

IMFINZI[®]
(durvalumabe)

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Solução injetável para infusão intravenosa

50 mg/mL

IMFINZI[®]
durvalumabe

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

IMFINZI[®]
durvalumabe

APRESENTAÇÕES

Solução injetável para infusão intravenosa de 500 mg/10 mL (50 mg/mL) em embalagem com 1 frasco-ampola contendo 10 mL da solução.

Solução injetável para infusão intravenosa de 120 mg/2,4 mL (50 mg/mL) em embalagem com 1 frasco-ampola contendo 2,4 mL da solução.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém 50 mg de **IMFINZI**.

Cada frasco-ampola de 2,4 mL contém 120 mg de durvalumabe.

Cada frasco-ampola de 10 mL contém 500 mg de durvalumabe.

Excipientes: L-histidina, cloridrato mono-hidratado de L-histidina, α,α -trealose desidratada, polissorbato 80, água para injeção.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC)

IMFINZI (durvalumabe) em combinação com quimioterapia à base de platina como tratamento neoadjuvante, seguido de **IMFINZI** (durvalumabe) em monoterapia como tratamento adjuvante após a cirurgia, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) ressecável (tumores ≥ 4 cm e/ou nódulo positivo) e sem mutações conhecidas no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou rearranjos da quinase do linfoma anaplásico (ALK).

IMFINZI (durvalumabe) é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) estágio III irresssecável, cuja doença não progrediu após a terapia de quimiorradiação (QRT) à base de platina.

IMFINZI (durvalumabe), em combinação com tremelimumabe e quimioterapia à base de platina, é indicado para o tratamento de primeira linha de adultos com CPNPC metastático sem mutações sensibilizantes do EGFR ou mutações positivas do ALK.

Câncer de pulmão de pequenas células (CPPC)

IMFINZI (durvalumabe), em combinação com etoposídeo e carboplatina ou cisplatina, é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de pequenas células em estágio extensivo (CPPC-EE).

IMFINZI (durvalumabe) é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de pequenas células em estágio limitado (CPPC-EL), cuja doença não progrediu após a terapia de quimiorradiação (QRT) à base de platina.

Câncer do Trato Biliar (CTB)

IMFINZI (durvalumabe), em combinação com quimioterapia à base de gencitabina mais cisplatina, é indicado para o tratamento de primeira linha em pacientes com câncer do trato biliar (CTB) localmente avançado ou metastático.

Câncer hepatocelular (CHC)

IMFINZI (durvalumabe), em combinação com tremelimumabe, é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular avançado ou irressecável.

Câncer de endométrio

IMFINZI (durvalumabe) em combinação com paclitaxel e carboplatina, seguido de manutenção com:

- **IMFINZI** (durvalumabe) em monoterapia, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de endométrio avançado ou recorrente.
- **IMFINZI** (durvalumabe) em combinação com olaparibe, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de endométrio avançado ou recorrente proficiente na expressão de enzimas de reparo (pMMR)

Câncer de Bexiga

IMFINZI (durvalumabe) em combinação com quimioterapia à base de cisplatina como tratamento neoadjuvante, seguido de **IMFINZI** (durvalumabe) como tratamento adjuvante em monoterapia após cistectomia radical, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de bexiga músculo invasivo (CBMI).

IMFINZI (durvalumabe) em combinação com Bacillus Calmette-Guérin (BCG) é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de bexiga não músculo-invasivo (CBNMI) de alto risco, sem carcinoma in situ (CIS), que não receberam tratamento prévio ou recente (> 3 anos) com BCG.

Adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica (CG/CJGE)

IMFINZI (durvalumabe) em combinação com quimioterapia FLOT (fluorouracil, leucovorina, oxaliplatina e docetaxel) como tratamento neoadjuvante e adjuvante, seguido de monoterapia adjuvante com **IMFINZI**, é indicado para o tratamento de pacientes com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica ressecável.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os principais resultados de eficácia por indicação terapêutica e estudo clínico conduzido estão listados a seguir.

Os resultados de eficácia completos, contendo descrição detalhada dos estudos, critérios de inclusão e exclusão, gráficos e tabelas, podem ser consultados na bula digital disponível na embalagem secundária do produto ou no

site da AstraZeneca do Brasil Ltda. Adicionalmente, os dados podem ser solicitados diretamente à equipe de Informações Médicas pelo e-mail info.med@astrazeneca.com ou pelo telefone 0800 014 5578.

