarrenal inmunomediada en el 2.2 % (13/596) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (0.8 %). Los eventos se resolvieron en 2 de los 13 pacientes y dieron lugar a la interrupción permanente en 1 paciente. Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los pacientes con insuficiencia suprarrenal. Un paciente también requirió terapia endocrina.

#### *Hipofisitis:*

IMFINZI puede causar hipofisitis inmuno mediada. La hipofisitis puede presentarse con síntomas agudos asociados con efecto masivo como dolor de cabeza, fotofobia o cortes de campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo. Iniciar un tratamiento sintomático, incluyendo el reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender o interrumpir permanentemente IMFINZI dependiendo de la gravedad [*consulte Dosis y Administración*].

#### *IMFINZI como agente único*

Hipofisis/hipopituitarismo de grado 3 se produjo en < 0.1% (1/1889) de los pacientes que recibieron IMFINZI. En este paciente se administró tratamiento con corticosteroides sistémicos. El evento no condujo a la interrupción permanente de IMFINZI.

#### *IMFINZI con Tremelimumab-actl*

Se produjo hipofisitis/hipopituitarismo inmunomediado en el 1 % (4/388) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl. Los eventos se resolvieron en 2 de los 4 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 3 pacientes y de estos, 1 paciente recibió tratamiento con corticosteroides a dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Dos pacientes también requirieron terapia endocrina.

#### *IMFINZI con Tremelimumab-actl y quimioterapia basada en platino*

Se produjo hipofisitis inmunomediada en el 1.3 % (8/596) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (0.5 %). Los eventos resultaron en la interrupción permanente en 1 paciente. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 6 pacientes con hipofisitis inmunomediada; de estos, 2 de los 8 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Cuatro pacientes también requirieron terapia endocrina.

#### *Trastornos de la tiroides:*

IMFINZI puede causar trastornos tiroideos inmuno mediados. La tiroiditis puede presentarse con o sin endocrinopatía. El hipotiroidismo puede seguir al hipertiroidismo. Inicie la terapia de reemplazo hormonal para el hipotiroidismo o instituya el manejo médico del hipertiroidismo como se indique clínicamente. Suspender o interrumpir permanentemente IMFINZI según la severidad [*consulte Dosis y Administración*].

#### *Tiroiditis*

##### *IMFINZI como Agente Único*

Tiroiditis inmuno mediada se produjo en el 0.5% (9/1889) de los pacientes que recibieron IMFINZI, incluyendo reacciones adversas grado 3 (<0.1%) Los eventos se resolvieron en 4 de los 9 pacientes y dio lugar a la interrupción permanente en 1 paciente. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 3 pacientes (3/9) con tiroiditis inmuno mediada, mientras que 8 pacientes (8/9) requirieron terapia endocrina.

##### *IMFINZI con Tremelimumab-actl*

Se produjo tiroiditis inmunomediada en el 1.5 % (6/388) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl. Los eventos se resolvieron en 2 de los 6 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 2 pacientes (2/6) con tiroiditis inmunomediada, de estos 1 paciente requirió tratamiento con corticosteroides a dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Todos los pacientes requirieron otra terapia, incluida la terapia de reemplazo hormonal, tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueadores de los canales de calcio o bloqueadores beta.

##### *IMFINZI con Tremelimumab-actl y quimioterapia basada en platino*

Se produjo tiroiditis inmunomediada en el 1.2 % (7/596) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl. Los eventos se resolvieron en 2 de los 7 pacientes y uno resultó en la interrupción permanente. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 2 pacientes (2/7) con tiroiditis inmunomediada, mientras que todos los pacientes requirieron terapia endocrina.

#### *Hipertiroidismo*

### *IMFINZI como Agente Único*

Hipertiroidismo inmuno mediado se produjo en 2.1% (39/1889) de pacientes que recibieron IMFINZI. Los eventos se resolvieron en 30 de los 39 pacientes y no llevaron a la discontinuación permanente de IMFINZI en ningún paciente. Corticosteroides sistémicos fueron requeridos en 9 pacientes (9/39) con hipertiroidismo inmuno mediada, mientras que 35 pacientes (35/39) requirieron terapia endocrina.

### *IMFINZI con Tremelimumab-actl*

Se produjo hipertiroidismo inmunomediado en el 4.6 % (18/388) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl, incluidas las reacciones adversas de Grado 3 (0.3 %). Los eventos se resolvieron en 15 de los 18 pacientes. Dos pacientes (2/18) requirieron tratamiento con corticoides a dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Diecisiete pacientes requirieron otra terapia (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueadores de los canales de calcio o bloqueadores beta).

### *IMFINZI con Tremelimumab-actl y quimioterapia basada en platino*

Se produjo hipertiroidismo inmunomediado en el 5% (30/596) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (0.2%). Los eventos se resolvieron en 21 de los 30 pacientes. Se necesitaron corticosteroides sistémicos en 5 pacientes (5/30) con hipertiroidismo inmunomediado, mientras que 28 pacientes (28/30) requirieron terapia endocrina.

### *Hipotiroidismo*

#### *IMFINZI como agente único*

El hipotiroidismo mediado inmune ocurrió en el 8.3% (156/1889) de los pacientes que recibieron IMFINZI, incluyendo reacciones adversas de grado 3 (< 0.1%). Los eventos se resolvieron en 31 de los 156 pacientes y no llevaron a la discontinuación permanente de IMFINZI en ningún paciente. Se necesitaron corticosteroides sistémicos en 11 pacientes (11/156) y la mayoría de los pacientes (152/156) requirió reemplazo de la hormona tiroidea a largo plazo.

#### *IMFINZI con Tremelimumab-actl*

Se produjo hipotiroidismo inmunomediado en el 11 % (42/388) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl. Los eventos se resolvieron en 5 de los 42 pacientes. Un paciente recibió tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Todos los pacientes requirieron otra terapia (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueadores de los canales de calcio o bloqueadores beta).

#### *IMFINZI con Tremelimumab-actl y quimioterapia basada en platino*

Se produjo hipotiroidismo inmunomediado en el 8.6% (51/596) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (0.5%). Se requirieron corticosteroides sistémicos en 2 pacientes (2/51) y todos los pacientes requirieron terapia endocrina.

### *Diabetes Mellitus Tipo 1, que puede presentar cetoacidosis diabética*

Monitoree a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Inicie el tratamiento con insulina según esté clínicamente indicado. Suspender o s permanentemente IMFINZI según la severidad [*consulte Dosis y Administración*].

#### *IMFINZI como agente único*

Diabetes mellitus tipo 1 de Inmuno mediada de Grado 3 ocurrió en <0.1% (1/1889) de los pacientes que recibieron IMFINZI. Este paciente requirió tratamiento con insulina a largo plazo y se suspendió

permanentemente IMFINZI. 2 pacientes adicionales (0.1%, 2/1889) presentaron eventos de hiperglicemia, requiriendo terapia con insulina, que no se había resuelto en el tiempo de reporte.

#### *IMFINZI con Tremelimumab-actl*

Dos pacientes (0.5%, 2/388) tuvieron eventos de hiperglucemia que requirieron tratamiento con insulina que no se resolvieron en el último seguimiento.

#### *IMFINZI con Tremelimumab-actl y quimioterapia basada en platino*

Se produjo diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada en el 0.5 % (3/596) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl, incluidas reacciones adversas de grado 3 (0.3 %). Todos los pacientes requirieron terapia endocrina.

#### Nefritis Inmunomediada con disfunción renal

IMFINZI puede causar nefritis inmunomediada.

#### *IMFINZI como Agente Único*

Nefritis inmunomediada se produjo en el 0.5% (10/1889) de los pacientes que recibieron IMFINZI incluidos reacciones adversas de grado 3 (<0.1%). Los eventos se resolvieron en 5 de los 10 pacientes y dieron lugar a la suspensión permanente en 3 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los pacientes con nefritis inmuno mediada.

#### *IMFINZI con Tremelimumab-actl*

Se produjo nefritis inmunomediada en el 1 % (4/388) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl, incluidas reacciones adversas de grado 3 (0.5 %). Los eventos se resolvieron en 3 de los 4 pacientes y resultaron en la suspensión permanente en 2 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los pacientes con nefritis inmunomediada, de estos 3 pacientes requirieron tratamiento con corticosteroides a dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día).

#### *IMFINZI con Tremelimumab-actl y quimioterapia basada en platino*

Se produjo nefritis inmunomediada en el 0.7% (4/596) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (0.2%). Los eventos se resolvieron en 1 de los 4 pacientes y dieron lugar a la interrupción permanente en 3 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los pacientes con nefritis inmunomediada.

#### Reacciones Dermatológicas Inmunomediadas

IMFINZI puede causar erupción cutánea o dermatitis inmunomediadas. Dermatitis exfoliativa, incluyendo el síndrome de Stevens Johnson (SJS), erupción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), se ha producido con anticuerpos anti- PD-1/L-1. Emolientes tópicos y/o los corticosteroides tópicos pueden ser adecuados para tratar erupciones no exfoliativas leves a moderadas. Suspender o interrumpir permanentemente IMFINZI, según la severidad [*consulte Dosis y Administración*].

#### *IMFINZI como agente único*

En 1.8% (34/1889) de los pacientes que recibieron IMFINZI, presentaron erupciones o dermatitis inmune mediada incluyendo reacciones adversas de grado 3 (0.4%). Los eventos se resolvieron en 19 de los 34 pacientes y dieron lugar a la interrupción permanente en 2 pacientes. Se necesitaron corticosteroides sistémicos en todos los pacientes con erupción o dermatitis inmuno mediada.

#### *IMFINZI con Tremelimumab-actl*

Ocurrió erupción o dermatitis inmunomediada en el 4.9 % (19/388) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl, incluidas reacciones adversas de Grado 4 (0.3 %) y Grado 3 (1.5 %). Los eventos se resolvieron en 13 de los 19 pacientes y resultaron en la suspensión permanente en 2 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los pacientes con erupción o dermatitis inmunomediada, de estos 12 pacientes requirieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Un paciente recibió otros inmunosupresores.

#### *IMFINZI con Tremelimumab-actl y quimioterapia basada en platino*

Se produjo erupción o dermatitis inmunomediada en el 7.2% (43/596) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (0.3%). Los eventos se resolvieron en 32 de los 43 pacientes y dieron lugar a la interrupción permanente en 2 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los pacientes con erupción o dermatitis inmunomediada.

#### Pancreatitis inmunomediada

IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl puede causar pancreatitis inmunomediada.

#### *IMFINZI con Tremelimumab-actl*

Se produjo pancreatitis inmunomediada en el 2.3 % (9/388) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl, incluidas reacciones adversas de Grado 4 (0.3 %) y Grado 3 (1.5 %). Los eventos se resolvieron en 6 de los 9 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en los 9 pacientes, y de estos 7 pacientes requirieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día).

#### Otras Reacciones Adversas Inmunomediadas

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas, mediadas por el sistema inmunitario, ocurrieron con una incidencia de menos del 1% en pacientes que recibieron IMFINZI o IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl, o fueron notificados con el uso de otros anticuerpos bloqueantes PD-1/PD-L1.

**Cardiaca/vascular:** Miocarditis, pericarditis, vasculitis.

**Sistema nervioso:** Meningitis, encefalitis, mielitis y desmielinización, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluida la exacerbación), Síndrome de Guillain-Barré, paresia nerviosa, neuropatía autoinmune.

**Ocular:** Pueden ocurrir Uveítis, iritis y otras toxicidades inflamatorias oculares. Algunos casos pueden asociarse con desprendimiento de retina. Pueden ocurrir varios grados de discapacidad visual para incluir la ceguera. Si la uveítis se produce en combinación con otras reacciones adversas inmuno mediadas, considere un síndrome similar a Vogt-Koyanagi-Harada, ya que esto puede requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

**Gastrointestinal:** Pancreatitis incluyendo aumentos en los niveles séricos de amilasa y lipasa, gastritis, duodenitis.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** Miositis/polimiositis, rabdomiólisis y secuelas asociadas incluyendo insuficiencia renal, artritis, polimialgia reumática.

**Endocrino:** Hipoparatiroidismo

**Otros (hematológica/inmune):** anemia hemolítica, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis Kikuchi), sarcoidosis, trombocitopenia inmune, rechazo de trasplante de órganos sólidos, rechazo de otros trasplantes (incluido el injerto de córnea).

Precaución específica del tratamiento (IMFINZI en combinación con olaparib en cáncer de endometrio)

### *Toxicidad hematológica*

Se notificó aplasia eritrocitaria pura (AEP) cuando el tratamiento de mantenimiento con olaparib se usó en combinación con IMFINZI, después del tratamiento con IMFINZI en combinación con quimioterapia basada en platino. Si se confirma AEP, se debe suspender el tratamiento con IMFINZI y olaparib.

Se notificó anemia hemolítica autoinmune (AHAI) cuando el tratamiento de mantenimiento con olaparib se usó en combinación con IMFINZI, después del tratamiento con IMFINZI en combinación con quimioterapia basada en platino. Si se confirma AHAI, se debe suspender el tratamiento con IMFINZI y olaparib.

## **7.2. Reacciones relacionadas con la Infusión**

IMFINZI puede causar reacciones graves o potencialmente mortales relacionadas con la infusión. Monitoree los signos y síntomas de las reacciones relacionadas con la infusión. Interrumpa, reduzca la velocidad o suspenda permanentemente IMFINZI según la gravedad [*consulte Dosis y Administración*]. Para las reacciones relacionadas con la infusión de Grado 1 o 2, considere usar medicamentos previos con dosis posteriores.

### *IMFINZI como Agente Único*

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2.2% (42/1889) de los pacientes que recibieron IMFINZI, incluido reacciones adversas de Grado 3 (0.3%).

### *IMFINZI en Combinación con Tremelimumab-actl*

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en 2.6 % (10/388) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl.

### *IMFINZI con Tremelimumab-actl y quimioterapia basada en platino*

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2.9 % (17/596) de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (0.3 %).

## **7.3. Complicaciones de HSCT alogénico después de IMFINZI**

Pueden ocurrir complicaciones fatales y otras complicaciones graves en pacientes que reciben trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT) antes o después de ser tratados con un anticuerpo anti-PD-1/L-1. Las complicaciones relacionadas con el trasplante incluyen la enfermedad hiperaguda injerto-contra-huésped (EICH), EICH aguda, EICH crónica, enfermedad venoclusiva hepática (VOD) después de acondicionamiento de intensidad reducida y síndrome febril que requiere esteroides (sin una causa infecciosa identificada). Estas complicaciones pueden ocurrir a pesar de la intervención terapéutica entre el bloqueo PD-1/L-1 y el HSCT alogénico.

Monitorear de cerca a los pacientes para evidenciar complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenir con prontitud. Considere el beneficio frente a los riesgos del tratamiento con un anticuerpo anti-PD-1/L-1 antes o después de un TSCT alogénico.

## **7.4. Toxicidad Embrío-fetal**

Según su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, IMFINZI puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción en animales, la administración de durvalumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento del parto prematuro, pérdida fetal y muerte neonatal prematura. Informe a las mujeres

embarazadas sobre el riesgo potencial para un feto. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con IMFINZI y durante 3 meses después de la última dosis de IMFINZI [*consulte Uso en Poblaciones Específicas*].

## 8. REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan con mayor detalle en otras secciones del etiquetado.

- Reacciones Adversas Inmunomediadas [*consulte Advertencias y Precauciones*].
- Reacciones Relacionadas con la Perfusión [*consulte Advertencias y Precauciones*].

### 8.1. Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos descritos en la sección de Advertencias y Precauciones reflejan la exposición a IMFINZI como agente único con un total de 1889 pacientes inscritos en el estudio PACIFIC (un estudio aleatorizado, controlado con placebo que inscribió a 475 pacientes con CPCNP no reseccable en estadio III), Estudio 1108 (un estudio de etiqueta abierta, de un solo brazo, estudio multicohorte que inscribió a 970 pacientes con tumores sólidos avanzados), y un estudio de etiqueta abierta, de un solo brazo adicional (estudio ATLANTIC) que inscribió a 444 pacientes con tumores sólidos avanzados, incluido el CPCNP. En estos estudios, IMFINZI se administró a una dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas. Entre los 1889 pacientes, el 38% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 18% estuvo expuesto durante 12 meses o más. Los datos también reflejan la exposición a IMFINZI en combinación con quimioterapia en 265 pacientes del estudio CASPIAN (un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta en pacientes con ES-CPCP), en 338 pacientes del estudio TOPAZ-1 (un estudio aleatorizado y doble ciego en pacientes con CVB). En los estudios CASPIAN y TOPAZ-1, IMFINZI se administró a una dosis de 1500 mg cada 3 o 4 semanas.

Los datos descritos en las Advertencias y Precauciones también reflejan la exposición a IMFINZI 1500 mg en combinación con tremelimumab-actl 300 mg en 388 pacientes en HIMALAYA. En el estudio HIMALAYA, los pacientes recibieron IMFINZI 1500 mg en combinación con tremelimumab-actl como una única infusión intravenosa de 300 mg, seguida de IMFINZI 1500 mg cada 4 semanas. La población de seguridad agrupada (N = 596) descrita en la sección Advertencias y Precauciones refleja la exposición a IMFINZI 1500 mg en combinación con tremelimumab-actl 75 mg y la histología en regímenes de quimioterapia basada en platino en 330 pacientes en POSEIDON [*consulte Estudios clínicos*] y 266 pacientes con ES-CPCP en CASPIAN que recibieron hasta cuatro ciclos de platino-etopósido más IMFINZI 1500 mg con tremelimumab-actl 75 mg cada 3 semanas seguido de IMFINZI 1500 mg cada 4 semanas (un régimen no aprobado para el cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio extenso). Entre los 596 pacientes, el 55 % estuvo expuesto a IMFINZI durante 6 meses o más y el 24 % estuvo expuesto durante 12 meses o más.

Los datos descritos en esta sección reflejan la exposición en pacientes tratados con IMFINZI en combinación con quimioterapia basada en platino seguida de IMFINZI en combinación con olaparib (quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib) (N=238).

Los datos descritos en esta sección reflejan la exposición a IMFINZI en pacientes con CPCNP no reseccable en estadio III inscritos en el estudio PACIFIC, en pacientes con CPCNP metastásico inscritos en el estudio POSEIDON, en pacientes con ES-CPCP inscritos en el estudio CASPIAN, en pacientes con CVB inscritos en el estudio TOPAZ-1, en pacientes con CHC irreseccable incluidos en el estudio HIMALAYA, en

pacientes con CPCNP resecable inscritos en el estudio AEGEAN, y en pacientes con cáncer de endometrio enrolados en el estudio DUO-E.

### Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas

#### *Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del CPCNP resecable - AEGEAN*

La seguridad de IMFINZI en combinación con quimioterapia neoadyuvante con platino seguido de cirugía, y tratamiento adyuvante continuado con IMFINZI como agente único después de la cirugía, se investigó en AEGEAN, un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico para pacientes con CPCNP resecable (estadío IIA a estadío IIIB seleccionado [AJCC, 8ª edición]); escamoso o no escamoso [consulte Estudios Clínicos].

Se encuentran disponibles datos de seguridad para los 799 pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con quimioterapia (n = 401) o placebo en combinación con quimioterapia (n = 398).

La mediana de la duración de la exposición a 1500 mg de IMFINZI cada 3 semanas en la fase neoadyuvante fue de 12 semanas (rango: de 0 a 19 semanas). La mediana de la duración de la exposición a 1500 mg de IMFINZI cada 4 semanas en la fase adyuvante fue de 37 semanas (rango: de 4 a 67 semanas). La mediana de la edad de los pacientes que recibieron IMFINZI fue de 65 años (rango: de 30 a 88), 52 % de 65 años o más, 12 % de 75 años o más; 65 % hombres; 54 % de raza blanca, 41 % asiáticos, 1 % de raza negra, 3 % de otras razas; y 17 % hispanos o latinos.

Las reacciones adversas más frecuentes (que se produjeron en  $\geq 20$  % de los pacientes) fueron anemia, náuseas, estreñimiento, fatiga, dolor musculoesquelético y erupción.

La Tabla 5 resume las reacciones adversas que ocurrieron en ( $\geq 10$  %) de los pacientes tratados con IMFINZI en combinación con quimioterapia.

**Tabla 5. Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10$  % de los pacientes en el estudio AEGEAN**

Reacción adversa	IMFINZI con quimioterapia N=401		Placebo con quimioterapia N=398	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grade 3 o 4 (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Náuseas	25	0.2	29	0.3
Constipación	25	0.2	21	0
Diarrea *	14	1.0	13	1.3
Vómitos	11	0.7	11	1.0
<b>Trastornos generales y condiciones administrativas del sitio</b>				
Fatiga †	25	0	25	1.5
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Erupción <sup>p</sup>	22	0.5	14	0.3
Pirexia	12	0.2	6	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>b</sup>	24	1.0	29	0.5
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>				
Disminución del apetito	18	0.2	18	0.3
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Neuropatía periférica <sup>a</sup>	16	0.5	22	0.8

Reacción adversa	IMFINZI con quimioterapia N=401		Placebo con quimioterapia N=398	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grade 3 o 4 (%)
<b>Trastornos endocrinos</b>				
Hipotiroidismo <sup>¶</sup>	11	0	3.8	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos / Tos productiva	11	0	13	0
Neumonía <sup>#,‡</sup>	11	3.5	10	3.0
COVID-19 <sup>§</sup>	11	0.2	9	0.8
<b>Trastornos psiquiátricos</b>				
Insomnio	10	0	12	0

\* incluye colitis, diarrea, enteritis y proctitis.

† incluye fatiga y astenia.

P incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción farmacológica, eccema, eccema esteatótico, eritema, síndrome palmar-eritrodiseptesia, penfigoide, erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica y erupción pustulosa, exfoliación cutánea y dermatitis urticarial.

β incluye artralgia, artritis, dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, molestias musculoesqueléticas, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, dolor en las extremidades y dolor espinal.

à incluye disestesia, hipoestesia, neuralgia, neuropatía periférica, parestesia, neuropatía sensorial periférica y polineuropatía.

¶ incluye aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre e hipotiroidismo.

# Incluye infección del tracto respiratorio inferior, absceso pulmonar, neumonía paraneoplásica, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana, neumonía por clamidias, neumonía criptocócica, neumonía por hongos, neumonía por pseudomonas, neumonía estreptocócica, neumonía vírica y neumonía posterior al procedimiento.

‡ Cinco eventos de grado 5 en el grupo de IMFINZI y cuatro eventos de grado 5 en el grupo de placebo.

§ Incluye COVID-19 y neumonía por COVID-19. Cinco eventos de grado 5 en el grupo de IMFINZI y un evento de grado 5 en el grupo de placebo.

La Tabla 6 resume las anomalías de laboratorio en los pacientes tratados con IMFINZI en combinación con quimioterapia.

**Tabla 6. Anomalías de Laboratorio seleccionadas (>20 %) que empeoraron en comparación con los valores iniciales en pacientes con la enfermedad que recibieron IMFINZI con quimioterapia en AEGEAN**

Anormalidad de Laboratorio *	IMFINZI con quimioterapia <sup>†</sup>		Placebo con quimioterapia <sup>P</sup>	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grade 3 o 4 (%)
<b>Hematología</b>				
Disminución de la hemoglobina	78	10	75	9
Disminución de los leucocitos	63	12	64	11
Disminución de Neutrófilos	52	24	56	27
Disminución de plaquetas	46	7	44	8
Disminución de los linfocitos	41	11	37	9
<b>Química</b>				
Calcio corregido, disminuido	51	3.3	52	4.5
Aumento de la alanina aminotransferasa	49	6	42	2
Aumento de aspartato aminotransferasa	47	3.5	37	1.8
Aumento de potasio	33	1.5	29	2

Disminución de sodio	35	5	33	6
Aumento de la gamma glutamil transferasa	36	4.7	35	2.1
Aumento de la creatinina en sangre	32	2.3	27	3.3
Aumento de amilasa	25	4.7	24	3.6
Hipomagnesemia	22	2.8	20	3.6
Lipasa aumentada	23	4.9	24	7

\* Clasificado según NCI CTCAE V5.

† El denominador utilizado para calcular la tasa varió de 349 a 399 según el número de pacientes con un valor inicial y, al menos, un valor posterior al tratamiento.

‡ El denominador utilizado para calcular la tasa varió de 333 a 398 según el número de pacientes con un valor inicial y, al menos, un valor posterior al tratamiento.

### *Fase neoadyuvante de AEGEAN*

Un total de 401 pacientes recibieron al menos 1 dosis de IMFINZI en combinación con quimioterapia con platino como tratamiento neoadyuvante y 398 pacientes recibieron al menos 1 dosis de placebo en combinación con quimioterapia con platino como tratamiento neoadyuvante.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 21 % de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con quimioterapia con platino como tratamiento neoadyuvante; las reacciones adversas graves más frecuentes ( $\geq 1$  %) fueron neumonía (2.7 %), anemia (1.5 %), mielosupresión (1.5 %), vómitos (1.2 %), neutropenia (1 %) y lesión renal aguda (1 %). Hubo reacciones adversas mortales en el 2 % de los pacientes, incluida la muerte por neumonía por COVID-19 (0.5 %), sepsis (0.5 %), miocarditis (0.2 %), disminución del apetito (0.2 %), hemoptisis (0.2 %) y muerte no especificada de otra manera (0.2 %).

Se produjo la discontinuación permanente de cualquier fármaco del estudio debido a una reacción adversa en el 14 % de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con quimioterapia con platino como tratamiento neoadyuvante; las reacciones adversas más frecuentes ( $>0.5$  %) que derivaron en la discontinuación permanente de cualquier fármaco del estudio fueron anemia (1.5 %), neutropenia (0.7 %), mielosupresión (0.7 %) y neuropatía sensorial periférica (0.7 %). Se produjo la discontinuación permanente de IMFINZI debido a una reacción adversa en el 6.7 % de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con quimioterapia con platino como tratamiento neoadyuvante; las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 0.5$  %) que derivaron en la discontinuación permanente de IMFINZI fueron neuropatía sensorial periférica (0.7 %) y neumonitis (0.5 %).

De los 401 pacientes tratados con IMFINZI y los 398 pacientes tratados con placebo que recibieron tratamiento neoadyuvante, el 1.7 % (n = 7) y el 1 % (n = 4), respectivamente, no recibieron cirugía debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas que derivaron en la cancelación de la cirugía en el grupo de IMFINZI fueron neumonía por COVID-19, infección por VIH, neumonitis, cáncer de próstata, cáncer de colon, prurito y colitis.

De los 325 pacientes tratados con IMFINZI que recibieron cirugía, el 4 % (n = 15) experimentó retraso de la cirugía (un retraso quirúrgico se define como una cirugía en el estudio que se produce más de 40 días después de la última dosis del tratamiento del estudio en el período neoadyuvante) debido a reacciones adversas. De los 326 pacientes tratados con placebo que recibieron cirugía, el 4 % (n = 16) experimentó un retraso de la cirugía debido a reacciones adversas.

De los 325 pacientes tratados con IMFINZI que recibieron cirugía, el 6.5 % (n = 21) no recibió tratamiento adyuvante debido a reacciones adversas. De los 326 pacientes tratados con placebo que recibieron cirugía, el 5.8 % (n = 19) no recibió tratamiento adyuvante debido a reacciones adversas.

#### *Fase adyuvante de AEGEAN*

Un total de 265 pacientes en el grupo de IMFINZI y 254 pacientes en el grupo de placebo recibieron al menos 1 dosis de tratamiento adyuvante.

De los pacientes que recibieron IMFINZI como agente único como tratamiento adyuvante, el 13 % experimentó reacciones adversas graves. Las reacciones adversas graves más frecuentes que se informaron en >1 % de los pacientes fueron neumonía (1.9 %), neumonitis (1.1 %) y COVID-19 (1.1 %). Durante la fase adyuvante del estudio, se produjeron cuatro reacciones adversas mortales, entre las que se incluyen neumonía por COVID-19, neumonía por aspiración, enfermedad pulmonar intersticial y aneurisma aórtico. Se produjo la discontinuación permanente de IMFINZI adyuvante debido a una reacción adversa en el 8 % de los pacientes. La reacción adversa más frecuente ( $\geq 0.5$  %) que derivó en la discontinuación permanente de IMFINZI adyuvante fue neumonitis (1.1 %) y erupción (0.8 %).

#### *CPCNP no resecable en estadio III - PACIFIC*

En el estudio PACIFIC, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se evaluó la seguridad de IMFINZI en pacientes con CPCNP en estadio III que completaron quimiorradioterapia concurrente basada en platino dentro de los 42 días previos al inicio del fármaco del estudio. Un total de 475 pacientes recibieron IMFINZI 10 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas. El estudio excluyó a los pacientes que tenían progresión de la enfermedad después de la quimiorradiación, con enfermedad autoinmune activa o previa dentro de los 2 años posteriores al inicio del estudio o con afecciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica [*consulte Estudios Clínicos*].

Las características de la población del estudio fueron: mediana de edad de 64 años (rango: 23 a 90), 45% de edad de 65 años o más, 70% masculino, 69% blanco, 27% asiático, 75% ex fumador, 16% fumador actual, y el 51% tenía un estado de desempeño de la OMS de 1. Todos los pacientes recibieron radioterapia definitiva según el protocolo, de los cuales el 92% recibió una dosis de radiación total de 54 Gy a 66 Gy. La mediana de la duración de la exposición a IMFINZI fue de 10 meses (rango: 0.2 a 12.6).

IMFINZI se suspendió debido a reacciones adversas en el 15% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la suspensión de IMFINZI fueron neumonitis o neumonitis por radiación en el 6% de los pacientes. Se produjeron reacciones adversas graves en el 29% de los pacientes que recibieron IMFINZI. Las reacciones adversas severas más frecuentes notificadas en al menos el 2% de los pacientes fueron neumonitis o neumonitis por radiación (7%) y neumonía (6%). La neumonitis fatal o la neumonitis por radiación y la neumonía mortal ocurrieron en <2% de los pacientes y fueron similares en todos los brazos. Las reacciones adversas más comunes (que ocurrieron en  $\geq 20$ % de los pacientes) fueron tos, fatiga, neumonitis o neumonitis por radiación, infecciones del tracto respiratorio superior, disnea y erupción cutánea.

La Tabla 7 resume las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes tratados con IMFINZI.

#### **Tabla 7. Reacción Adversas que Ocurren en $\geq 10$ % de los Pacientes en el Estudio PACIFIC**

	IMFINZI N = 475		Placebo N = 234	
Reacción Adversa	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos, y Mediastinales</b>				
Tos/Tos Productiva	40	0.6	30	0.4
Neumonitis* /Neumonitis por Radiación	34	3.4	25	3
Disnea <sup>†</sup>	25	1.5	25	2.6
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Diarrea	18	0.6	19	1.3
Dolor abdominal <sup>‡</sup>	10	0.4	6	0.4
<b>Trastornos Endocrinos</b>				
Hipotiroidismo <sup>§</sup>	12	0.2	1.7	0
<b>Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción <sup>¶</sup>	23	0.6	12	0
Prurito <sup>#</sup>	12	0	6	0
<b>Trastornos Generales</b>				
Fatiga <sup>Ⓟ</sup>	34	0.8	32	1.3
Pirexia	15	0.2	9	0
<b>Infecciones</b>				
Infecciones de tracto respiratorio superior <sup>β</sup>	26	0.4	19	0
Neumonía <sup>à</sup>	17	7	12	6

\* Incluye neumonitis intersticial aguda, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, fibrosis pulmonar

<sup>†</sup> Incluye disnea y disnea de esfuerzo

<sup>‡</sup> Incluye dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y dolor en el costado

<sup>§</sup> Incluye hipotiroidismo autoinmune e hipotiroidismo

<sup>¶</sup> Incluye erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, eritema, eccema, erupción y dermatitis

<sup>#</sup> Incluye prurito generalizado y prurito

<sup>Ⓟ</sup> Incluye astenia y fatiga

<sup>β</sup> Incluye laringitis, nasofaringitis, absceso periamigdalino, faringitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueobronquitis e infección del tracto respiratorio superior

<sup>à</sup> Incluye infección pulmonar, neumonía por pneumocystis jirovecii, neumonía, neumonía adenoviral, neumonía bacteriana, neumonía citomegaloviral, neumonía haemophilus, neumonía klebsiella, neumonía necrotizante, neumonía neumocócica y neumonía estreptocócica

Otras reacciones adversas que ocurrieron en menos del 10% de los pacientes tratados con IMFINZI fueron disfonía, disuria, sudores nocturnos, edema periférico y una mayor susceptibilidad a las infecciones.

La Tabla 8 resume las anomalías de laboratorio que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con IMFINZI.

### **Tabla 8. Anormalidades de Laboratorio que Empeoran desde el Inicio del Estudio en $\geq 20\%$ de los Pacientes en el Estudio PACIFIC**

Anormalidad de Laboratorio	IMFINZI		Placebo	
	Todos los Grados* (%) <sup>†</sup>	Grado 3 o 4 (%)	Todos los Grados* (%) <sup>†</sup>	Grado 3 o 4 (%)
<b>Química</b>				
Hiperglicemia	52	8	51	8
Hipocalcemia	46	0.2	41	0
ALT Incrementada	39	2.3	22	0.4
AST Incrementada	36	2.8	21	0.4
Hiponatremia	33	3.6	30	3.1
Hipercalemia	32	1.1	29	1.8
GGT Incrementada	24	3.4	22	1.7
<b>Hematología</b>				
Linfopenia	43	17	39	18

\* Clasificado de acuerdo a NCI CTCAE versión 4.0

<sup>†</sup> La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio inicial y al menos una en el laboratorio: IMFINZI (rango: 464 a 470) y placebo (rango: 224 a 228)

### *CPCNP metastásico - POSEIDON*

La seguridad de IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl y quimioterapia basada en platino en pacientes con CPCNP metastásico se evaluó en POSEIDON (NCT03164616), un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico y controlado con activo. Un total de 330 pacientes recibieron IMFINZI 1500 mg en combinación con tremelimumab-actl ( $\geq 30$  kg de peso corporal recibieron 75 mg y  $< 30$  kg de peso corporal recibieron 1 mg/kg) y regímenes de quimioterapia con platino basados en histología [*consulte Estudios clínicos*]. De estos pacientes, el 66% recibió el máximo de 5 dosis de tremelimumab-actl y el 79% recibió al menos 4 dosis. El tratamiento se continuó con IMFINZI como agente único (o con IMFINZI y pemetrexed basado histológicamente para pacientes no escamosos según la decisión del investigador) hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. El estudio excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune activa o previa o con afecciones médicas que requerían corticosteroides sistémicos o inmunosupresores [*consulte Estudios clínicos*].

La mediana de edad de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl y quimioterapia basada en platino fue de 63 años (rango: 27 a 87); 80% hombres; 61% blancos, 29% asiáticos, 58% exfumadores, 25% fumadores actuales y 68% con un desempeño ECOG de 1.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 44% de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl y quimioterapia basada en platino. Las reacciones adversas graves más frecuentes notificadas en al menos el 2 % de los pacientes fueron neumonía (11 %), anemia (5 %), diarrea (2.4 %), trombocitopenia (2.4 %), pirexia (2.4 %) y neutropenia febril (2.1 %). Se produjeron reacciones adversas mortales en un total del 4.2% de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl y quimioterapia basada en platino. Estos incluyen hepatitis, nefritis, miocarditis, pancreatitis (todas en el mismo paciente), muerte (2 pacientes), sepsis (2 pacientes), neumonitis (2 pacientes), lesión renal aguda (2 pacientes), neutropenia febril (1 paciente), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (1 paciente), disnea (1 paciente), muerte súbita (1 paciente) y accidente cerebrovascular isquémico (1 paciente).

La interrupción permanente de IMFINZI o tremelimumab-actl debido a una reacción adversa se produjo en el 17% de los pacientes. Las reacciones adversas que resultaron en la interrupción permanente de IMFINZI o tremelimumab-actl en  $> 2\%$  de los pacientes incluyeron neumonía.

La interrupción o retraso de la dosificación de IMFINZI y tremelimumab-actl debido a una reacción adversa ocurrió en el 41% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron interrupción o retraso de la dosis de IMFINZI y tremelimumab-actl en > 1% de los pacientes incluyeron anemia, leucopenia/disminución del recuento de glóbulos blancos, neumonía, neumonitis, colitis, diarrea, hepatitis, erupción cutánea, astenia, aumento de amilasa, alanina aminotransferasa. aumentó, aumentó el aspartato aminotransferasa, aumentó la lipasa, disminuyó el recuento de neutropenia/neutrófilos y disminuyó el recuento de trombocitopenia/plaquetas.

Las reacciones adversas más comunes (que ocurrieron en  $\geq 20\%$  de los pacientes) fueron náuseas, fatiga, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, erupción cutánea y diarrea. Las anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 ( $\geq 10\%$ ) fueron neutropenia, anemia, leucopenia, linfocitopenia, aumento de lipasa, hiponatremia y trombocitopenia.

La Tabla 9 resume las reacciones adversas de POSEIDON.

**Tabla 9. Reacciones adversas ( $\geq 10\%$ ) en pacientes con CPCNP que recibieron IMFINZI en el estudio POSEIDON**

Reacción adversa	IMFINZI con tremelimumab-actl y quimioterapia basada en platino N = 330		Quimioterapia basada en platino N = 333	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grade 3 o 4 (%)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.</b>				
Tos / Tos productiva*	12	0	8	0.3
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Náuseas	42	1.8	37	2.1
Diarrea	22	1.5	15	1.5
Constipación	19	0	24	0.6
Vómitos	18	1.2	14	1.5
Estomatitis <sup>†</sup>	10	0	6	0.3
<b>Trastornos endocrinos</b>				
Hipotiroidismo <sup>‡</sup>	13	0	2.1	0
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.</b>				
Erupción <sup>§</sup>	27	2.4	10	0.6
Alopecia	10	0	6	0
Prurito	11	0	4.5	0
<b>Trastornos generales y condiciones administrativas del sitio</b>				
Fatiga / Astenia <sup>¶</sup>	36	5	32	4.5
Pirexia <sup>#</sup>	19	0	8	0
Edema <sup>Ⓟ</sup>	10	0	10	0.6
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>Ⓡ</sup>	29	0.6	22	1.5
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>				
Disminución del apetito	28	1.5	25	1.2
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Neumonía <sup>Ⓢ</sup>	17	8	12	4.2
Infecciones del tracto respiratorio superior <sup>Ⓣ</sup>	15	0.6	9	0.9

	IMFINZI con tremelimumab-actl y quimioterapia basada en platino N = 330		Quimioterapia basada en platino N = 333	
Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grade 3 o 4 (%)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Dolor de cabeza <sup>δ</sup>	11	0	8	0.6

\* Incluye tos y tos productiva.