Principais resultados de eficácia e ensaios clínicos por indicação terapêutica

- **Indicação:** Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) ressecável – Estudo AEGEAN

Nome do estudo: *Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer (NCT03800134)*

Desfechos e Resultados resumidos: Desfechos primários: Sobrevida livre de eventos (EFS) e Resposta Patológica Completa (pCR). Principal desfecho secundário: Sobrevida Global (OS).

- Resultados EFS: Número de eventos 33,9% vs 44,1%. Mediana (meses): NR (não-atingido) vs 30,0. Razão de Risco (HR)=0,69 (IC de 95%: 0,55 ; 0,88).
- Resultados pCR: Número de pacientes com resposta: 63 vs. 16. Taxa de resposta 17,21% vs 4,28%; Diferença nas proporções: 12,96 (IC de 95%: 8,67 ; 17,57).
- OS: HR=0,89 (IC de 95%: 0,70–1,14).

- **Indicação:** CPNPC estágio III irressecável – Estudo PACIFIC

Nome do estudo: *Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer (NCT02125461)*

Desfechos e Resultados resumidos: Desfechos primários: Sobrevida Global (OS) e Sobrevida Livre de Progressão (PFS). Principais desfechos secundários incluíram: Taxa de Resposta Objetiva (ORR) e Duração da Resposta (DoR).

- Resultados OS, análise primária: Número de óbitos: 38% vs. 49%. Mediana: NA vs 28,7 meses. HR=0,68 (IC de 95%: 0,53 ; 0,87); p=0,00251. Resultados OS em 24 meses: 66,3% vs 55,6%.
- Resultados PFS, análise primária: Número de pacientes com evento: 45% vs 66%. Mediana: 16,8 vs 5,6 meses. HR=0,52 (IC de 95%: 0,42 ; 0,65); p<0,0001. Resultados PFS em 18 meses: 44,2% vs 27,0%.

- **Indicação:** CPNPC metastático (1ª linha) – Estudo POSEIDON

Nome do estudo: *Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study*

Desfechos e Resultados resumidos: Desfechos primários: Sobrevida Global (OS) e Sobrevida Livre de Progressão (PFS) para **IMFINZI** + quimioterapia à base de platina vs quimioterapia à base de platina isolada. Os desfechos secundários foram OS e PFS para **IMFINZI** + tremelimumabe + quimioterapia à base de platina vs quimioterapia à base de platina isolada.

- OS (IMFINZI+treme+quimioterapia vs quimioterapia): Número de mortes 74,3% vs 84,6%. Mediana: 14,0 vs 11,7 meses; HR=0,77 (IC de 95%: 0,650 ; 0,916); p=0,00304.
- PFS (IMFINZI+treme+quimioterapia vs quimioterapia): Número de eventos 70,4% vs 76,6%. Mediana: 6,2 vs 4,8 meses. HR=0,72 (IC de 95%: 0,600–0,860); p=0,00031.

- **Indicação:** CPPC extensivo (1ª linha) – Estudo CASPIAN

Nome do estudo: *Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (NCT03043872)*

Desfechos e Resultados resumidos: Desfecho primário: Sobrevida Global (OS). Desfecho secundário principal: Sobrevida Livre de Progressão (PFS).

- Resultado OS: Número de mortes: 57,8% vs 67,3%. Mediana: 13,0 vs 10,3 meses. HR=0,73 (IC de 95% 0,591 ; 0,909); p=0,0047.
- Resultado PFS: Número de eventos 84,3% vs 86,6%. Mediana: 5,1 vs 5,4 meses. HR=0,78 (IC de 95% 0,645; 0,936); p=0,0078.

- **Indicação:** Câncer de Pulmão de Pequenas Células (CPPC) limitado (estágio I–III) – Estudo ADRIATIC

Nome do estudo: *Durvalumab after Chemoradiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer (NCT03703297)*

Desfechos e Resultados resumidos: Desfechos primários: Sobrevida Global (OS) e Sobrevida Livre de Progressão (PFS). Os desfechos secundários incluíram ORR.

- Resultado OS: Número de mortes 43,6% vs. 54,9%. Mediana: 55,9 vs 33,4 meses (IC de 95%). HR=0,73 (IC de 95%: 0,569 ; 0,928); p=0,01042. OS em 36 meses: 56,5% vs. 47,6%
- Resultado PFS: Número de eventos 52,7% vs. 63,5%. Mediana: 16,6 vs 9,2 meses. HR=0,76 (IC de 95%: 0,606 ; 0,950); p=0,01608. PFS em 24 meses: 46,2% vs. 34,2%.

- **Indicação:** Câncer do trato biliar localmente avançado ou metastático – Estudo TOPAZ-1

Nome do estudo: *Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer (NCT03875235)*

Desfechos e Resultados resumidos: Desfecho primário: Sobrevida Global (OS). Desfecho secundário principal: Sobrevida Livre de Progressão (PFS).

- Resultado OS: Número de mortes: 58,1% vs 65,7%. Mediana: 12,8 vs 11,5 meses. HR=0,80 (IC de 95%: 0,66 ; 0,97) p=0,021. OS em 24 meses: 24,9% vs. 10,4%

- Resultado PFS: Número de eventos 80,9% vs. 86,3%. Mediana: 7,2 vs 5,7 meses. HR=0,75 (IC de 95%: 0,63 ; 0,89); p=0,001. PFS em 12 meses 16,0% vs 6,6%.

- **Indicação:** Carcinoma hepatocelular avançado ou irressecável – Estudo HIMALAYA

Nome do estudo: *Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma (Phase III) (NCT03298451)*

Desfechos e Resultados resumidos: Desfecho primário: Sobrevida Global (OS). Desfechos secundários: Sobrevida Livre de Progressão (PFS), Taxa de Resposta Objetiva (ORR) e Duração da Resposta (DoR).

- Resultados OS: Número de mortes: 66,7% vs 75,3%. Mediana: 16,4 vs 13,8 meses. HR=0,78 (IC de 95%: 0,66; 0,92); p=0,0035. OS aos 36 meses: 30,7% vs 20,2%.
- Resultados PFS: Número de eventos: 85,2% vs 84,1%. Mediana: 3,78 vs 4,07 meses. HR=0,90 (IC de 95%: 0,77 ; 1,05); p=0,1625.

- **Indicação:** Carcinoma hepatocelular avançado ou irressecável – Estudo 22

Nome do estudo: *Safety, efficacy, and pharmacodynamics of tremelimumab plus durvalumab for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: randomized expansion of a Phase I/II Study (NCT02519348)*

Desfechos e Resultados resumidos: Desfecho primário: Segurança e tolerabilidade. Os principais desfechos secundários foram Sobrevida global (OS), Taxa de Resposta Objetiva (ORR) e Duração da Resposta (DoR).

- Resultados de OS: Número de mortes 65,3% vs 75,0%. Mediana: 17,05 vs 12,9 meses. OS aos 24 meses 38,3% vs 26,2%.

- **Indicação:** Câncer de endométrio avançado ou recorrente, em combinação com olaparibe ou em monoterapia – Estudo DUO-E

Nome do estudo: *Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial (NCT04269200).*

Desfechos e Resultados resumidos: Desfecho primário: Sobrevida Livre de Progressão (PFS). Os desfechos secundários incluíram Sobrevida Global (OS), Taxa de Resposta Objetiva (ORR) e Duração da Resposta (DoR).

- Resultado PFS (paclitaxel e carboplatina + **IMFINZI** + olaparibe): Número de eventos: 52,7% vs 71,8%. Mediana: 15,1 vs 9,6 meses. HR=0,55 (IC de 95%: 0,43; 0,69); p=<0,0001. PFS em 18 meses: 46,3% vs 21,7%.
- Resultado PFS (paclitaxel e carboplatina + **IMFINZI**): Número de eventos: 58,4% vs 71,8%. Mediana: 10,2 vs 9,6 meses. HR=0,71 (IC de 95%: 0,57; 0,89). p= 0,003. PFS em 18 meses: 37,8% vs 21,7%.

- **Indicação:** Câncer de bexiga músculo-invasivo (CBMI) – Estudo NIAGARA

Nome do estudo: *Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Muscle Invasive Bladder Cancer (NCT03732677)*

Desfechos e Resultados resumidos: Desfechos primários: Resposta Patológica Completa (pCR) e Sobrevida Livre de Eventos (EFS). Principal desfecho secundário: Sobrevida Global (OS).