† Incluye inflamación de las mucosas y estomatitis.

‡ Incluye aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre e hipotiroidismo.

§ Incluye eccema, eritema, dermatitis, erupción farmacológica, eritema multiforme, penfigoide, erupción cutánea, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa y erupción pustulosa.

¶ Incluye astenia y fatiga.

# Incluye aumento de la temperatura corporal, hiperpirexia, hipertermia y pirexia.

Ð Incluye edema facial, edema localizado y edema periférico.

Β Incluye artralgia, artritis, dolor de espalda, dolor de huesos, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco y dolor espinal.

à Incluye infección del tracto respiratorio inferior, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por aspiración y neumonía bacteriana.

è Incluye laringitis, nasofaringitis, faringitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueobronquitis e infección del tracto respiratorio superior.

ð Incluye dolor de cabeza y migraña.

La Tabla 10 resume las anomalías de laboratorio en POSEIDON.

**Tabla 10. Anomalías de laboratorio seleccionadas ( $\geq 10\%$ ) que empeoraron desde el inicio en pacientes con CPCNP que recibieron IMFINZI en el estudio POSEIDON**

Anomalía de laboratorio *	IMFINZI con tremelimumab-actl y quimioterapia basada en platino <sup>†</sup>		Quimioterapia basada en platino <sup>§</sup>	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Química				
Lipasa aumentada	35	14	25	5
Hiponatremia	55	13	50	11
Hipernatremia	15	0	14	0
Aumento de amilasa	41	9	25	6
Hipopotasemia	21	7	17	2.8
Hiperglucemia	42	6	37	3.1
Aumento de ALT	64	6	56	4.7
Aumento de AST	63	5	55	2.2
Aumento de la creatinina en sangre	89	4.0	83	1.9
Aumento de la fosfatasa alcalina	33	3.4	26	1.2
Aumento de la gamma glutamil transferasa	38	2.2	35	4.7
Hiperpotasemia	49	2.2	35	2.8
Albúmina disminuida	27	1.9	18	0.9
Hipocalcemia	58	0.9	49	0.9
Hipomagnesemia	12	4	23	0
Bilirrubinemia	16	0.9	8	0.3

Anomalía de laboratorio*	IMFINZI con tremelimumab-actl y quimioterapia basada en platino †		Quimioterapia basada en platino§	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Hematología				
Neutropenia	71	37	69	32
Anemia	84	24	84	25
Leucopenia	77	21	81	18
Linfocitopenia	67	20	60	19
Trombocitopenia	53	11	54	12

\* Clasificado según NCI CTCAE versión 4.03.

† El denominador utilizado para calcular la tasa varió de 45 a 326 según el número de pacientes con un valor inicial y al menos un valor posterior al tratamiento.

§ El denominador utilizado para calcular la tasa varió de 43 a 323 según el número de pacientes con un valor inicial y al menos un valor posterior al tratamiento.

### Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas

#### *Cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio extenso – CASPIAN*

La seguridad de IMFINZI en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino en ES-CPCP no tratado previamente se evaluó en CASPIAN, un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico, controlado con activo. Un total de 265 pacientes recibieron IMFINZI 1500 mg en combinación con quimioterapia cada 3 semanas durante 4 ciclos seguidos de IMFINZI 1500 mg cada 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El estudio excluyó pacientes con enfermedad autoinmune activa o previa o con afecciones médicas que requirieron corticosteroides o inmunosupresores sistémicos [*consulte Estudios Clínicos*]. Entre 265 pacientes que recibieron IMFINZI, el 49% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 19% estuvo expuesto durante 12 meses o más.

Entre 266 pacientes que recibieron quimioterapia sola, el 57% de los pacientes recibió 6 ciclos de quimioterapia y el 8% de los pacientes recibió irradiación craneal profiláctica (PCI) después de la quimioterapia.

IMFINZI se suspendió debido a reacciones adversas en el 7% de los pacientes que recibieron IMFINZI más quimioterapia. Estos incluyen neumonitis, hepatotoxicidad, neurotoxicidad, sepsis, cetoacidosis diabética y pancitopenia (1 paciente cada uno). Se produjeron reacciones adversas graves en el 31% de los pacientes que recibieron IMFINZI más quimioterapia. Las reacciones adversas severas más frecuentes notificadas en al menos el 1% de los pacientes fueron neutropenia febril (4.5%), neumonía (2.3%), anemia (1.9%), pancitopenia (1.5%), neumonitis (1.1%) y EPOC (1.1%) ) Se produjeron reacciones adversas fatales en el 4.9% de los pacientes que recibieron IMFINZI más quimioterapia. Estos incluyen pancitopenia, sepsis, shock séptico, trombosis de la arteria pulmonar, embolia pulmonar y hepatitis (1 paciente cada uno) y muerte súbita (2 pacientes). Las reacciones adversas más comunes (que ocurrieron en  $\geq 20\%$  de los pacientes) fueron náuseas, fatiga / astenia y alopecia.

La Tabla 11 resume las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes tratados con IMFINZI más quimioterapia.

#### **Tabla 11. Reacción Adversas que Ocurren en $\geq 10\%$ de Pacientes en el Estudio CASPIAN**

	IMFINZI con etopósido y carboplatino o cisplatino N = 265		Etopósido y carboplatino o cisplatino N = 266	
Reacción Adversa	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</b>				
Tos/Tos Productiva	15	0.8	9	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Náuseas	34	0.4	34	1.9
Estreñimiento	17	0.8	19	0
Vómitos	15	0	17	1.1
Diarrea	10	1.1	11	1.1
<b>Trastornos endocrinos</b>				
Hipertiroidismo*	10	0	0.4	0
<b>Trastornos de piel y tejidos subcutáneos</b>				
Alopecia	31	1.1	34	0.8
Erupción <sup>†</sup>	11	0	6	0
<b>Desordenes generales y condiciones del sitio de administración</b>				
Fatiga/Astenia	32	3.4	32	2.3
<b>Trastornos de metabolism y nutrición</b>				
Apetito disminuido	18	0.8	17	0.8

\* Incluye hipertiroidismo y enfermedad de Basedow

† Incluye erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, eritema, eccema, erupción y dermatitis

La Tabla 12 resume las anomalías de laboratorio que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con IMFINZI más quimioterapia.

**Tabla 12. Anormalidades de Laboratorio que Empeoran desde la Línea Base que Ocurren en ≥ 20%\* de Pacientes en el Estudio CASPIAN**

Anormalidad de Laboratorio	IMFINZI con Etopósido y Carboplatino o Cisplatino Grado <sup>†</sup> 3 o 4 (%) <sup>‡</sup>	Etopósido y Carboplatino o Cisplatino Grado <sup>†</sup> 3 o 4 (%) <sup>‡</sup>
<b>Química</b>		
Hiponatremia	11	13
Hipomagnesemia	11	6
Hiperglicemia	5	5
Fosfatasa alcalina incrementada	4.9	3.5
ALT Incrementada	4.9	2.7
AST Incrementada	4.6	1.2
Hipocalcemia	3.5	2.4
Creatinina sanguínea incrementada	3.4	1.1
Hipercalemia	1.5	3.1
TSH disminuida < LLN <sup>§</sup> y ≥ LLN en la línea base	NA	NA
<b>Hematología</b>		
Neutropenia	41	48
Linfopenia	14	13
Anemia	13	22

	<b>IMFINZI con Etopósido y Carboplatino o Cisplatino</b>	<b>Etopósido y Carboplatino o Cisplatino</b>
<b>Anormalidad de Laboratorio</b>	<b>Grado<sup>†</sup> 3 o 4 (%)<sup>‡</sup></b>	<b>Grado<sup>†</sup> 3 o 4 (%)<sup>‡</sup></b>
Trombocitopenia	12	15

\* El corte de frecuencia se basa en cualquier cambio de grado desde la línea de base

† Calificación según NCI CTCAE versión 4.03

‡ La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio inicial y al menos una en el laboratorio: IMFINZI (rango: 258 a 263) y quimioterapia (rango: 253 a 262) excepto el magnesio de IMFINZI con quimioterapia (18) y quimioterapia (16)

§ LLN = límite inferior de lo normal

## Cáncer de Vías Biliares

### *CVB localmente avanzado o metastásico - TOPAZ-1*

La seguridad de IMFINZI en combinación con gemcitabina y cisplatino en el CVB localmente avanzado o metastásico se evaluó en TOPAZ-1, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Un total de 338 pacientes recibieron 1500 mg de IMFINZI en combinación con gemcitabina y cisplatino cada 3 semanas hasta 8 ciclos, seguidos de 1500 mg de IMFINZI cada 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes con trastornos autoinmunes o inflamatorios activos o previamente documentados, infección por VIH u otras infecciones activas, incluida la tuberculosis o la hepatitis C, no fueron elegibles [*consulte Estudios clínicos*].

IMFINZI se interrumpió debido a reacciones adversas en el 6% de los pacientes que recibieron IMFINZI más quimioterapia. Los eventos notificados con mayor frecuencia que dieron lugar a la interrupción fueron sepsis (3 pacientes) y accidente cerebrovascular isquémico (2 pacientes). Los eventos restantes se dispersaron por clases de órganos y sistemas y se notificaron en 1 paciente cada uno. Se produjeron reacciones adversas graves en el 47% de los pacientes que recibieron IMFINZI más quimioterapia. Las reacciones adversas graves más frecuentes notificadas en al menos el 2% de los pacientes fueron colangitis (7%), pirexia (3.8%), anemia (3.6%), sepsis (3.3%) y lesión renal aguda (2.4%). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 3.6% de los pacientes que recibieron IMFINZI más quimioterapia. Entre ellas se incluyen accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico (4 pacientes), sepsis (2 pacientes) y hemorragia gastrointestinal alta (2 pacientes). Las reacciones adversas más frecuentes (ocurrieron en  $\geq 20\%$  de los pacientes) fueron fatiga, náuseas, estreñimiento, disminución del apetito, dolor abdominal, erupción cutánea y pirexia. En la Tabla 13 se resumen las reacciones adversas que se produjeron en pacientes tratados con IMFINZI más quimioterapia

**Tabla 13. Reacciones Adversas que se Produjeron en  $\geq 10\%$  de los Pacientes del Estudio TOPAZ-1**

Reacción adversa	IMFINZI con Gemcitabina y Cisplatino N = 338		Placebo con Gemcitabina y Cisplatino N = 342	
	Todos los grados* (%)	Grado* 3-4 (%)	Todos los grados* (%)	Grado* 3-4 (%)
<b>Trastornos generales y condiciones del lugar de administración</b>				
Fatiga <sup>†</sup>	42	6	43	6
Pirexia	20	1.5	16	0.6
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				

	<b>IMFINZI con Gemcitabina y Cisplatino N = 338</b>		<b>Placebo con Gemcitabina y Cisplatino N = 342</b>	
<b>Reacción adversa</b>	<b>Todos los grados* (%)</b>	<b>Grado* 3-4 (%)</b>	<b>Todos los grados* (%)</b>	<b>Grado* 3-4 (%)</b>
Náuseas	40	1.5	34	1.8
Estreñimiento	32	0.6	29	0.3
Dolor abdominal <sup>‡</sup>	24	0.6	23	2.9
Vómitos	18	1.5	18	2.0
Diarrea	17	1.2	15	1.8
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>				
Disminución del apetito	26	2.1	23	0.9
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Erupción <sup>§</sup>	23	0.9	14	0
Prurito	11	0	8	0
<b>Trastornos psiquiátricos</b>				
Insomnio	10	0	11	0

\* Clasificado según NCI CTCAE versión 5.0

† Incluye fatiga, malestar general, fatiga por cáncer y astenia.

‡ Incluye dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y dolor de costado.

§ Incluye erupción macular, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, erupción eritematosa, dermatitis acneiforme, dermatitis bullosa, erupción medicamentosa, eccema, eritema, dermatitis y erupción cutánea.

En la Tabla 14 se resumen las anomalías de laboratorio en los pacientes tratados con IMFINZI más quimioterapia.

**Tabla 14. Anomalías de Laboratorio que Empeoran con Respecto a la Línea Basal y que Ocurren en  $\geq 20\%$ \* de los Pacientes del Estudio TOPAZ-1**

	<b>IMFINZI con Gemcitabina y Cisplatino</b>	<b>Placebo con Gemcitabina y Cisplatino</b>
<b>Anormalidad de laboratorio</b>	<b>Grado<sup>†</sup> 3 o 4 (%)</b>	<b>Grado<sup>†</sup> 3 o 4 (%)</b>
<b>Química</b>		
Hiponatremia	18	13
Aumento de gamma-glutamyltransferasa	12	13
Aumento de bilirrubina	10	14
Hipopotasemia	8	4.4
Aumento de AST	8	8
Aumento de ALT	7	6
Aumento de la creatinina en sangre	5	2.1
Hipomagnesemia	4.5	2.2
Hipoalbuminemia	3.6	2.9
Hiperpotasemia	2.1	2.1
Aumento de la fosfatasa alcalina	1.8	3.8

	<b>IMFINZI con Gemcitabina y Cisplatino</b>	<b>Placebo con Gemcitabina y Cisplatino</b>
<b>Anormalidad de laboratorio</b>	<b>Grado<sup>†</sup> 3 o 4 (%)</b>	<b>Grado<sup>†</sup> 3 o 4 (%)</b>
Hipocalcemia	1.8	2.4
<b>Hematología</b>		
Neutropenia	48	49
Anemia	31	28
Leucopenia	28	28
Linfopenia	23	15
Trombocitopenia	18	18

\* El corte de frecuencia se basa en cualquier cambio de grado con respecto a la línea basal.

† Calificado según la versión 5.0 de NCI CTCAE. La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que disponían tanto de una medición basal como de al menos una medición de laboratorio durante el estudio: IMFINZI con gemcitabina / cisplatino (rango: 312 a 335) y Placebo con gemcitabina / cisplatino (rango: 319 a 341).

## Carcinoma Hepatocelular

### *CHC irresecable - HIMALAYA*

La seguridad de IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl se evaluó en un total de 388 pacientes con CHC irresecable en HIMALAYA, un estudio multicéntrico, abierto y aleatorizado [*consulte Estudios clínicos*]. Los pacientes recibieron 1500 mg de IMFINZI administrados como una infusión intravenosa única en combinación con 300 mg de tremelimumab-actl el mismo día, seguido de IMFINZI cada 4 semanas o 400 mg de sorafenib administrados por vía oral dos veces al día.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 41 % de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl. Las reacciones adversas graves en > 1 % de los pacientes incluyeron hemorragia (6 %), diarrea (4 %), sepsis (2.1 %), neumonía (2.1 %), erupción cutánea (1.5 %), vómitos (1.3 %), lesión renal aguda (1.3%) y anemia (1.3%). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 8 % de los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl, incluida la muerte (1 %), hemorragia intracraneal (0.5 %), paro cardíaco (0.5 %), neumonitis (0.5 %), insuficiencia hepática (0.5 %), hepatitis inmunomediada (0.5%) y hepatitis inmunomediada (0.5%). Las reacciones adversas más comunes (que ocurrieron en ≥ 20% de los pacientes) fueron erupción cutánea, diarrea, fatiga, prurito, dolor musculoesquelético y dolor abdominal.

La interrupción permanente del régimen de tratamiento debido a una reacción adversa ocurrió en el 14 % de los pacientes; las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción del tratamiento (≥ 1 %) fueron hemorragia (1.8 %), diarrea (1.5 %), aumento de AST (1 %) y hepatitis (1 %).

Las interrupciones de la dosis o el retraso del régimen de tratamiento debido a una reacción adversa ocurrieron en el 35% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción o el retraso de la dosificación en ≥ 1 % de los pacientes incluyeron aumento de ALT (3.6 %), diarrea (3.6 %), erupción cutánea (3.6 %), aumento de amilasa (3.4 %), aumento de AST (3.1 %), aumento de lipasa (2.8 %), neumonía (1.5 %), hepatitis (1.5 %), pirexia (1.5 %), anemia (1.3 %), trombocitopenia (1 %), hipertiroidismo (1 %), neumonitis (1 %) y creatinina en sangre aumentó (1%).

La Tabla 15 resume las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes tratados con IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl en el estudio HIMALAYA.

**Tabla 15. Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes en el estudio HIMALAYA**

Reacción Adversa	IMFINZI y Tremelimumab-actl (N = 388)		Sorafenib (N = 374)	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea*	27	6	45	4.3
Dolor abdominal*	20	1.8	24	4
Náuseas	12	0	14	0
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Erupción*	32	2.8	57	12
Prurito	23	0	6	0.3
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Disminución del apetito	17	1.3	18	0.8
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Fatiga*	26	3.9	30	6
Pirexia*	13	0.3	9	0.3
<b>Trastornos psiquiátricos</b>				
Insomnio	10	0.3	4.3	0
<b>Trastornos endocrinos</b>				
Hipotiroidismo*	14	0	6	0
<b>Trastornos Musculo-esqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético*	22	2.6	17	0.8

\* Representa un compuesto de múltiples términos relacionados.

La Tabla 16 resume las anomalías de laboratorio que ocurrieron en pacientes tratados con IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl en el estudio HIMALAYA.

**Tabla 16. Anomalías de laboratorio que empeoran desde el inicio que ocurren en  $\geq 20\%$  de los pacientes en el estudio HIMALAYA**

Anormalidad de Laboratorio	IMFINZI y Tremelimumab-actl		Sorafenib	
	Cualquier grado <sup>†</sup> (%) <sup>‡</sup>	Grado 3 <sup>†</sup> o 4 (%) <sup>‡</sup>	Cualquier grado <sup>†</sup> (%) <sup>‡</sup>	Grado 3 <sup>†</sup> o 4 (%) <sup>‡</sup>
<b>Química</b>				
Aumento de aspartato aminotransferasa	63	27	55	21
Aumento de la alanina aminotransferasa	56	18	53	12
Disminución de sodio	46	15	40	11
Aumento de la bilirrubina	41	8	47	11
Aumento de la fosfatasa alcalina	41	8	44	5
Aumento de la glucosa	39	14	29	4
Disminución del calcio	34	0	43	0.3
Disminución de la albúmina	31	0.5	37	1.7
Aumento de potasio	28	3.8	21	2.6
Aumento de la creatinina	21	1.3	15	0.9
<b>Hematología</b>				

Anormalidad de Laboratorio	IMFINZI y Tremelimumab-actl		Sorafenib	
	Cualquier grado <sup>†</sup> (%) <sup>‡</sup>	Grado 3 <sup>†</sup> o 4 (%) <sup>‡</sup>	Cualquier grado <sup>†</sup> (%) <sup>‡</sup>	Grado 3 <sup>†</sup> o 4 (%) <sup>‡</sup>
Disminución de la hemoglobina	52	4.8	40	6
Disminución de los linfocitos	41	11	39	10
Disminución de plaquetas	29	1.6	35	3.1
Disminución de los leucocitos	20	0.8	30	1.1

<sup>†</sup> Clasificado según NCI CTCAE versión 4.03.