- Resultados de EFS: Número de eventos: 35,1% vs 46,4%. Mediana: NA vs 46,1 meses. HR=0,68 (IC de 95%: 0,56; 0,82); p: <0,0001.
- Resultados de pCR: Número de pacientes com resposta: 199 vs 146. Taxa de resposta: 37,3% vs 27,5%; Razão de probabilidade: 1,60 (IC de 95%: 1,23; 2,09); p=0,0005;
- Resultados OS: Número de eventos: 25,5% vs 31,9%. HR=0,75 (IC de 95%: 0,59 ; 0,93); p=0,0106. OS em 24 meses: 82,2% vs 75,2%.

- **Indicação:** Câncer de bexiga não músculo-invasivo (CBNMI) – Estudo POTOMAC

Nome do estudo: *A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of Durvalumab and Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Administered as Combination Therapy Versus BCG Alone in High-Risk, BCG-Naïve Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Patients (NCT03528694)*

Desfechos e Resultados resumidos: Desfechos primários: Sobrevida Livre de Doença (DFS).

- Resultados de DFS: Número de eventos: 17,1% vs 29,5%. HR=0,56 (IC de 95%: 0,37; 0,84); p=0,0046.

- **Indicação:** Adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica (CG/CJGE) – Estudo MATTERHORN

Nome do estudo: *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of Neoadjuvant-Adjuvant Durvalumab and FLOT Chemotherapy Followed by Adjuvant Durvalumab in Patients with Resectable Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer (GC/GEJC) (NCT04592913)*

Desfechos e Resultados resumidos: Desfechos primários: Sobrevida Livre de Eventos (EFS). Principais desfechos secundários: Sobrevida Global (OS) e Taxa de Resposta Patológica Completa (pCR).

- Resultados de EFS: Número de eventos: 35,2% vs 46%. Mediana: NR vs 32,8 meses. HR=0,71 (IC de 95%: 0,58; 0,86); p: <0,001.
- Resultados OS: Número de mortes: 160 vs 192; HR=0,78 (IC de 95%: 0,63; 0,96); p=0,021. OS em 36 meses: 68,6% vs 61,9%.

- Resultados de pCR: Número de pacientes com resposta: 91 vs 34. Taxa de resposta: 19,2% vs 7,2%; Razão de probabilidade: 3,08 (IC de 95%: 2,0; 4,7); $p < 0,001$

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A expressão da proteína do ligante-1 da morte celular programada (PD-L1) é uma resposta que ajuda os tumores a evitar sua detecção e eliminação pelo sistema imunológico. PD-L1 pode ser induzido por sinais inflamatórios (p.ex., IFN-gama) e pode ser expresso nas células tumorais e células imunes no microambiente tumoral. PD-L1 bloqueia a função citotóxica e a ativação da célula T através da interação com PD-1 e CD80 (B7.1). Ao se ligar aos seus receptores, PD-L1 reduz a atividade e a proliferação da célula T citotóxica, e a produção de citocinas inflamatórias.

IMFINZI é um anticorpo monoclonal 100% humano de alta afinidade (imunoglobulina G1 kappa [IgG1κ]) que bloqueia seletivamente a interação de PD-L1 com PD-1 e CD80 (B7.1) ao mesmo tempo em que deixa intacta a interação de PD-1/PD-L2. **IMFINZI** não induz citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (do inglês, ADCC). O bloqueio seletivo das interações PD-L1/PD-1 e PD-L1/CD80 aumenta a resposta imune antitumoral. Esta resposta antitumoral pode resultar na eliminação das células tumorais. Em estudos pré-clínicos, o bloqueio de PD-L1 levou ao aumento da ativação da célula T e à diminuição do tamanho do tumor.

A combinação de durvalumabe, um inibidor de PD-L1, e tremelimumabe, um inibidor de CTLA-4, funciona aumentando a ativação e função das células T antitumorais em vários estágios da resposta imune, maximizando a imunidade antitumoral. Em modelos de tumor singênico murino, o bloqueio duplo de PD-L1 e CTLA-4 resultou em atividade antitumoral aumentada.

Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) de durvalumabe foi avaliada para **IMFINZI** como um agente isolado, em combinação com quimioterapia, em combinação com tremelimumabe e quimioterapia à base de platina e em combinação com paclitaxel, carboplatina seguida de IMFINZI em combinação com olaparibe e em combinação com BCG.

A PK de **IMFINZI** como um agente único foi estudada em 2903 pacientes com doses variando de 0,1 mg/kg (0,01 vezes a dose recomendada aprovada) a 20 mg/kg (2 vezes a dose recomendada aprovada), administradas uma vez, a cada duas, três ou quatro semanas.

A exposição farmacocinética aumentou mais do que proporcionalmente à dose em doses menores que 3 mg/kg (0,3 vezes a dose recomendada aprovada) e proporcionalmente à dose em doses maiores ou iguais a 3 mg/kg a cada duas semanas. O estado de equilíbrio foi atingido em aproximadamente 16 semanas.

A farmacocinética do durvalumabe é similar quando avaliada como um agente único, quando em combinação com quimioterapia, em combinação com tremelimumabe e quimioterapia à base de platina, em combinação com tremelimumabe, ou em combinação com paclitaxel e carboplatina seguida de **IMFINZI** em combinação com olaparibe.

Distribuição

A média geométrica (% de coeficiente de variação [CV%]) do volume estacionário da distribuição (Vss) foi de 5,6 (18%) L.

Eliminação

A depuração de durvalumabe diminui ao longo do tempo, com uma redução máxima média (CV%) dos valores basais de aproximadamente 23% (57%), resultando em uma média geométrica (CV%) no estado estacionário (CLss) de 8,2 mL / h (39%) no dia 365; a diminuição no CLss não é considerada clinicamente relevante. A média geométrica da meia-vida terminal (CV%), baseada no CL basal foi de aproximadamente 18 (24%) dias.

Não há diferença clinicamente significativa entre a farmacocinética do durvalumabe como agente único e em combinação com quimioterapia.

Populações Especiais

Nenhum efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética de durvalumabe foi encontrado a depender da idade (19-96 anos), peso corporal (31-149 kg), gênero, status positivo para anticorpo antidroga (ADA), níveis de albumina, níveis de LDH, níveis de creatinina, PD-L1 solúvel, tipo de tumor, raça, insuficiência renal leve

(depuração de creatinina (CLcr) 60 a 89 mL/min), insuficiência renal moderada (depuração de creatinina (CLcr) 30 a 59 mL/min), insuficiência hepática leve (bilirrubina menor ou igual ao limite superior da normalidade (LSN) e aspartato aminotransferase (AST) maior ou igual ao LSN ou bilirrubina maior que 1,0 a 1,5 vezes o LSN e qualquer AST), ou disfunção hepática moderada (bilirrubina maior que 1,5 a 3 vezes o LSN e qualquer AST) ou status ECOG/OMS.

O efeito da insuficiência renal grave (CLcr 15 a 29 mL/min) ou insuficiência hepática grave (bilirrubina maior que 3 vezes o LSN e qualquer AST) sobre a farmacocinética de durvalumabe é desconhecida.

Idosos

Não é necessário ajuste de dose em pacientes idosos (≥ 65 anos de idade).

Dos 401 pacientes com CPNPC ressecável tratados com **IMFINZI** em combinação com quimioterapia no estudo AEGEAN, 209 (52%) pacientes tinham 65 anos ou mais e 49 (12%) pacientes tinham 75 anos ou mais. Não houve diferenças gerais clinicamente significativas na segurança ou eficácia entre pacientes com idade ≥ 65 anos e pacientes mais jovens.

Dos 476 pacientes tratados com **IMFINZI** no estudo PACIFIC, 45% tinham 65 anos ou mais, enquanto 7,6% tinham 75 anos ou mais. Não foram observadas diferenças gerais na segurança ou eficácia entre pacientes com 65 anos ou mais e pacientes mais jovens. O estudo PACIFIC não incluiu um número suficiente de pacientes com 75 anos ou mais para determinar se eles respondem de maneira diferente dos pacientes mais jovens.

Dos 262 pacientes com CPPC-EL tratados com **IMFINZI**, 103 (39,3%) pacientes tinham 65 anos ou mais. Não houve diferenças gerais significativas na segurança ou eficácia entre pacientes com idade ≥ 65 anos e pacientes mais jovens.

Dos 265 pacientes com CPPC-EE tratados com **IMFINZI** em combinação com quimioterapia, 101 (38%) tinham 65 anos ou mais. Não houve diferenças gerais clinicamente significativas na segurança ou eficácia entre pacientes com idade ≥ 65 anos e pacientes mais jovens.