<sup>‡</sup> La incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio inicial y al menos una durante el estudio: IMFINZI con tremelimumab-actl (rango: 367-378) y sorafenib (rango: 344-352).

### Cáncer de endometrio

*IMFINZI en combinación con quimioterapia basada en platino seguida de IMFINZI en combinación con olaparib 300 mg dos veces al día*

La seguridad de IMFINZI administrado en combinación con quimioterapia basada en platino seguida de IMFINZI en combinación con olaparib 300 mg dos veces al día se basa en los datos de 238 pacientes con cáncer de endometrio. Las reacciones adversas más frecuentes (> 20%) fueron anemia (61.8%), náuseas (54.6%), fatiga (54.2%), neuropatía periférica (51.7%), alopecia (50.8%), neutropenia (39.5%), estreñimiento (32.8%), trombocitopenia (29.8%), diarrea (28.2%), vómitos (25.6%), artralgia (24.4%), erupción (23.5%), dolor abdominal (23.5%), apetito disminuido (23.1%) y leucopenia (20.2%).

Las reacciones adversas más frecuentes (> 2%) de Grado NCI CTCAE  $\geq 3$  fueron neutropenia (25.2%), anemia (23.5%), leucopenia (6.7%), trombocitopenia (5.9%), fatiga (5.5%), neutropenia febril (3.4%), náuseas (2.9%), aspartato aminotransferasa elevada/alanina aminotransferasa elevada (2.9%) y neuropatía periférica (2.5%).

IMFINZI se suspendió en el 4.6% de las pacientes. La reacción adversa más común que dio lugar a la interrupción del tratamiento fue neumonitis (1.7%).

IMFINZI se interrumpió en el 38.2% de las pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción de la dosis fueron anemia (13.4%), trombocitopenia (11.8%), neutropenia (10.1%), leucopenia (2.9%), hipotiroidismo (2.1%) e infección del tracto respiratorio superior (2.1%).

En la Tabla 17 se muestra la incidencia de las reacciones adversas en pacientes tratados con IMFINZI en combinación con quimioterapia (N=838) y en pacientes tratados con IMFINZI en combinación con quimioterapia basada en platino seguida de IMFINZI en combinación con olaparib (quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib) (N=238).

**Tabla 17. Reacciones adversas en pacientes tratados con IMFINZI en combinación con quimioterapia y Quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib**

	IMFINZI en combinación con quimioterapia	Quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib*
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Muy frecuentes		Infecciones del tracto respiratorio superior <sup>a</sup>
Common	Neumonía <sup>b,c</sup> , Infecciones del tracto respiratorio superior <sup>a</sup> , Infecciones	Neumonía, Candidiasis oral, Infecciones dentales y de los tejidos blandos de la boca <sup>d</sup>

	<b>IMFINZI en combinación con quimioterapia</b>	<b>Quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib*</b>
	dentales y de los tejidos blandos de la boca <sup>d</sup>	
Poco frecuentes	Candidiasis oral, Gripe	Gripe
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		
Muy frecuentes	Anemia, Leucopenia <sup>e</sup> , Neutropenia <sup>f</sup> , Trombocitopenia <sup>g</sup>	Anemia <sup>h</sup> , Leucopenia <sup>h</sup> Neutropenia <sup>h</sup> , Trombocitopenia <sup>h</sup>
Frecuentes	Neutropenia febril, Pancitopenia <sup>c</sup>	Aplasia eritrocitaria pura, Neutropenia febril <sup>h</sup> , Linfopenia <sup>i</sup>
Poco frecuentes	Trombocitopenia inmune	Pancitopenia <sup>h</sup>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>		
Frecuentes		Hipersensibilidad <sup>i,j</sup>
<b>Trastornos endocrinos</b>		
Muy frecuentes	Hipotiroidismo <sup>k</sup>	Hipotiroidismo
Frecuentes	Hipertiroidismo <sup>l</sup> , Tiroiditis <sup>m</sup>	Hipertiroidismo, Tiroiditis
Poco frecuentes	Insuficiencia suprarrenal, Diabetes mellitus tipo 1	
<b>Trastornos oculares</b>		
Poco frecuentes	Uveitis	Uveitis
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Muy frecuentes	Apetito disminuido	Apetito disminuido <sup>h</sup>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Muy frecuentes	Neuropatía periférica <sup>n</sup>	Neuropatía periférica, Mareo <sup>i</sup> , Cefalea <sup>i</sup> , Disgeusia <sup>i,o</sup>
Poco frecuentes	Miastenia grave	
<b>Trastornos vasculares</b>		
Frecuentes		Acontecimientos tromboembólicos venosos <sup>l,s</sup>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Muy frecuentes	Tos/Tos productiva	Tos/Tos productiva, Disnea <sup>i,t</sup>
Frecuentes	Neumonitis	Neumonitis, Disfonía
Poco frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial, Disfonía	Enfermedad pulmonar intersticial
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Muy frecuentes	Diarrea, Dolor abdominal <sup>u</sup> , Estreñimiento, Náuseas, Vómitos	Diarrea, Dolor abdominal <sup>u</sup> , Estreñimiento <sup>h</sup> , Náuseas <sup>h</sup> , Vómitos <sup>h</sup> , Estomatitis <sup>h</sup>
Frecuentes	Estomatitis <sup>v</sup>	Dispepsia <sup>i</sup> , Colitis <sup>w</sup>
Poco frecuentes	Colitis <sup>w</sup> , Pancreatitis <sup>x</sup>	
Rare	Enfermedad celíaca <sup>f</sup>	
<b>Trastornos hepato biliares</b>		
Muy frecuentes	Aspartato aminotransferasa elevada o Alanina aminotransferasa elevada <sup>y</sup>	Aspartato aminotransferasa elevada o Alanina aminotransferasa elevada

	<b>IMFINZI en combinación con quimioterapia</b>	<b>Quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib*</b>
Frecuentes	Hepatitis <sup>c,z</sup>	
Poco frecuentes		Hepatitis <sup>z</sup>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Muy frecuentes	Erupción <sup>aa</sup> , Alopecia, Prurito	Erupción <sup>aa</sup> , Alopecia <sup>h</sup> , Prurito
Frecuentes	Dermatitis	Dermatitis <sup>bb</sup>
Poco frecuentes	Penfigoide <sup>cc</sup> , Sudores nocturnos, Psoriasis	Sudores nocturnos
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Muy frecuentes	Artralgia	Artralgia <sup>h</sup> , Mialgia
Frecuentes	Mialgia	
Poco frecuentes	Artritis inmunomediada, Miositis	Miositis
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Muy frecuentes		Creatinina en sangre elevada
Frecuentes	Creatinina en sangre elevada, Disuria	Disuria
Poco frecuentes	Cistitis no infecciosa	Cistitis no infecciosa <sup>h</sup>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Muy frecuentes	Pirexia, Fatiga <sup>gg</sup> , Edema periférico <sup>hh</sup>	Pirexia, Fatiga <sup>h</sup> , Edema periférico <sup>hh</sup>
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>		
Frecuentes	Reacción asociada a la perfusión <sup>ii</sup>	Reacción asociada a la perfusión

Las frecuencias de las reacciones adversas no se pueden atribuir exclusivamente a durvalumab, sino también pueden incluir contribuciones de la enfermedad subyacente o de otros medicamentos usados en combinación.

\* el tratamiento global del estudio con hasta seis ciclos de 21 días con quimioterapia basada en platino en combinación con IMFINZI, seguido de IMFINZI en combinación con olaparib.

<sup>a</sup> incluye laringitis, nasofaringitis, absceso periamigdalár, faringitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueobronquitis e infección del tracto respiratorio superior.

<sup>b</sup> incluye neumonía por pneumocystis jirovecii, neumonía, neumonía por adenovirus, neumonía bacteriana, neumonía por citomegalovirus, neumonía por haemophilus, neumonía neumocócica, neumonía estreptocócica, neumonía por cándida y neumonía por legionela.

<sup>c</sup> incluye desenlace mortal

<sup>d</sup> incluye gingivitis, infección oral, periodontitis, pulpitis dental, absceso dental e infección dental.

<sup>e</sup> incluye leucopenia y recuento de leucocitos disminuido.

<sup>f</sup> incluye neutropenia y recuento de neutrófilos disminuido.

<sup>g</sup> incluye trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido.

<sup>h</sup> la reacción adversa solo aplica a las reacciones adversas de la quimioterapia en el estudio DUO-E.

<sup>i</sup> la reacción adversa solo aplica a las reacciones adversas de olaparib en el estudio DUO-E.

<sup>j</sup> incluye hipersensibilidad al medicamento e hipersensibilidad.

<sup>k</sup> incluye hipotiroidismo autoinmune, hipotiroidismo, hipotiroidismo inmunomediado y tirotropina en sangre elevada.

<sup>l</sup> incluye hipertiroidismo y enfermedad de Basedow, hipertiroidismo inmunomediado y tirotropina en sangre disminuida.

<sup>m</sup> incluye tiroiditis autoinmune, tiroiditis inmunomediada, tiroiditis y tiroiditis subaguda.

<sup>n</sup> incluye neuropatía periférica, parestesia y neuropatía sensorial periférica.

<sup>o</sup> incluye disgeusia y trastorno del gusto.

<sup>s</sup> incluye trombosis venosa profunda, embolia, embolia venosa, trombosis venosa pélvica, trombosis de vena superficial y trombosis.

<sup>t</sup> incluye disnea y disnea de esfuerzo.

<sup>u</sup> incluye dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen, dolor en la zona superior del abdomen y dolor en flanco.

<sup>v</sup> incluye estomatitis e inflamación de mucosa.

<sup>w</sup> incluye colitis, enteritis, enterocolitis y proctitis.

<sup>x</sup> incluye pancreatitis y pancreatitis aguda.

<sup>y</sup> incluye alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, enzimas hepáticas elevadas y transaminasas elevadas.

<sup>z</sup> incluye hepatitis, hepatitis autoinmune, hepatitis tóxica, daño hepatocelular, hepatitis aguda, hepatotoxicidad y hepatitis inmunomediada.

<sup>aa</sup> incluye erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustular, eritema, eccema y erupción.

<sup>bb</sup> incluye dermatitis y dermatitis inmunomediada.

<sup>cc</sup> incluye penfigoide, dermatitis bullosa y pénfigo. La frecuencia notificada de los ensayos clínicos en curso y finalizados es poco frecuente.

<sup>gg</sup> incluye fatiga y astenia.

<sup>hh</sup> incluye edema periférico e hinchazón periférico.

<sup>ii</sup> incluye reacción asociada a la perfusión y urticaria con inicio en el día de la administración o 1 día después.

### *Descripción de reacciones adversas seleccionadas*

#### *Neumonitis inmunomediada*

En el estudio DUO-E, de las 238 pacientes tratadas con quimioterapia basada en platino en combinación con IMFINZI, seguida de IMFINZI en combinación con olaparib (grupo de quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib), se produjo neumonitis inmunomediada en 5 (2,1%) pacientes, que fueron de Grado 3 en 3 (1,3%) pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 85 días (intervalo: 65-321 días). Cinco pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, de las cuales 4 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Hubo resolución en las 5 pacientes.

#### *Erupción inmunomediada*

En el estudio DUO-E, de las 238 pacientes tratadas con quimioterapia basada en platino en combinación con IMFINZI, seguida de IMFINZI en combinación con olaparib (grupo de quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib), se produjo erupción inmunomediada en 8 (3,4%) pacientes, que fueron de Grado 3 en 2 (0,8%) pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 155 días (intervalo: 2-308 días). Todas las pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Hubo resolución en las 8 pacientes.

#### *Reacciones asociadas a la perfusión*

En el estudio DUO-E, de las 238 pacientes tratadas con quimioterapia basada en platino en combinación con IMFINZI, seguida de IMFINZI en combinación con olaparib (grupo de quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib), se produjeron reacciones asociadas a la perfusión en 13 (5,5%) pacientes, que fue de Grado 3 en 1 (0,4%) paciente. No hubo acontecimientos de Grado 4 o 5.

#### *Aplasia eritrocitaria pura*

La aplasia eritrocitaria pura (AEP) se ha notificado cuando IMFINZI se ha utilizado en combinación con olaparib. En un ensayo clínico de pacientes con cáncer de endometrio tratadas con IMFINZI en combinación con olaparib, la incidencia de AEP fue del 1,6%. Todos los acontecimientos fueron de CTCAE Grado 3 o 4. Los acontecimientos fueron manejables tras la interrupción de IMFINZI y olaparib. La mayoría de los acontecimientos fueron tratados con transfusión de sangre e inmunosupresión y se recuperaron; no hubo acontecimientos mortales.

### Anomalías analíticas

En las pacientes tratadas con quimioterapia basada en platino en combinación con IMFINZI, seguida de IMFINZI, ya sea en monoterapia (grupo de quimioterapia basada en platino + IMFINZI) o en combinación con olaparib (grupo de quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib), la proporción de pacientes que experimentaron un cambio desde el valor basal hasta una anomalía analítica de Grado 3 o 4 fue la siguiente en el grupo de quimioterapia basada en platino + IMFINZI: 3,5% para la alanina aminotransferasa elevada, 3,0% para la aspartato aminotransferasa elevada y 0,4% para la creatinina en sangre elevada, y fue la siguiente en el grupo de quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib: 3,8% para la alanina aminotransferasa elevada, 3,4% para la aspartato aminotransferasa elevada y 1,7% para la creatinina en sangre elevada. La proporción de pacientes que presentaron una variación de la TSH con respecto al valor basal que fue de  $\leq$  LSN a  $>$  LSN correspondió al 27,2% y los que presentaron una variación de la TSH con respecto al valor basal que fue de  $\geq$  LIN a  $<$  LIN fue 24,3% en el grupo de quimioterapia basada en platino + IMFINZI y la proporción de pacientes que presentaron una variación de la TSH con respecto al valor basal que fue de  $\leq$  LSN a  $>$  LSN fue del 28,6% y los que presentaron una variación de la TSH con respecto al valor basal que fue de  $\geq$  LIN a  $<$  LIN fue de 20,1% en el grupo de quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib.

## **8.2. Reporte de sospecha de eventos adversos**

Para Perú: Reportar al correo electrónico [patientsafety.peru@astrazeneca.com](mailto:patientsafety.peru@astrazeneca.com) o vía telefónica al 6101515 (anexo 1 y luego anexo 3).

## **9. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **9.1. Embarazo**

#### Resumen de Riesgos

Según su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, IMFINZI puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [*consulte Farmacología Clínica*]. No hay datos disponibles sobre el uso de IMFINZI en mujeres embarazadas.

En estudios de reproducción en animales, la administración de durvalumab a monas cynomolgus preñadas desde la confirmación del embarazo hasta el parto a niveles de exposición aproximadamente 6 a 20 veces superiores a los observados a la dosis clínica de 10 mg/kg basada en el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés), dio como resultado un aumento en el parto prematuro, pérdida fetal y muerte neonatal prematura (*ver Datos*). Se sabe que la inmunoglobulina humana G1 (IgG1) cruza la barrera placentaria; por lo tanto, durvalumab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Advierta a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto.

En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos mayores y aborto involuntario en embarazos clínicamente reconocidos es de 2 a 4% y de 15 a 20%, respectivamente.

#### Datos

##### *Datos de Animales*

Como se reporta 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. En modelos de embarazo alogénico en ratones, se demostró que la interrupción de la señalización de PD-L1 produce un aumento de la pérdida fetal. Los efectos de durvalumab en el desarrollo prenatal y postnatal se evaluaron en estudios de reproducción en

monos cynomolgus. Durvalumab se administró desde la confirmación del embarazo hasta el parto a niveles de exposición aproximadamente 6 a 20 veces más altos que los observados a la dosis clínica de 10 mg/kg (según el AUC). La administración de durvalumab resultó en parto prematuro, pérdida fetal (aborto y muerte fetal) y un aumento de las muertes neonatales. Durvalumab se detectó en suero infantil en el día 1 posparto, lo que indica la presencia de transferencia placentaria de durvalumab. Según su mecanismo de acción, la exposición fetal al durvalumab puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos inmunomediados o alterar la respuesta inmunitaria normal, y se ha informado de trastornos inmunomediados en ratones knockout PD-1.

## **9.2. Lactancia**

### Resumen de Riesgos

No hay información sobre la presencia de durvalumab en la leche humana, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. La IgG humana se excreta en la leche humana. Se desconocen los efectos de la exposición local gastrointestinal y la exposición sistémica limitada en el niño lactante a IMFINZI. Durvalumab estuvo presente en la leche de monos cynomolgus lactantes y se asoció con muerte neonatal prematura (*ver Datos*).

Debido a la posibilidad de reacciones adversas en lactantes amamantados, aconseje a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con IMFINZI y durante 3 meses después de la última dosis. Consulte la información para prescribir de los agentes administrados en combinación con IMFINZI para la duración recomendada de no amamantar, según sea apropiado.

### Datos

En monos cynomolgus lactantes, durvalumab estuvo presente en la leche materna a aproximadamente el 0.15% de las concentraciones séricas maternas después de la administración de durvalumab desde la confirmación del embarazo hasta el parto a niveles de exposición aproximadamente 6 a 20 veces más altos que los observados en la dosis clínica recomendada de 10 mg/kg (basado en AUC). La administración de durvalumab resultó en muerte neonatal prematura.

## **9.3. Mujeres y Hombres de Potencial Reproductivo**

### Pruebas de embarazo

Verificar el estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con IMFINZI.

### Anticoncepción

#### *Mujeres*

IMFINZI puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [*consulte Uso en poblaciones específicas*]. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con IMFINZI y durante 3 meses después de la última dosis de IMFINZI. Consulte la información para prescribir de los agentes administrados en combinación con IMFINZI para la duración recomendada de la anticoncepción, según sea apropiado.

## **9.4. Uso Pediátrico**

La seguridad y efectividad de IMFINZI no ha sido establecida en pacientes pediátricos. En un estudio multicéntrico, abierto (NCT03837899) en 45 pacientes pediátricos de 1 a < 17 años con tumores sólidos avanzados, se evaluó la seguridad y la eficacia, pero esta no fue establecida. Los 45 pacientes recibieron al menos una dosis única de IMFINZI y 41 pacientes recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl. No se observaron nuevas señales de seguridad en pacientes pediátricos en este estudio.

La exposición sistémica a durvalumab en pacientes pediátricos que pesan  $\geq 35$  kg se encontró dentro del rango de valores observados previamente en adultos que recibieron la misma dosis basada en el peso, mientras que la exposición sistémica en pacientes pediátricos que pesan < 35 kg fue menor que la observada en adultos.