Dos 338 pacientes com CTB tratados com **IMFINZI** em combinação com quimioterapia, 158 (46,7%) pacientes tinham 65 anos ou mais. Não houve diferenças clinicamente significativas na segurança ou eficácia entre pacientes com idade ≥ 65 anos e pacientes mais jovens.

Dos 389 pacientes com CHC tratados com **IMFINZI**, 130 (33,4%) pacientes tinham 65 anos ou mais e 56 (14,4%) pacientes tinham 75 anos ou mais. Não houve diferenças clinicamente significativas na segurança ou eficácia entre pacientes com 65 anos ou mais e pacientes mais jovens.

Dos 462 pacientes com CHC irressecável tratados com a administração única de tremelimumabe e durvalumabe em intervalos regulares (sigla em inglês STRIDE, de *Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab*), 173 (37,4%) pacientes tinham 65 anos ou mais e 63 (13,6%) pacientes tinham 75 anos ou mais. Não houve diferenças clinicamente significativas na segurança ou eficácia entre pacientes com 65 anos ou mais e pacientes mais jovens.

Das 238 pacientes randomizadas com câncer de endométrio tratadas com paclitaxel e carboplatina + **IMFINZI**, 116 (48,7%) pacientes tinham 65 anos ou mais e 29 (12,2%) pacientes tinham 75 anos ou mais. Das 239 pacientes randomizadas com câncer de endométrio tratadas com paclitaxel e carboplatina + **IMFINZI** + olaparibe, 104 (43,5%) pacientes tinham 65 anos ou mais e 19 (7,9%) pacientes tinham 75 anos ou mais. Não houve diferenças clinicamente significativas na segurança ou eficácia entre pacientes com 65 anos ou mais e pacientes mais jovens.

Dos 533 pacientes com CBMI tratados com **IMFINZI** em combinação com quimioterapia, 275 (51,6%) pacientes tinham 65 anos ou mais. Não houve diferenças clinicamente significativas em termos de segurança ou eficácia entre pacientes ≥ 65 anos de idade e pacientes mais jovens.

Em pacientes com CPNPC metastático de primeira linha no estudo POSEIDON, foram relatadas algumas diferenças na segurança entre pacientes idosos (≥ 65 anos) e pacientes mais jovens. Os dados de segurança de pacientes com 75 anos de idade ou mais estão limitados a um total de 74 pacientes. Houve uma frequência maior de reações adversas graves e taxa de descontinuação de qualquer tratamento do estudo devido a reações adversas em 35 pacientes com 75 anos de idade ou mais tratados com **IMFINZI** em combinação com tremelimumabe e quimioterapia à base de platina (45,7% e 28,6%, respectivamente) em relação a 39 pacientes com 75 anos ou mais que receberam apenas quimioterapia à base de platina (35,9% e 20,5%, respectivamente).

Dos 336 pacientes com CBNMI tratados com **IMFINZI** em combinação com indução e manutenção com BCG no estudo POTOMAC, 215 (64,0%) tinham 65 anos ou mais, e 72 (21,4%) tinham 75 anos ou mais. Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes em segurança ou eficácia entre os pacientes com 65 anos ou mais e os adultos mais jovens, assim como não foram observadas diferenças significativas em segurança nos pacientes com 75 anos ou mais em comparação àqueles com <75 anos.

Dos 475 pacientes com CG/CJGE ressecável tratados com **IMFINZI** em combinação com quimioterapia FLOT como tratamento neoadjuvante e adjuvante, e posteriormente como monoterapia adjuvante com **IMFINZI** no estudo MATTERHORN, 184 (38,7%) pacientes tinham 65 anos ou mais e 37 (7,8%) pacientes tinham 75 anos ou mais. Não houve diferenças clinicamente significativas na segurança ou eficácia entre pacientes com ≥ 65 anos de idade e pacientes mais jovens.

Dados pré-clínicos de segurança

Carcinogênese, mutagênese e redução da fertilidade

O potencial carcinogênico e genotóxico de durvalumabe não foi avaliado.

Estudos de fertilidade animal não foram realizados com **IMFINZI**. Em estudos de toxicologia de dose repetida com **IMFINZI** em macacos cynomolgus sexualmente maduros de até 3 meses de duração, não houve efeitos notáveis sobre os órgãos reprodutores masculinos e femininos.

Toxicologia Reprodutiva

Conforme descrito na literatura, a via PD-1/PD-L1 desempenha um papel central na preservação da gravidez ao manter a tolerância imunológica materna ao feto, e em modelos de gravidez em camundongo alogênico a interrupção da sinalização PD-L1 mostrou resultar em um aumento na perda fetal (vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Gravidez).