## 9.5. Uso Geriátrico

De los 401 pacientes con CPCNP 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 la seguridad o efectividad entre los pacientes  $\geq 65$  años y los pacientes más jóvenes.

De los 476 pacientes con CPCNP no resecable en estadio III tratados con IMFINZI en el estudio PACIFIC, el 45% tenía 65 años o más, mientras que el 7.6% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o efectividad entre pacientes de 65 años o más y pacientes más jóvenes. El estudio PACIFIC no incluyó un número suficiente de pacientes de 75 años o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

De los 330 pacientes con CPCNP metastásico tratados con IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl y quimioterapia basada en platino, 143 (43%) pacientes tenían 65 años o más y 35 (11%) pacientes tenían 75 años o más. No hubo diferencias clínicamente significativas en seguridad o eficacia entre pacientes de 65 años o más y pacientes más jóvenes.

De los 265 pacientes con ES-CPCP tratados con IMFINZI en combinación con quimioterapia, 101 (38 %) pacientes tenían 65 años o más y 19 (7.2 %) pacientes tenían 75 años o más. No hubo diferencias clínicamente significativas en la seguridad o eficacia entre los pacientes de 65 años o más y pacientes más jóvenes.

De los 338 pacientes con CVB tratados con IMFINZI en combinación con quimioterapia en el estudio TOPAZ-1, 158 (47%) pacientes tenían 65 años o más y 38 (11%) pacientes tenían 75 años o más. No se han observado diferencias globales en la seguridad o efectividad de IMFINZI entre los pacientes de 65 años o más y los pacientes adultos más jóvenes.

De los 393 pacientes con CHC irresecable tratados con IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl, el 50 % de los pacientes tenían 65 años o más y el 13 % de los pacientes tenían 75 años o más. No se han observado diferencias generales en la seguridad o eficacia de IMFINZI entre pacientes de 65 años de edad y pacientes adultos mayores y jóvenes.

## 10. DESCRIPCIÓN

Durvalumab es un anticuerpo bloqueador del ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1). Durvalumab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina humana G1 kappa (IgG1 $\kappa$ ) que se produce mediante tecnología de ADN recombinante en cultivos en suspensión de células de ovario de hámster chino (CHO).

IMFINZI (durvalumab) Inyectable para uso intravenoso es una solución estéril, sin conservantes, de transparente a opalescente, de incolora a ligeramente amarilla, libre de partículas visibles.

Cada vial de 500 mg de IMFINZI contiene 500 mg de durvalumab en 10 ml de solución. Cada ml contiene durvalumab, 50 mg, L-histidina (2 mg), clorhidrato de L-histidina monohidrato (2,7 mg),  $\alpha,\alpha$ -trehalosa dihidrato (104 mg), polisorbato 80 (0,2 mg) y agua para inyección, USP .

Cada vial de 120 mg de IMFINZI contiene 120 mg de durvalumab en 2,4 ml de solución. Cada ml contiene durvalumab, 50 mg, L-histidina (2 mg), clorhidrato de L-histidina monohidrato (2,7 mg),  $\alpha,\alpha$ -trehalosa dihidrato (104 mg), polisorbato 80 (0,2 mg) y agua para inyección, USP .

## **11. FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

### **11.1. Mecanismo de Acción**

La expresión del ligando-1 de muerte celular programada (PD-L1) puede ser inducida por señales inflamatorias (por ejemplo, IFN-gamma) y puede expresarse tanto en células tumorales como en células inmunes asociadas a tumores en el microambiente tumoral. PD-L1 bloquea la función y la activación de las células T a través de la interacción con PD-1 y CD80 (B7.1). Al unirse a sus receptores, PD-L1 reduce la actividad de las células T citotóxicas, la proliferación y la producción de citocinas.

Durvalumab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1 kappa (IgG1 $\kappa$ ) humana que se une a PD-L1 y bloquea la interacción de PD-L1 con PD-1 y CD80 (B7.1). El bloqueo de las interacciones PD-L1 / PD-1 y PD-L1 / CD80 libera la inhibición de las respuestas inmunes, sin inducir citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC).

El bloqueo de PD-L1 con durvalumab condujo a un aumento de la activación de las células T in vitro y una disminución del tamaño del tumor en modelos de ratón xenoinjerto de células inmunes y tumor humano coinjerto.

### **11.2. Farmacodinámica**

El AUC, C<sub>valle</sub> (o C<sub>trough</sub> en inglés) y C<sub>max</sub> en estado estacionario en pacientes administrados con 1500 mg cada 4 semanas son 6% más altos, 19% menores y 55% superiores a los administrados con 10 mg/kg cada 2 semanas, respectivamente. Basándose en el modelado de los datos farmacocinéticos y las relaciones de exposición para la seguridad, no hay diferencias clínicamente significativas en cuanto a eficacia y seguridad para las dosis de 1500 mg cada 4 semanas en comparación con 10 mg/kg cada 2 semanas en pacientes que pesan > 30 kg CPCNP.

### **11.3. Farmacocinética**

La farmacocinética de durvalumab como agente único se estudió en pacientes con dosis que van desde 0.1 mg/kg (0.01 veces la dosis recomendada recomendada) hasta 20 mg/kg (2 veces la dosis recomendada aprobada) administrados una vez cada dos, tres o cuatro semanas.

La exposición a PK aumentó más de una dosis proporcional a dosis <3 mg/kg (0.3 veces la dosis recomendada aprobada) y dosis proporcional a dosis  $\geq$  3 mg/kg cada 2 semanas. El estado estacionario se logró aproximadamente a las 16 semanas.

La farmacocinética de durvalumab es similar cuando se evalúa como un agente único, cuando se combina con quimioterapia, cuando se combina con tremelimumab-actl y cuando se combina con tremelimumab-actl y en combinación con quimioterapia basada en platino seguido de IMFINZI en combinación con olaparib.

#### Distribución

La media geométrica (% coeficiente de variación [CV%]) volumen de distribución en estado estacionario (V<sub>ss</sub>) fue 5.6 (18%) L.

#### Eliminación

El aclaramiento de durvalumab disminuye con el tiempo, con una reducción máxima media (CV%) de los valores basales de aproximadamente el 23% (57%) que resulta en un aclaramiento medio geométrico (CV%) de estado estacionario (CL<sub>ss</sub>) de 8 ml / h (39%) en el día 365; la disminución de CL<sub>ss</sub> no se considera clínicamente relevante. La vida media terminal geométrica media (CV%), basada en la CL basal fue de aproximadamente 21 (26%) días.

#### Poblaciones Específicas

No hubo diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de durvalumab en función del peso corporal (31 a 175 kg), la edad (18 a 96 años), el sexo, la raza (blanca, negra, asiática, nativa de Hawái, de las islas del Pacífico o nativo americano), los niveles de albúmina (4 a 57 g/L), los niveles de lactato deshidrogenasa (18 a 15800 U/L), PD-L1 soluble (67 a 3470 pg/mL), tipo de tumor (CPCNP, CPCP, CVB y CHC), insuficiencia renal de leve a moderada (CL<sub>cr</sub> de 30 a 89 ml/min) e insuficiencia hepática de leve a moderada (bilirrubina ≤ 3x ULN y cualquier AST). Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal grave (CL<sub>cr</sub> 15 a 29 ml/min) o de la insuficiencia hepática grave (bilirrubina > 3x ULN y cualquier AST) sobre la farmacocinética de durvalumab

### **11.4. Inmunogenicidad**

La incidencia observada de anticuerpos anti-fármaco (ADA) depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden una comparación significativa de la incidencia de ADA en los estudios descritos a continuación con la incidencia de ADA en otros estudios incluyendo los de IMFINZI.

Durante el período de tratamiento de 10 a 48 semanas en los estudios clínicos PACIFIC, CASPIAN, TOPAZ-1, HIMALAYA, POSEIDON, DUO-E, AEGEAN y otros, en pacientes que recibieron IMFINZI en dosis de 1500 mg cada 4 semanas, 10 mg/kg cada 2 semanas, 20 mg/kg cada 4 semanas como agente único, 1120 mg cada 3 semanas o 1500 mg cada 3 semanas en las terapias combinadas, el 3.2 % (151/4668) de los pacientes evaluados dieron positivo para anticuerpos anti-durvalumab, y el 19.2 % (29/151) de los pacientes con ADA positivo tuvieron anticuerpos neutralizantes contra durvalumab. No se identificaron efectos clínicamente significativos de los ADA sobre la farmacocinética o la seguridad de durvalumab; sin embargo, se desconoce el efecto de estos ADA sobre la eficacia de IMFINZI.

## **12. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

### **12.1. Carcinogénesis, Mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

No se ha evaluado el potencial carcinogénico y genotóxico de durvalumab

No se han realizado estudios de fertilidad animal con durvalumab. En estudios de toxicología de dosis repetidas con durvalumab en monos cynomolgus sexualmente maduros de hasta 3 meses de duración, no hubo efectos notables en los órganos reproductores masculinos y femeninos.

## 12.2. Toxicología y/o Farmacología Animal

En modelos animales, la inhibición de la señalización PD-L1 / PD-1 aumentó la gravedad de algunas infecciones y mejoró las respuestas inflamatorias. Los ratones knockout PD-1 infectados con *M. tuberculosis* presentan una supervivencia marcadamente disminuida en comparación con los controles de tipo salvaje, lo que se correlacionó con una mayor proliferación bacteriana y respuestas inflamatorias en estos animales. El bloqueo de PD-1 usando un primate anti-PD-1 también mostró que exacerba la infección por *M. tuberculosis* en macacos rhesus. Los ratones knockout PD-L1 y PD-1 y los ratones que recibieron anticuerpos bloqueantes PD-L1 también han mostrado una disminución de la supervivencia después de la infección con el virus de la coriomeningitis linfocítica.

## 13. ESTUDIOS CLÍNICOS

### 13.1. Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP)

#### *Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del CPCNP resecable - Estudio AEGEAN*

La eficacia de IMFINZI en combinación con quimioterapia neoadyuvante, seguido de cirugía y tratamiento adyuvante continuado con IMFINZI como agente único se investigó en AEGEAN (NCT03800134), un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico realizado en 802 pacientes con CPCNP escamoso o no escamoso no tratado previamente y resecable (estadío IIA a estadío IIIB seleccionado [AJCC, 8a edición]). Los pacientes se inscribieron independientemente de la expresión PD-L1 del tumor. Los pacientes elegibles no tenían exposición previa a la terapia inmunomediada, un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)/OMS de 0 o 1 y, al menos, una lesión diana de RECIST 1.1.

Los pacientes con enfermedad autoinmunitaria previa o activa documentada, o el uso de cualquier medicamento inmunosupresor en el plazo de los 14 días siguientes a la primera dosis de IMFINZI no fueron elegibles. La población para los análisis de eficacia fue modificada por intención de tratar [mITT] que excluyó a los pacientes con mutaciones EGFR conocidas o reordenamientos ALK.

No se permitió el cruce entre los grupos del estudio. La aleatorización se estratificó por el estadío de la enfermedad (estadío II vs. estadío III) y por expresión PD-L1 (TC < 1 % vs. TC ≥ 1 %). Los pacientes fueron aleatorizados a uno de los siguientes grupos de tratamiento con una proporción de 1:1:

- Brazo 1: Neoadyuvante, IMFINZI 1500 mg una vez cada 3 semanas, durante un máximo de 4 ciclos en combinación con:  
Histología del tumor escamoso: carboplatino AUC 6 y paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> en el día 1 de cada ciclo de 3 semanas, O cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> en el día 1 y gemcitabina 1250 mg/m<sup>2</sup> en el día 1 y el día 8 de cada ciclo de 3 semanas, durante 4 ciclos  
Histología de tumores no escamosos: pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> y cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> en el día 1 de cada ciclo de 3 semanas, durante 4 ciclos O pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> y carboplatino AUC 5 en el día 1 de cada ciclo de 3 semanas, durante 4 ciclos.  
Seguido de IMFINZI 1500 mg como agente único en adyuvancia durante un máximo de 12 ciclos después de la cirugía.
- Brazo 2: Neoadyuvante placebo en combinación con 4 ciclos de quimioterapia (ver más arriba) antes de la cirugía.  
Seguido de placebo durante un máximo de 12 ciclos después de la cirugía.

Todos los medicamentos del estudio se administraron mediante infusión intravenosa. En el caso de una tolerabilidad desfavorable, los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad cambiaron del

tratamiento con cisplatino al tratamiento con carboplatino en cualquier momento durante el estudio. En pacientes con comorbilidades o que no pueden tolerar el cisplatino según el criterio de los investigadores, podían administrar carboplatino AUC 5 a partir del ciclo 1. El tratamiento con IMFINZI o placebo continuó hasta la finalización del tratamiento, evolución de la enfermedad que impedía la cirugía definitiva, imposibilidad de completar la cirugía definitiva, recurrencia de la enfermedad en la fase adyuvante o una toxicidad inaceptable. Se realizó una evaluación del tumor según los criterios RECIST 1.1 al inicio del estudio y tras la finalización del período neoadyuvante (antes de la cirugía). Las evaluaciones del tumor se realizaron a las 5 semanas después de la operación, antes del inicio de la terapia adyuvante y cada 12 semanas hasta la semana 48, cada 24 semanas durante aproximadamente 4 años y, a partir de entonces, cada 48 semanas hasta la evolución de la enfermedad, la retirada del consentimiento o la muerte.

El estudio no se diseñó para aislar el efecto de IMFINZI en cada fase (neoadyuvante o adyuvante) del tratamiento.

Las medidas principales del resultado de la eficacia del estudio fueron la respuesta patológica completa (pCR) mediante revisión patológica central ciega y la supervivencia libre de eventos (EFS) mediante una revisión central independiente y ciega (BICR). Otras mediciones de resultados de eficacia fueron la respuesta patológica mayor (MPR) mediante revisión patológica central ciega, la DFS por BICR y la OS.

Las características demográficas e iniciales de la enfermedad fueron las siguientes: hombres (72 %); mediana de edad de 65 años (rango: de 30 a 88); edad  $\geq$  65 años (52 %); OMS/ ECOG PS 0 (68 %), OMS/ ECOG PS 1 (32); blancos (54 %), asiáticos (41 %), negros o afroamericanos (0.9 %), indios americanos o nativos de Alaska (1.4 %), otras razas (2.6 %); no hispanos o latinos (84 %); fumadores actuales o exfumadores (86 %); histología escamosa (49 %) e histología no escamosa (51 %); estadio II (28 %), estadio III (71 %); estado de expresión PD-L1 TC  $\geq$  1 % (67 %), estado de expresión PD-L1 TC < 1 % (33 %).

En la población por intención de tratar (mITT), el 78 % de los pacientes en el Brazo 1 finalizaron la cirugía definitiva en comparación con el 77 % de los pacientes en el Brazo 2.

El estudio mostró mejoras estadísticamente significativas en la EFS y la tasa de pCR (ver Tabla 18 y Figura 1) en el grupo de IMFINZI en combinación con quimioterapia en comparación con el grupo de placebo en combinación con quimioterapia.

**Tabla 18. Resultados de la eficacia del estudio AEGEAN (mITT)**

	<b>IMFINZI 1500 mg cada 3 semanas con quimioterapia/IMFINZI (N = 366)</b>	<b>Placebo con quimioterapia/Placebo (N = 374)</b>
<b>EFS*</b>		
Número de eventos, n (%)	98 (27)	138 (37)
Mediana de EFS (CI del 95%) (meses)	NR (31.9, NR)	25.9 (18.9, NR)
Razón de Riesgo (CI del 95%)	0.68 (0.53, 0.88)	
Valor p bilateral <sup>†§</sup>	0.0039	
<b>pCR<sup>*,†,§</sup></b>		
Número de pacientes con respuesta	63	16
Tasa pCR, % (CI del 95%)	17.2 (13.5, 21.5)	4.3 (2.5, 6.8)
valor p	< 0.0001	

	<b>IMFINZI 1500 mg cada 3 semanas con quimioterapia/IMFINZI (N = 366)</b>	<b>Placebo con quimioterapia/Placebo (N = 374)</b>
Diferencia en proporciones, % (CI del 95%) <sup>¥</sup>	13.0 (8.7, 17.6)	

\* Los resultados se basan en el análisis interino de la EFS planificado y el análisis final de la pCR (DCO: 10 de noviembre de 2022) que se produjeron 46.3 meses después del inicio del estudio.

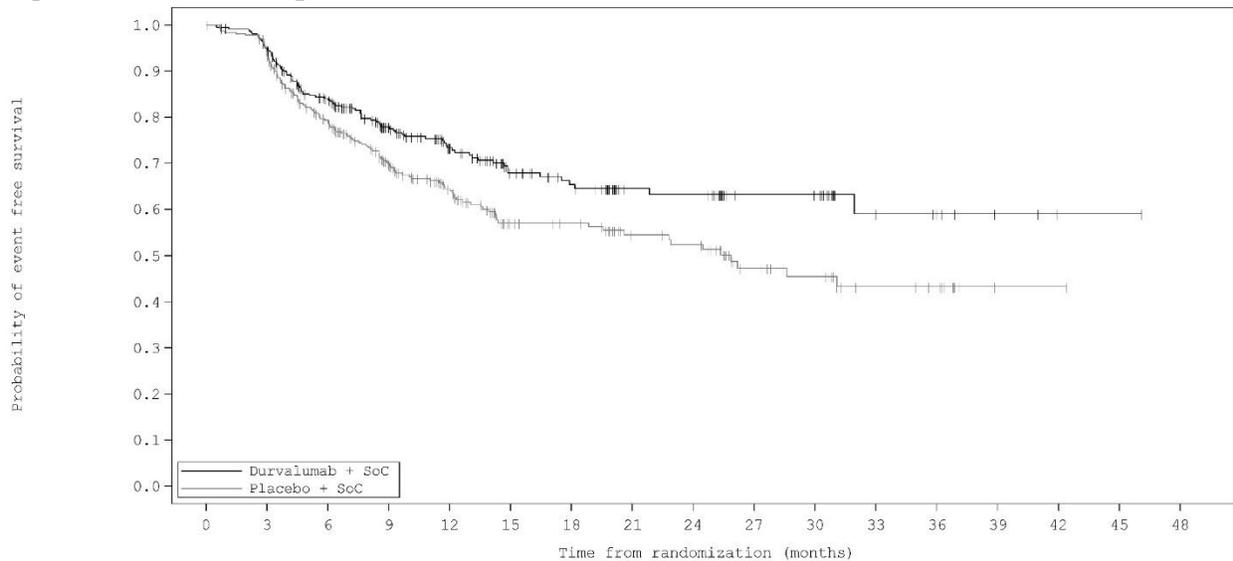
† En comparación con un límite de valor de p bilateral de 0.00989.

‡ Según un análisis interino de pCR especificado previamente (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 %.

§ El valor de p bilateral de la pCR se calculó sobre la base de una prueba de CMH estratificada. El valor de p bilateral para la EFS se calculó en función de una prueba del orden logarítmico estratificada. Los factores de estratificación incluyen el PD-L1 y el estadio de la enfermedad.

¥ Se calculó el intervalo de confianza para la diferencia de proporciones con base en el método Miettinen y Nurminen estratificado.

**Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de la EFS**



Number of patients at risk

Durvalumab + SoC	366	336	271	194	140	90	78	50	49	31	30	14	11	3	1	1	0
Placebo + SoC	374	339	257	184	136	82	74	53	50	30	25	16	13	1	1	0	0

En el análisis interino, el estudio mostró una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de MPR (34 % vs. 14 %; p < 0,0001). En el momento de los análisis interinos especificados previamente, no se analizó formalmente la significación estadística de la supervivencia general (OS).

### *CPCNP no resecable en estadio III - PACIFIC*

La eficacia de IMFINZI se evaluó en el estudio PACIFIC (NCT02125461), un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con CPCNP en estadio III no resecable que completaron al menos 2 ciclos de quimioterapia simultánea basada en platino y radiación definitiva dentro

de 42 días antes del inicio del fármaco del estudio y tenía un estado de rendimiento de la OMS de 0 o 1. El estudio excluyó a pacientes que habían progresado después de la quimiorradiación concurrente, pacientes con enfermedad autoinmune documentada activa o previa dentro de los 2 años posteriores al inicio del estudio o pacientes con condiciones médicas que requirieron inmunosupresión sistémica. La aleatorización se estratificó por sexo, edad (<65 años frente a  $\geq$  65 años) y antecedentes de tabaquismo (fumador versus no fumador). Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 para recibir IMFINZI 10 mg/kg o placebo por vía intravenosa cada 2 semanas durante un máximo de 12 meses o hasta una toxicidad inaceptable o progresión confirmada definida por RECIST v1.1. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 8 semanas. Las principales medidas de resultado de eficacia fueron la supervivencia libre de progresión (PFS) según la evaluación de un BICR RECIST v1.1, y la supervivencia global (OS). Las medidas de resultado de eficacia adicionales incluyeron ORR y DoR evaluados por BICR.

Un total de 713 pacientes fueron asignados al azar: 476 pacientes al brazo IMFINZI y 237 al brazo placebo. Las características de la población de estudio fueron: mediana de edad de 64 años (rango: 23 a 90); 70% hombres; 69% blancos y 27% asiáticos; 16% fumadores actuales, 75% exfumadores y 9% nunca fumadores; 51% del estado de desempeño de la OMS de 1; 53% con estadio IIIA y 45% eran estadio IIIB; 46% con histología escamosa y 54% con histología no escamosa. Todos los pacientes recibieron radioterapia definitiva según el protocolo, de los cuales el 92% recibió una dosis de radiación total de 54 Gy a 66 Gy; el 99% de los pacientes recibió quimioterapia concomitante a base de platino (55% a base de cisplatino, 42% a base de carboplatino y 2% cambió entre cisplatino y carboplatino).

En un análisis interino preespecificado para la OS basado en 299 eventos (61% del total de eventos planificados), el estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS en pacientes asignados al azar a IMFINZI en comparación con placebo. El análisis interino previamente especificado de PFS basado en 371 eventos (81% del total de eventos planificados) demostró una mejora estadísticamente significativa en PFS en pacientes asignados al azar a IMFINZI en comparación con placebo. La Tabla 19 y la Figura 2 resumen los resultados de eficacia para PACIFIC.

**Tabla 19. Resultados de Eficacia para el Estudio PACIFIC**

Punto final	IMFINZI (N = 476)*	Placebo (N = 237)*
<b>Supervivencia Global (OS) †</b>		
Número de muertes	183 (38%)	116 (49%)
Mediana en meses (95% IC)	NR (34.7, NR)	28.7 (22.9, NR)
Tasa de Peligro (95% IC) ‡	0.68 (0.53, 0.87)	
valor p ‡,§	0.0025	
<b>Supervivencia Libre de Progresión (PFS) ¶, #</b>		
Número (%) de pacientes con evento	214 (45%)	157 (66%)
Mediana en meses (95% IC)	16.8 (13.0, 18.1)	5.6 (4.6, 7.8)
Tasa de Peligro (95% IC) ‡, ¶	0.52 (0.42, 0.65)	
valor p ‡, ¶	< 0.0001	

\* Entre la población de ITT, el 7% en el brazo IMFINZI y el 10% en el brazo placebo tenían una enfermedad no medible según lo evaluado por BICR de acuerdo con RECIST v1.1

† Los resultados de OS se basan en el análisis interino de OS realizado en 299 eventos de OS que ocurrieron 46 meses después del inicio del estudio.

‡ Valor p de dos lados basado en una prueba de log-rank estratificada por sexo, edad e historial de tabaquismo.

§ En comparación con el  $\alpha$  asignado de 0.00274 (función de gasto de Lan DeMets que se aproxima al límite de O'Brien Fleming) para el análisis interino.

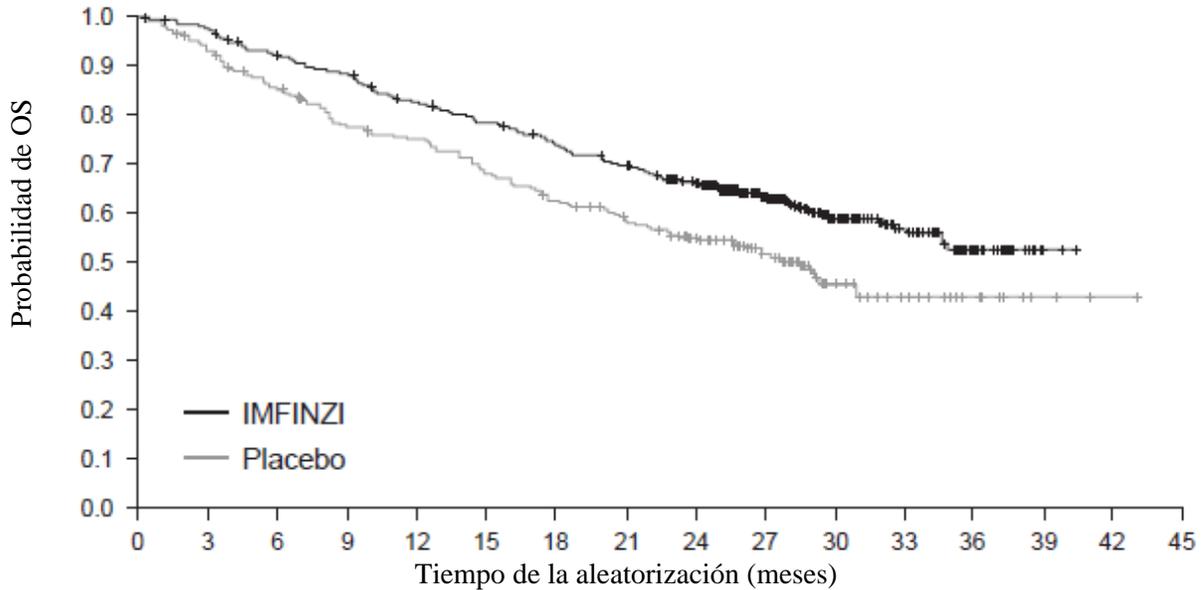
¶ Según lo evaluado por BICR RECIST v1.1.

# Los resultados de PFS se basan en el análisis interino de PFS realizado en 371 eventos de PFS que ocurrieron 33 meses después del inicio del estudio.

▷ Estimador de Pike.

β En comparación con el  $\alpha$  asignado de 0.011035 (función de gasto de Lan DeMets que se aproxima al límite de O'Brien Fleming) para el análisis interino.

**Figura 2 Curvas Kaplan-Meier de Supervivencia Global en Estudio PACIFIC**



Número de pacientes en riesgo

Mes	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI	476	464	431	415	385	364	343	319	274	210	115	57	23	2	0	0
Placebo	237	220	198	178	170	155	141	130	117	78	42	21	9	3	1	0

#### *CPCNP metastásico - POSEIDON*

La eficacia de IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl y quimioterapia basada en platino en pacientes con CPCNP metastásico no tratados previamente y sin mutación sensibilizante del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o aberraciones tumorales genómicas del linfoma quinasa anaplásico (ALK) se investigó en POSEIDON, un estudio aleatorizado, estudio multicéntrico, abierto y controlado con activo (NCT03164616). Los pacientes elegibles tenían un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1 y no debían haber recibido quimioterapia previa ni ningún otro tratamiento sistémico para el CPCNP metastásico. La elección de la quimioterapia basada en platino quedó a criterio del investigador, teniendo en cuenta el aclaramiento de creatinina calculado. Pacientes con metástasis cerebrales activas y/o no tratadas; antecedentes de inmunodeficiencia primaria activa; trastornos autoinmunes que incluyen trastornos autoinmunes o inflamatorios activos o previamente documentados; el uso de inmunosupresores sistémicos dentro de los 14 días anteriores a la primera dosis del tratamiento, excepto la dosis fisiológica de corticosteroides sistémicos, no fue elegible.

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

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 para recibir IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl y quimioterapia basada en platino de acuerdo con los regímenes enumerados a continuación, IMFINZI y quimioterapia basada en platino (un régimen no aprobado para el CPCNP metastásico) o quimioterapia basada en platino. La evaluación de la eficacia para el CPCNP metastásico se basó en la comparación entre:

- IMFINZI 1500 mg con tremelimumab-actl 75 mg (o 1 mg/kg para pacientes < 30 kg) y quimioterapia basada en platino cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido de IMFINZI 1500 mg cada 4 semanas como agente único. Se administró una quinta dosis de tremelimumab-actl de 75 mg (o 1 mg/kg para pacientes < 30 kg) en la semana 16 en combinación con la dosis 6 de IMFINZI.
- Quimioterapia a base de platino cada 3 semanas como monoterapia durante 4 ciclos. Los pacientes podrían recibir 2 ciclos adicionales (un total de 6 ciclos después de la aleatorización), según esté clínicamente indicado, a criterio del investigador.

Los pacientes recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia basados en platino:

- CPCNP no escamoso
  - Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> con carboplatino AUC 5-6 o cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas durante 4 ciclos.
- CPCNP escamoso
  - Gemcitabina 1000 o 1250 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 8 con cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> o carboplatino AUC 5-6 el día 1 cada 3 semanas durante 4 ciclos.
- CPCNP no escamoso y escamoso
  - Nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8 y 15 con AUC 5-6 de carboplatino el día 1 cada 3 semanas durante 4 ciclos.

Se administró tremelimumab-actl hasta un máximo de 5 dosis. IMFINZI y pemetrexed basado en histología continuaron cada 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Se permitió la administración de IMFINZI en monoterapia más allá de la progresión de la enfermedad si el paciente estaba clínicamente estable y obtenía un beneficio clínico según lo determinado por el investigador. A los pacientes con progresión de la enfermedad durante la monoterapia con IMFINZI se les dio la opción de volver a recibir 4 ciclos adicionales de tremelimumab-actl en combinación con IMFINZI. Las evaluaciones del tumor se realizaron en la semana 6, la semana 12 y luego cada 8 semanas.

Las principales medidas de resultado de eficacia fueron la supervivencia libre de progresión (PFS) y la supervivencia global (OS) de IMFINZI y tremelimumab-actl en combinación con quimioterapia basada en platino en comparación con la quimioterapia basada en platino sola. Las medidas de resultado de eficacia adicionales fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la duración de la respuesta (DoR). La PFS, la ORR y la DoR se evaluaron mediante una Revisión central independiente ciega (BICR) de acuerdo con RECIST v1.1.

Un total de 675 pacientes fueron aleatorizados para recibir IMFINZI con tremelimumab-actl y quimioterapia basada en platino (n = 338) o quimioterapia basada en platino (n = 337). La mediana de edad fue de 63 años (rango: 27 a 87), el 46 % de los pacientes tenían ≥ 65 años, el 77 % eran hombres, el 57 % eran blancos, el 34 % eran asiáticos, el 0.3 % eran nativos de Hawái o de otras islas del Pacífico, el 3 % eran indios americanos o de Alaska. Nativo, 2% negro o afroamericano, 4% otra raza, 79% fumador actual o exfumador, 34% ECOG PS 0 y 66% ECOG PS 1. Treinta y seis por ciento tenía histología escamosa, 63% histología no escamosa, 29 % expresión de PD-L1 TC ≥ 50%, 71% expresión de PD-L1 TC < 50%. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 20 y la Figura 3.

#### **Tabla 20. Resultados de eficacia de POSEIDON**

	<b>IMFINZI con tremelimumab-actl y quimioterapia basada en platino (n = 338)</b>	<b>Quimioterapia basada en platino (n = 337)</b>
<b>OS<sup>1</sup></b>		
Número de muertes (%)	251 (74)	285 (85)
Mediana de OS (meses) (CI del 95%)	14.0 (11.7, 16.1)	11.7 (10.5, 13.1)
HR (CI del 95%)	0.77 (0.65, 0.92)	
valor p <sup>2</sup>	0.00304	
<b>PFS<sup>2</sup></b>		
Número de eventos (%)	238 (70)	258 (77)
Mediana de PFS (meses) (CI del 95%)	6.2 (5.0, 6.5)	4.8 (4.6, 5.8)
HR (CI del 95%)	0.72 (0.60, 0.86)	
valor p <sup>2</sup>	0.00031	
<b>ORR % (CI del 95%)<sup>3</sup></b>	39 (34, 44)	24 (20, 29)
<b>Mediana de DoR (meses) (CI del 95%)</b>	9.5 (7.2, NR)	5.1 (4.4, 6.0)

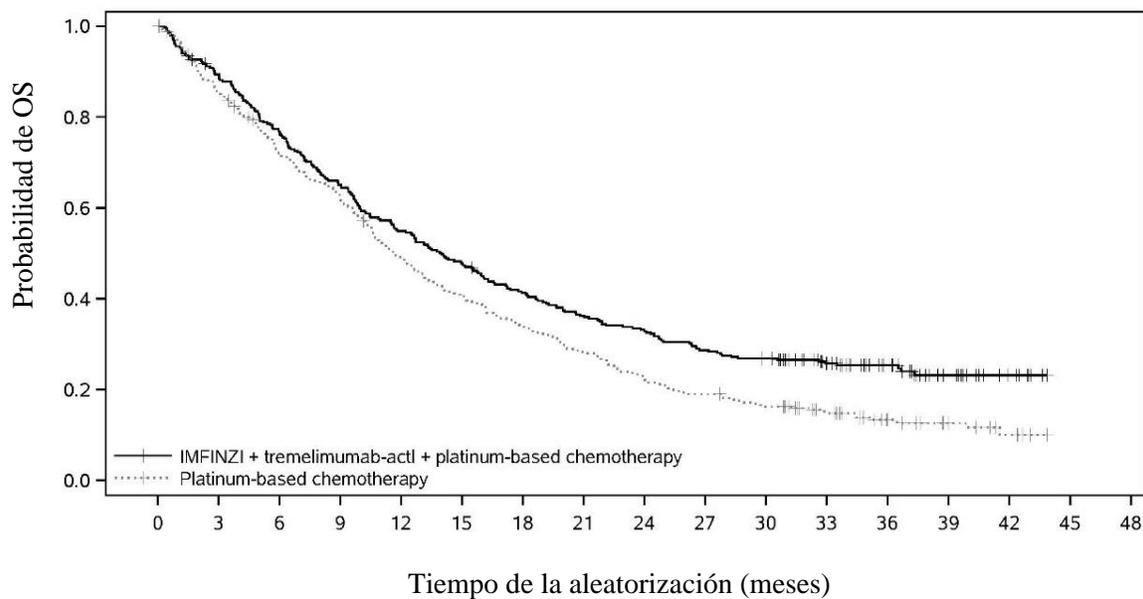
<sup>1</sup> Los resultados de la PFS/OS se basan en análisis planificados que se realizaron 25/45 meses respectivamente después del inicio del estudio.

<sup>2</sup> Valores de p bilaterales basados en pruebas de rango logarítmico estratificados por PD-L1, histología y estadio de la enfermedad y comparados con un valor límite de 0.00735 para PFS y 0.00797 para OS.

<sup>3</sup> Respuestas confirmadas con intervalo de confianza de Clopper-Pearson del 95%.

NR = No alcanzado, CI = Intervalo de confianza

**Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de OS en POSEIDON**



Número de pacientes en riesgo																
Mes	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI + tremelimumab-actl + quimioterapia basada en platino																

	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Quimioterapia basada en platino	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

### 13.2. Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas (CPCP)

#### *CPCP en estadio extenso – CASPIAN*

La eficacia de IMFINZI en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino en ES-CPCP no tratado previamente se investigó en CASPIAN, un estudio aleatorizado, multicéntrico, controlado con activo, abierto (NCT03043872). Los pacientes elegibles tenían un estado de rendimiento de la OMS de 0 o 1 y eran adecuados para recibir un régimen de quimioterapia basada en platino como tratamiento de primera línea para el CPCP. Los pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas o tratadas fueron elegibles. La elección del agente de platino fue a discreción del investigador, teniendo en cuenta el aclaramiento de creatinina calculado. Pacientes con antecedentes de radioterapia torácica; antecedentes de inmunodeficiencia primaria activa; trastornos autoinmunes, incluido el síndrome paraneoplásico; trastornos autoinmunes o inflamatorios activos o previamente documentados; El uso de inmunosupresores sistémicos dentro de los 14 días previos a la primera dosis del tratamiento, excepto que la dosis fisiológica de corticosteroides sistémicos no era elegible.

La aleatorización se estratificó mediante la terapia planificada basada en platino en el ciclo 1 (carboplatino o cisplatino).

La evaluación de la eficacia para ES-CPCP se basó en la comparación entre:

IMFINZI 1500 mg, y la elección del investigador de carboplatino (AUC 5 o 6 mg/ml/min) o cisplatino (75-80 mg/m<sup>2</sup>) el Día 1 y etopósido (80-100 mg/m<sup>2</sup>) por vía intravenosa en los Días 1, 2 y 3 de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos, seguido de IMFINZI 1500 mg cada 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o

La elección del investigador de carboplatino (AUC 5 o 6 mg/ml/min) o cisplatino (75-80 mg/m<sup>2</sup>) el Día 1 y etopósido (80-100 mg / m<sup>2</sup>) por vía intravenosa los Días 1, 2 y 3 de cada uno Ciclo de 21 días, hasta 6 ciclos. Después de completar la quimioterapia, PCI según se administre según el criterio del investigador.

La administración de IMFINZI como agente único estaba permitida más allá de la progresión de la enfermedad si el paciente estaba clínicamente estable y obtenía un beneficio clínico según lo determinado por el investigador.

La principal medida de resultado de eficacia fue la supervivencia global (OS) de IMFINZI más quimioterapia versus quimioterapia sola. Las medidas de resultado de eficacia adicionales fueron la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada por el investigador y la tasa de respuesta objetiva (ORR), según RECIST v1.1.

Las características de la población del estudio fueron: mediana de edad de 63 años (rango: 28 a 82); 40% de 65 años o más; 70% hombres; 84% blanco, 15% asiático y 0.9% negro; 65% OMS/ECOG PS de 1; y el 93% eran ex/actuales fumadores. El noventa por ciento de los pacientes tenía enfermedad en estadio IV y el 10% tenía metástasis cerebral al inicio del estudio. Un total del 25% de los pacientes recibió cisplatino y el 74% de los pacientes recibió carboplatino. En el brazo de quimioterapia sola, el 57% de los pacientes recibió 6 ciclos de quimioterapia y el 8% de los pacientes recibió PCI.

Los resultados de OS se resumen en la Tabla 21 y la Figura 4.

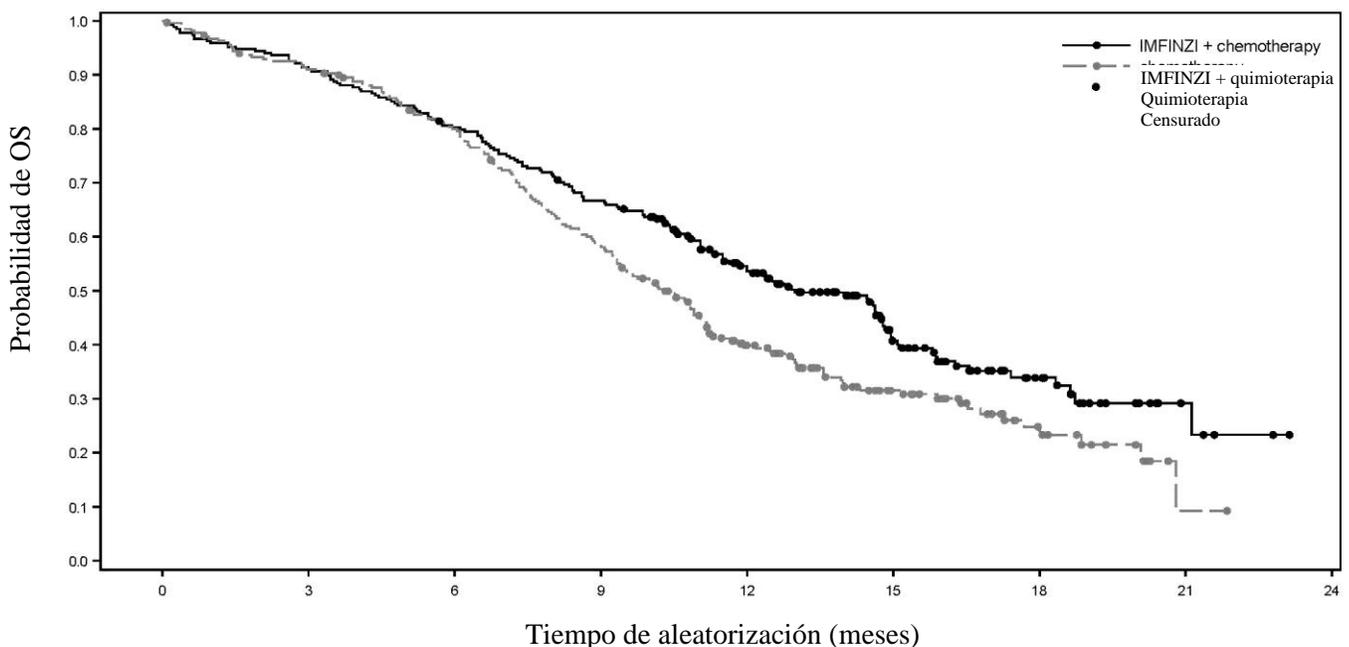
#### **Tabla 21. Resultados de OS para el Estudio CASPIAN**

Punto final	IMFINZI con Etopósido y Carboplatino o Cisplatino (n=268)	Etopósido y Carboplatino o Cisplatino (n=269)
<b>Supervivencia Global (OS)</b>		
Número de muertes (%) <sup>*</sup>	155 (58)	181 (67)
Mediana de OS (meses) (95% IC)	13.0 (11.5, 14.8)	10.3 (9.3, 11.2)
Tasa de Peligro (95% IC) <sup>†</sup>	0.73 (0.59, 0.91)	
valor p <sup>1</sup>	0.0047	

\* En un análisis interino previamente especificado, se observaron 336 eventos de SO (79% del total de eventos planificados), y el límite para declarar la eficacia (0.0178) se determinó mediante una función de gasto alfa de Lan-Demets con el límite de tipo O'Brien Fleming

† El análisis se realizó utilizando la prueba de log-rank estratificada, ajustando la terapia de platino planificada en el Ciclo 1 (carboplatino o cisplatino) y utilizando las pruebas de rango del enfoque de asociación

**Figura 4. Curvas Kaplan-Meier de Supervivencia Global en el Estudio CASPIAN**



Número de pacientes en riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMFINZI + quimioterapia	268	244	214	177	116	57	25	5	0
quimioterapia	269	242	209	153	82	44	17	1	0

La PFS evaluada por el investigador (96% del total de eventos planificados) mostró una HR de 0.78 (IC del 95%: 0.65, 0.94), con una mediana de PFS de 5.1 meses (IC del 95%: 4.7, 6.2) en el brazo de IMFINZI más quimioterapia y 5.4 meses (IC 95%: 4.8, 6.2) en el brazo de quimioterapia sola. La ORR confirmada evaluada por el investigador fue del 68% (IC 95%: 62%, 73%) en el brazo de IMFINZI más quimioterapia y del 58% (IC 95%: 52%, 63%) en el brazo de quimioterapia sola.

En los análisis exploratorios de subgrupos de OS basados en la quimioterapia de platino planificada recibida en el ciclo 1, la HR fue de 0.70 (IC 95% 0.55, 0.89) en pacientes que recibieron carboplatino, y la HR fue de 0.88 (IC 95% 0.55, 1.41) en pacientes que recibieron cisplatino.

### 13.3. Cáncer de Vías Biliares (CVB)

#### *CVB localmente avanzado o metastásico - TOPAZ-1*

La eficacia de IMFINZI en combinación con gemcitabina y cisplatino en pacientes con CVB localmente avanzado o metastásico se investigó en TOPAZ-1 (NCT03875235), un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que participaron 685 pacientes con CVB localmente avanzado, irresecable o metastásico confirmado histológicamente que no habían recibido terapia sistémica previa. Los pacientes con enfermedad recurrente >6 meses después de la cirugía y/o la finalización de la terapia adyuvante fueron elegibles. Los pacientes tenían un estado de rendimiento ECOG de 0 y 1 y al menos una lesión objetivo según RECIST 1.1. No eran elegibles los pacientes con carcinoma ampular; trastornos autoinmunes o inflamatorios activos o documentados con anterioridad; infección por VIH o infecciones activas, incluida la tuberculosis o la hepatitis C; uso actual o previo de medicación inmunosupresora en los 14 días anteriores a la primera dosis de IMFINZI.

La aleatorización se estratificó según el estado de la enfermedad (recurrente vs. inicialmente irresecable) y la localización del tumor primario (colangiocarcinoma intrahepático [ICCA] vs. colangiocarcinoma extrahepático [ECCA] vs. cáncer de vesícula biliar [GBC]). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir:

- IMFINZI 1500 mg el Día 1+ gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> y cisplatino 25 mg/m<sup>2</sup> los Días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días hasta 8 ciclos, seguidos de IMFINZI 1500 mg cada 4 semanas, o
- Placebo el Día 1+ gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> y cisplatino 25 mg/m<sup>2</sup> los Días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días hasta 8 ciclos, seguido de placebo cada 4 semanas.

El tratamiento con IMFINZI o placebo continuó hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se permitió el tratamiento más allá de la progresión de la enfermedad si el paciente estaba clínicamente estable y obtenía un beneficio clínico según lo determinado por el investigador.

La principal medida de resultado de eficacia fue la supervivencia global (OS). Otras medidas de resultado de eficacia fueron la supervivencia libre de progresión (PFS), la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la duración de la respuesta (DoR) evaluadas por el investigador. Las evaluaciones del tumor se realizaron cada 6 semanas durante las primeras 24 semanas después de la fecha de aleatorización, y después cada 8 semanas hasta que se confirmara la progresión objetiva de la enfermedad.

Las características de la población del estudio fueron: 50% varones, mediana de edad de 64 años (rango 20-85), 47% de 65 años o más; 56% asiáticos, 37% blancos, 2% negros o afroamericanos, 0.1% indios americanos o nativos de Alaska y 4% otros; 51% tenían un ECOG PS de 1; la localización del tumor primario fue ICCA 56%, ECCA 18% y GBC 25%; 20% de los pacientes tenían enfermedad recurrente; 86% de los pacientes tenían enfermedad metastásica y 14% tenían enfermedad localmente avanzada.

En un análisis interino preespecificado, el estudio demostró una mejora estadísticamente significativa de OS y PFS en los pacientes aleatorizados a IMFINZI en combinación con quimioterapia en comparación con placebo en combinación con quimioterapia. En la Tabla 22 se resumen los resultados de eficacia de TOPAZ-1.

#### **Tabla 22. Resultados de Eficacia del Estudio TOPAZ-1**

Criterio de valoración	IMFINZI con Gemcitabina y Cisplatino (n = 341)	Placebo con Gemcitabina y Cisplatino (n = 344)
<b>Supervivencia global (OS)</b>		
Número de muertes (%)	198 (58)	226 (66)
Mediana de la OS (meses) (CI del 95%)*	12.8 (11.1, 14)	11.5 (10.1, 12.5)
Índice de riesgo (CI del 95%) <sup>†</sup>	0.80 (0.66, 0.97)	
valor p <sup>‡</sup>	0.021	
<b>Supervivencia libre de progresión (PFS)</b>		
Número de pacientes con evento (%)	276 (81)	297 (86)
Mediana en meses (CI del 95%)*	7.2 (6.7, 7.4)	5.7 (5.6, 6.7)
Índice de riesgo (CI del 95%) <sup>†</sup>	0.75 (0.63, 0.89)	
valor p <sup>§</sup>	0.001	

\* Mediana estimada de Kaplan-Meier con CI del 95% derivada mediante el método de Brookmeyer-Crowley.

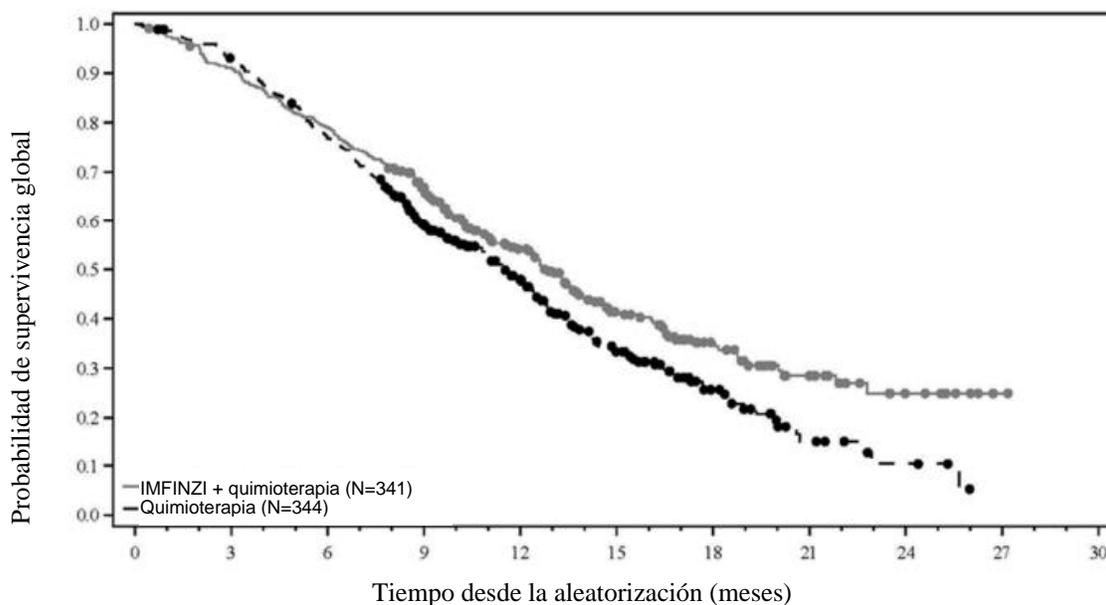
<sup>†</sup> Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado por estado de la enfermedad y localización del tumor primario.

<sup>‡</sup> Valor p bilateral basado en una prueba de rango logarítmico estratificada comparada con un límite alfa de 0.030

<sup>§</sup> Valor p bilateral basado en una prueba de rango logarítmico estratificada comparada con un límite alfa de 0.048

La ORR evaluada por el investigador fue del 27% (CI del 95%: 22% - 32%) en el brazo de IMFINZI más quimioterapia y del 19% (CI del 95%: 15%-23%) en el brazo de quimioterapia sola.

**Figura 5: Curvas de Kaplan-Meier de la OS en el Estudio TOPAZ-1**



Número de pacientes en riesgo

IMFINZI + quimioterapia	341	331	324	309	294	278	268	252	238	208	174	151	135	118	93	79	74	57	49	39	29	24	15	12	9	8	4	1	0
Quimioterapia	344	337	329	317	299	283	261	242	220	183	159	143	125	97	78	65	52	40	29	21	15	10	8	4	4	3	0	0	0

### 13.4. Carcinoma hepatocelular (CHC)

#### *CHC no resecable – HIMALAYA*

La eficacia de IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl se evaluó en el estudio HIMALAYA (NCT03298451), un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1:1) en pacientes con CHC irresecable confirmado que no habían recibido tratamiento sistémico previo para CHC. Los pacientes fueron aleatorizados a uno de los dos brazos de investigación (IMFINZI más tremelimumab-actl o IMFINZI) o sorafenib. El tratamiento del estudio consistió en 1500 mg de IMFINZI en combinación con tremelimumab-actl como una infusión intravenosa única de 300 mg el mismo día, seguido de IMFINZI cada 4 semanas; IMFINZI 1500 mg cada 4 semanas; o sorafenib 400 mg por vía oral dos veces al día, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La evaluación de la eficacia de IMFINZI se basa en pacientes asignados al azar al brazo de IMFINZI más tremelimumab-actl frente al brazo de sorafenib. La aleatorización se estratificó por invasión macrovascular (MVI) (sí o no), etiología de la enfermedad hepática (virus de la hepatitis B frente a virus de la hepatitis C frente a otros) y estado funcional ECOG (0 frente a 1).

El estudio inscribió a pacientes con BCLC en estadio C o B (no elegibles para terapia locorregional). El estudio excluyó a pacientes con coinfección de hepatitis viral B y hepatitis C; sangrado gastrointestinal (GI) activo o previamente documentado dentro de los 12 meses; ascitis que requiere intervención no farmacológica dentro de los 6 meses; encefalopatía hepática dentro de los 12 meses anteriores al inicio del tratamiento; trastornos autoinmunes o inflamatorios activos o previamente documentados. La esofagogastroduodenoscopia no era obligatoria antes de la inscripción, pero se requería una terapia endoscópica adecuada, de acuerdo con los estándares institucionales, para los pacientes con antecedentes de hemorragia por várices esofágicas o aquellos evaluados como de alto riesgo de hemorragia por várices esofágicas por el médico tratante.

Se permitió el tratamiento del estudio más allá de la progresión de la enfermedad si el paciente estaba clínicamente estable y obtenía un beneficio clínico según lo determinado por el investigador.

La principal medida de resultado de eficacia fue la supervivencia global (OS) entre el brazo de IMFINZI más tremelimumab-actl versus el brazo de sorafenib. Los resultados de eficacia adicionales fueron la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada por el investigador, la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la duración de la respuesta (DoR) según RECIST v1.1. Las evaluaciones del tumor se realizaron cada 8 semanas durante los primeros 12 meses y luego cada 12 semanas a partir de entonces.

Los datos demográficos iniciales de los brazos de IMFINZI más tremelimumab-actl y sorafenib fueron los siguientes: hombres (85 %), edad < 65 años (50 %), mediana de edad de 65 años (rango: 18 a 88 años), blancos (46 %), asiático (49 %), negro o afroamericano (2 %), nativo de Hawái u otras islas del Pacífico (0.1 %), raza desconocida (2 %), hispano o latino (5 %), no hispano o latino (94 %), etnia Desconocida (1%), ECOG PS 0 (62%); Child-Pugh Class score A (99 %), invasión macrovascular (26 %), diseminación extrahepática (53 %), etiología viral; hepatitis B (31%), hepatitis C (27%) y no infectados (42%).

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 23 y la Figura 6.

#### **Tabla 23. Resultados de eficacia del estudio HIMALAYA**

<b>Criterio de Valoración</b>	<b>IMFINZI y Tremelimumab-actl (N = 393)</b>	<b>Sorafenib (N = 389)</b>
<b>OS (Supervivencia Global)</b>		
Número de muertes (%)	262 (66.7)	293 (75.3)
Mediana OS (meses) (IC del 95%)	16.4 (14.2, 19.6)	13.8 (12.3, 16.1)
HR (IC del 95%) *	0.78 (0.66, 0.92)	
Valor p <sup>†, ‡</sup>	0.0035	
<b>PFS</b>		
Número de eventos (%)	335 (85.2)	327 (84.1)
Mediana PFS (meses) (IC del 95%)	3.8 (3.7, 5.3)	4.1 (3.7, 5.5)
HR (IC del 95%) *	0.90 (0.77, 1.05)	
<b>ORR</b>		
ORR % (IC del 95%) <sup>§, ¶</sup>	20.1 (16.3, 24.4)	5.1 (3.2, 7.8)
Respuesta Completa n (%)	12 (3.1)	0
Respuesta Parcial n (%)	67 (17.0)	20 (5.1)
<b>DoR</b>		
Mediana DoR (months) (IC del 95%)	22.3 (13.7, NR)	18.4 (6.5, 26.0)
% con duración ≥ 6 meses	82.3	78.9
% con duración ≥ 12 meses	65.8	63.2

\* HR (IMFINZI y tremelimumab-actl frente a sorafenib) basado en el modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox.

† Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

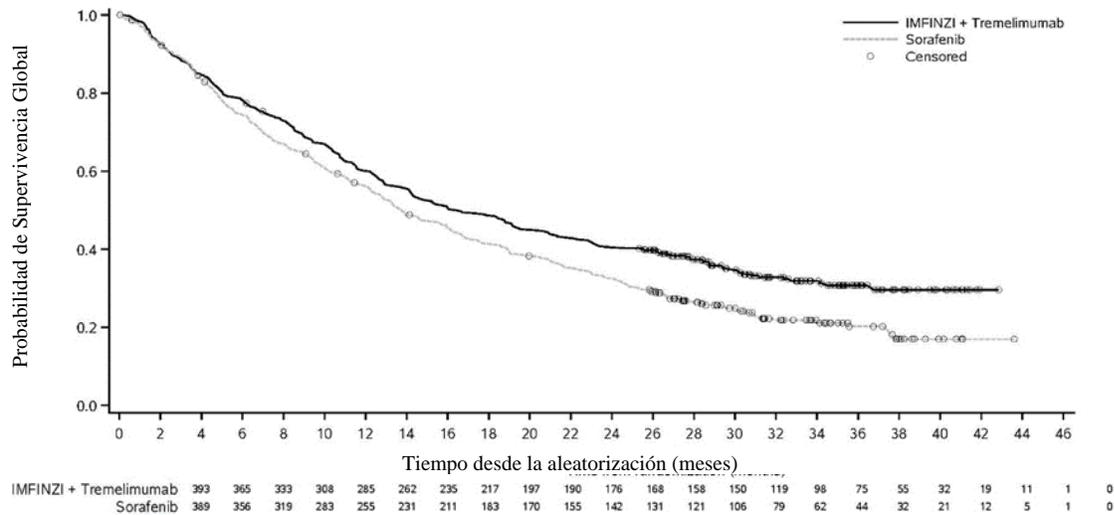
‡ Sobre la base de una función de gasto alfa de Lan-DeMets con límite de tipo O'Brien Fleming y el número real de eventos observados, el límite para declarar la significación estadística de IMFINZI y tremelimumab-actl frente a sorafenib fue de 0.0398 (Lan y DeMets 1983).

§ Respuesta completa confirmada o respuesta parcial.

¶ Basado en el método de Clopper-Pearson.

IC=Intervalo de Confianza, HR=Razón de Riesgo, NR=No Alcanzado

### Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier de OS



### 13.5. Cáncer de Endometrio

#### *Cáncer de Endometrio – Estudio DUO-E*

DUO-E fue un estudio de Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de primera línea de quimioterapia basada en platino en combinación con IMFINZI, seguida de IMFINZI con o sin olaparib en pacientes con cáncer de endometrio avanzado o recurrente. Las pacientes debían tener cáncer de endometrio en una de las siguientes categorías: enfermedad en Estadio III de nuevo diagnóstico (enfermedad medible según RECIST 1.1 después de la cirugía o una biopsia de diagnóstico), enfermedad en Estadio IV de nuevo diagnóstico (con o sin enfermedad después de la cirugía o una biopsia de diagnóstico) o recurrencia de la enfermedad (enfermedad medible o no medible según RECIST 1.1) donde el potencial de curación mediante cirugía sola o en combinación es bajo. Para las pacientes con enfermedad recurrente, se permitió quimioterapia previa solo si se administraba en adyuvancia y habían transcurrido al menos 12 meses desde la fecha de la última dosis de quimioterapia administrada hasta la fecha subsiguiente de recaída. El ensayo incluyó pacientes con carcinomas epiteliales de endometrio de todas las histologías, incluidos los carcinosarcomas. Se excluyeron las pacientes con sarcoma de endometrio.

La aleatorización se estratificó según el estado de reparación de errores de emparejamiento (MMR) del tejido tumoral (competente frente a deficiente), el estado de la enfermedad (recurrente frente a de nuevo diagnóstico) y la región geográfica (Asia frente al resto del mundo). Las pacientes fueron aleatorizadas 1:1:1 a uno de los siguientes grupos:

- Grupo 1 (quimioterapia basada en platino): Quimioterapia basada en platino (paclitaxel y carboplatino) cada 3 semanas durante un máximo de 6 ciclos con placebo de durvalumab cada 3 semanas. Una vez finalizado el tratamiento de quimioterapia, las pacientes sin progresión objetiva de la enfermedad recibieron placebo de durvalumab cada 4 semanas y comprimidos de placebo de olaparib dos veces al día como tratamiento de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad.
- Grupo 2 (quimioterapia basada en platino + IMFINZI): Quimioterapia basada en platino (paclitaxel y carboplatino) cada 3 semanas durante un máximo de 6 ciclos con 1120 mg de durvalumab cada 3 semanas. Una vez finalizado el tratamiento de quimioterapia, las 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.

- Grupo 3 (quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib): Quimioterapia basada en platino (paclitaxel y carboplatino) cada 3 semanas durante un máximo de 6 ciclos con 1120 mg de durvalumab cada 3 semanas. Una vez finalizado el tratamiento de quimioterapia, las pacientes sin progresión objetiva de la enfermedad recibieron 1500 mg de durvalumab cada 4 semanas con 300 mg de olaparib comprimidos dos veces al día como tratamiento de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad.

Las pacientes que suspendieron cualquiera de los medicamentos (IMFINZI/placebo u olaparib/placebo) por razones distintas a la progresión de la enfermedad, podían continuar el tratamiento con el otro medicamento si fuera apropiado según las consideraciones de toxicidad y el criterio del investigador.

El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1 o toxicidad inaceptable. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas durante las primeras 18 semanas tras la aleatorización y posteriormente cada 12 semanas.

La variable primaria fue la PFS, determinada mediante la evaluación del investigador utilizando RECIST 1.1. Las variables secundarias de eficacia fueron la OS, la ORR y la DoR.

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la PFS en la población ITT, para las pacientes tratadas con quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib en comparación con quimioterapia basada en platino [HR=0,55 (CI del 95%: 0,43, 0,69),  $p < 0,0001$ ], y para las pacientes tratadas con quimioterapia basada en platino + IMFINZI en comparación con quimioterapia basada en platino [HR=0,71 (CI del 95%: 0,57, 0,89),  $p = 0,003$ ]. En el momento del análisis de la PFS, los datos interinos de OS tenían una madurez del 28% con acontecimientos en 199 de 718 pacientes.

El estado de reparación de errores de emparejamiento (MMR) se determinó de forma centralizada mediante inmunohistoquímica. De un total de 718 pacientes aleatorizadas en el estudio, 575 (80%) pacientes eran MMR competente (pMMR) y 143 pacientes (20%) MMR deficiente (dMMR).

#### *Pacientes con cáncer de endometrio MMR deficiente (dMMR)*

Entre las pacientes dMMR, las características demográficas y basales estuvieron generalmente bien equilibradas entre los grupos de tratamiento. Los datos demográficos basales en los tres grupos fueron los siguientes: mediana de edad de 62 años (intervalo: 34 a 85), 41% de 65 años o más, 1,5% de 75 años o más, 62% blancas, 29% asiáticas y 2% negras o afroamericanas. Las características de la enfermedad fueron las siguientes: ECOG PS de 0 (58%) o 1 (42%), 46% de nuevo diagnóstico y 54% con enfermedad recurrente. Los subtipos histológicos fueron endometriode (83%), epitelial mixto (5%), seroso (3%), carcinosarcoma (3%), indiferenciado (2%) y otro (3%).

Los resultados en pacientes dMMR se resumen en la Tabla 24 y la Figura 7. La mediana del tiempo de seguimiento de la PFS en pacientes dMMR censuradas fue de 15,5 meses en el grupo de quimioterapia basada en platino + IMFINZI y de 10,2 meses en el grupo de quimioterapia basada en platino. En el momento del análisis de la PFS, los datos interinos de OS tenían una madurez del 26% con acontecimientos en 25 de 95 pacientes tratadas con quimioterapia basada en platino + IMFINZI y quimioterapia basada en platino.

#### **Tabla 24. Resultados de eficacia del estudio DUO-E (Pacientes con estado de tumor dMMR)**

	Quimioterapia basada en platino + IMFINZI N=46	Quimioterapia basada en platino N=49
<b>PFS<sup>a,b</sup></b>		
Número de eventos (%)	15 (32.6)	25 (51.0)
<b>Mediana PFS (meses) (CI del 95%)<sup>c</sup></b>	NR (NR, NR)	7.0 (6.7, 14.8)
HR (CI del 95%)	0.42 (0.22, 0.80)	-
<b>OS<sup>b</sup></b>		
Número de eventos (%)	7 (15.2)	18 (36.7)
<b>Mediana OS (meses) (CI del 95%)<sup>c</sup></b>	NR (NR, NR)	23.7 (16.9, NR)
HR (CI del 95%)	0.34 (0.13, 0.79)	-
<b>ORR<sup>b</sup></b>		
ORR <sup>d</sup> n (%)	30 (71.4)	17 (40.5)
<b>DoR<sup>b</sup></b>		
<b>Mediana de DoR (meses) (CI del 95%)<sup>c</sup></b>	NR (NR, NR)	10.5 (4.3, NR)

a Evaluada por el investigador.

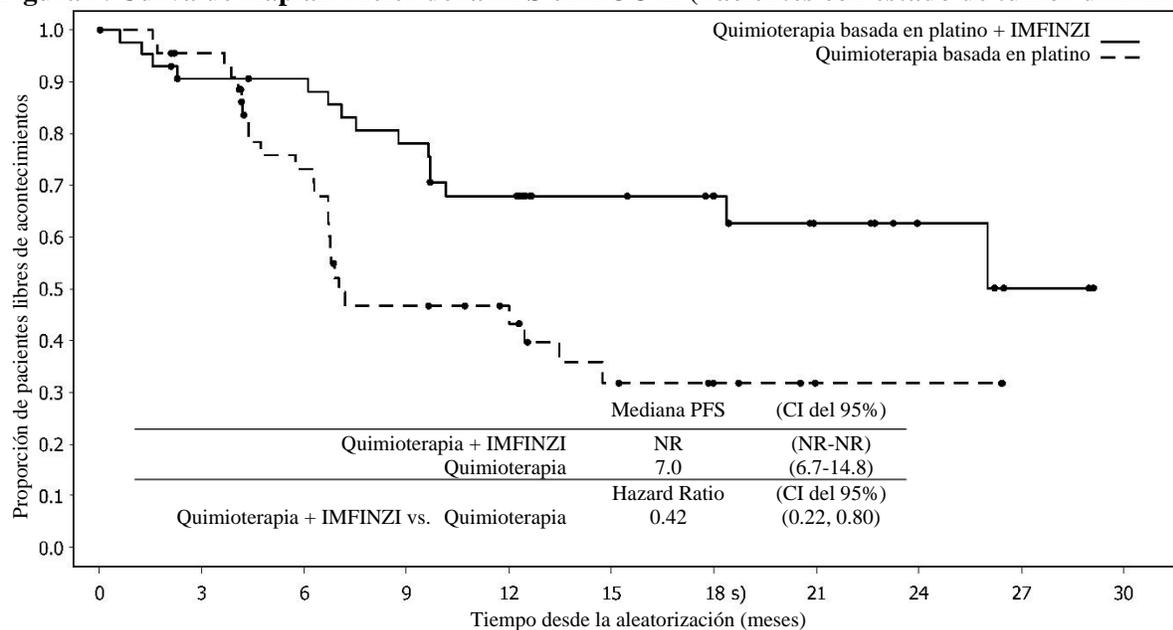
b Los resultados se basan en el primer análisis interino (fecha de corte de datos: 12 de abril de 2023).

c Calculado usando la técnica de Kaplan-Meier.

d Respuesta: Mejor respuesta objetiva como respuesta completa confirmada o respuesta parcial. Basado en el número de pacientes en el grupo de tratamiento con enfermedad medible al inicio del ensayo (N=42 en el grupo de quimioterapia basada en platino + IMFINZI, N=42 en el grupo de quimioterapia basada en platino).

CI=Intervalo de Confianza, HR= Razón de Riesgo, NR=No Alcanzada

**Figura 7. Curva de Kaplan-Meier de la PFS en DUO-E (Pacientes con estado de tumor dMMR)**



Número de pacientes en riesgo:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Quimioterapia basada en platino + IMFINZI	46	37	36	31	26	19	14	9	5	2	0
Quimioterapia basada en platino	49	41	28	17	13	8	5	2	2	0	0

*Pacientes con cáncer de endometrio MMR competente (pMMR)*

Entre las pacientes pMMR, las características demográficas y basales estuvieron generalmente bien equilibradas entre los grupos de tratamiento. Los datos demográficos basales en los tres grupos fueron los siguientes: mediana de edad de 64 años (intervalo: 22 a 86), 48% de 65 años o más, 8,1% de 75 años o más, 56% blancas, 30% asiáticas y 6% negras o afroamericanas. Las características de la enfermedad fueron las siguientes: ECOG PS de 0 (69%) o 1 (31%), 47% de nuevo diagnóstico y 53% con enfermedad recurrente. Los subtipos histológicos fueron endometriode (54%), seroso (26%), carcinosarcoma (8%), epitelial mixto (4%), de células claras (3%), indiferenciado (2%), mucinoso (<1%) y otro (3%).

Los resultados en las pacientes pMMR se resumen en la Tabla 25 y la Figura 8. La mediana del tiempo de seguimiento en pacientes pMMR censuradas fue de 15,2 meses en el grupo de quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib, y de 12,8 meses en el grupo de quimioterapia basada en platino. En el momento del análisis de la PFS, los datos interinos de OS tenían una madurez del 29% con acontecimientos en 110 de 383 pacientes tratadas con quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib y quimioterapia basada en platino.

**Tabla 25. Resultados de eficacia del ensayo DUO-E (Pacientes con estado del tumor pMMR)**

	<b>Quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib N=191</b>	<b>Quimioterapia basada en platino N=192</b>
<b>PFS<sup>a,b</sup></b>		
Número de eventos (%)	108 (56.5)	148 (77.1)
<b>Mediana PFS (meses) (CI del 95%)<sup>c</sup></b>	15.0 (12.4, 18.0)	9.7 (9.2, 10.1)
HR (CI del 95%)	0.57 (0.44, 0.73)	-
<b>OS<sup>b</sup></b>		
Número de eventos (%)	46 (24.1)	64 (33.3)
<b>Mediana OS (meses) (CI del 95%)<sup>c</sup></b>	NR (NR, NR)	25.9 (25.1, NR)
HR (CI del 95%)	0.69 (0.47, 1.00)	-
<b>ORR<sup>b</sup></b>		
ORR <sup>d</sup> n (%)	90 (61.2)	92 (59.0)
<b>DoR<sup>b</sup></b>		
<b>Mediana DoR (meses) (CI del 95%)<sup>c</sup></b>	18.7 (10.5, NR)	7.6 (7.1, 10.2)

a Evaluada por el investigador.

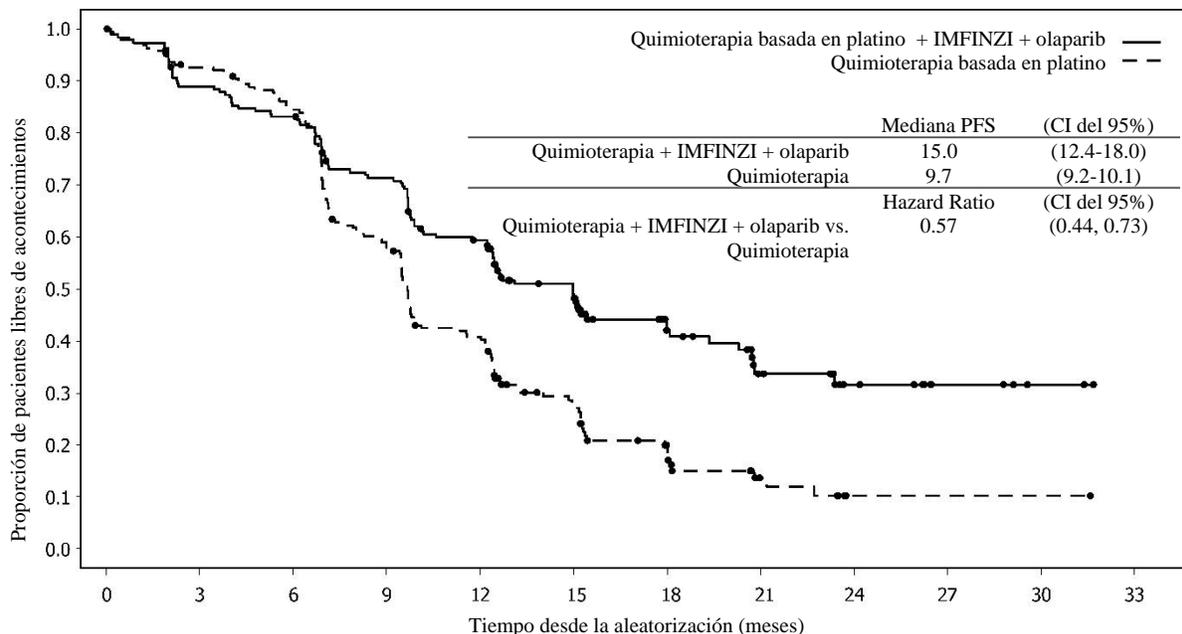
b Los resultados se basan en el primer análisis interino (fecha de corte de datos: 12 de abril de 2023).

c Calculado usando la técnica de Kaplan-Meier.

d Respuesta: Mejor respuesta objetiva como respuesta completa confirmada o respuesta parcial. Basado en el número de pacientes en el grupo de tratamiento con enfermedad medible al inicio del ensayo (N=147 en el grupo de quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib, N=156 en el grupo de quimioterapia basada en platino).

CI=Intervalo de Confianza, HR= Razón de Riesgo, NR=No Alcanzada

**Figura 8. Curva de Kaplan-Meier de la SLP en DUO-E (Pacientes con estado de tumor pMMR)**



Número de pacientes en riesgo:

Quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib											
191	168	157	132	107	72	35	20	12	5	2	0
Quimioterapia basada en platino											
192	172	156	108	73	37	21	8	1	1	1	0

En las pacientes pMMR, los HR de la PFS fueron 0,44 (CI del 95%: 0.31, 0.61) en pacientes con expresión positiva de PD-L1 (236/383; 62%) y 0,87 (CI del 95%: 0.59, 1.28) en pacientes con expresión negativa de PD-L1 (140/383; 37%), para el grupo de quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib en comparación con el grupo de quimioterapia basada en platino. La expresión positiva de PD-L1 se definió como la positividad del área tumoral (TAP)  $\geq$  1%.

## 14. DATOS FARMACÉUTICOS

### 14.1. Lista de excipientes

L-Histidina  
 L-Histidina clorhidrato monohidrato  
 $\alpha,\alpha$ -Trehalosa dihidrato  
 Polisorbato 80  
 Agua para inyección

### 14.2. Incompatibilidades

No aplica.

### 14.3. Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de caducidad indicada en el envase.

#### **14.4. Precauciones especiales de conservación**

Almacenar IMFINZI (durvalumab) bajo refrigeración entre 2 °C y 8 °C. Proteger de la luz conservándolo en su envase original hasta el momento de su uso. No congelar ni agitar.

Para las condiciones de almacenamiento después de la preparación de la Perfusión, consultar *Dosis y Administración*, Almacenamiento de la solución de Perfusión.

#### **14.5. Naturaleza y contenido del envase**

Vial de vidrio tipo I de 2.4 ml de concentrado para solución para perfusión, con un tapón de elastómero y un precinto de aluminio gris de apertura fácil (flip-off), que contiene 120 mg de durvalumab.

Contenido del envase: 1 vial.

Vial de vidrio Tipo 1 de 10 ml de concentrado para solución para perfusión, con un tapón de elastómero y un precinto de aluminio blanco de apertura fácil (flip-off), que contiene 500 mg de durvalumab.

Contenido del envase: 1 vial.

#### **14.6. Precauciones especiales para la eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna en especial.

*IPP Clave: 2-2024*

*Fecha de preparación de esta versión: 29 de agosto de 2024*

Versión en español: VV-RIM-06849404 v1.0

Versión en inglés: VV-RIM-06849316 v1.0

Documento de referencia: USPI 8/2024 (VV-RIM-01435135 v21.0), SmPC EMA Jul-2024 (VV-RIM-01435067 v35.0)