Toxicologia e/ou farmacologia animal

Em modelos animais, a inibição da sinalização PD-L1/PD-1 aumentou a gravidade de algumas infecções e reforçou respostas inflamatórias. Os camundongos deficientes em PD-1 infectados com *M. tuberculosis* exibiram uma diminuição acentuada da sobrevivência em comparação com controles de tipo selvagem, o que se correlaciona com o aumento da proliferação bacteriana e respostas inflamatórias nesses animais. Os camundongos deficientes em PD-L1 e PD-1 também mostraram diminuição da sobrevivência após a infecção pelo vírus da coriomeningite linfocítica.

Imunogenicidade

Como ocorre com todas as proteínas terapêuticas, existe potencial para imunogenicidade. A imunogenicidade do **IMFINZI** como monoterapia baseia-se em dados agrupados de 3.511 pacientes que foram tratados com **IMFINZI** 10 mg/kg a cada 2 semanas, 20 mg/kg a cada 4 semanas ou 1.500 mg a cada 4 semanas e avaliados quanto à presença de anticorpos antidroga (ADAs). Um total de 2,6% dos pacientes avaliados (93/3511) testou positivo para ADAs emergentes ao tratamento. Anticorpos neutralizantes (nAb) contra o durvalumabe foram detectados em 0,5% (19/3511) dos pacientes. A presença de ADAs não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética ou a segurança. Não há um número suficiente de pacientes para determinar o impacto dos ADAs sobre a eficácia.

Em vários estudos de fase III, entre pacientes tratados com **IMFINZI** em combinação com outros agentes terapêuticos, de 0% a 10,1% dos pacientes desenvolveram ADAs emergentes ao tratamento. Anticorpos neutralizantes contra o durvalumabe foram detectados em 0% a 1,7% dos pacientes tratados com **IMFINZI** em combinação com outros agentes terapêuticos. A presença de ADAs não teve efeito aparente sobre a farmacocinética ou a segurança.

Os resultados dos testes de imunogenicidade são altamente dependentes de vários fatores, incluindo sensibilidade e especificidade do teste, metodologia empregada, manipulação das amostras, momento da coleta, uso concomitante de medicamentos e doença de base.

Por esses motivos, a comparação da incidência de anticorpos contra **IMFINZI** com a incidência de anticorpos contra outros produtos pode ser inadequada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Não há contraindicações para **IMFINZI**.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Consulte a seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, Tabela 2 para recomendações de modificações do tratamento.

Em caso de suspeita de reações adversas imunomediadas, deve ser realizada uma avaliação adequada para confirmar a etiologia ou excluir outras etiologias. Com base na gravidade da reação adversa, **IMFINZI** ou **IMFINZI** em combinação com tremelimumabe deve ser suspenso ou descontinuado permanentemente. Deve ser iniciado tratamento com corticosteroides ou terapia endócrina. Para eventos que necessitem de tratamento com corticosteroides, e após melhoria para Grau ≤ 1 , a redução gradual dos corticosteroides deve ser iniciada e mantida durante pelo menos 1 mês. Considere aumentar a dose de corticosteroides e/ou usar imunossuppressores sistêmicos adicionais se houver agravamento ou não houver melhora.

Pneumonite Imunomediada

Pneumonite imunomediada ou doença intersticial pulmonar, definidas pela necessidade de uso de corticosteroides sistêmicos e sem etiologia alternativa clara, ocorreram em pacientes recebendo **IMFINZI** ou **IMFINZI** em combinação com tremelimumabe ou em combinação com quimioterapia (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes devem ser acompanhados quanto a sinais e sintomas de pneumonite. A suspeita de pneumonite deve ser confirmada com imagem radiográfica e exclusão de outras etiologias infecciosas e relacionadas à doença e então tratada conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. Para eventos de Grau 2, uma dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente deve ser iniciada seguida de redução gradual. Para eventos de Grau 3 ou 4, uma dose inicial de 2 a 4 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente deve ser iniciada seguida de redução gradual.

Pneumonite e pneumonite por radiação

Pneumonite por radiação é frequentemente observada em pacientes recebendo terapia radioativa para o pulmão e a manifestação clínica de pneumonite e pneumonite por radiação é muito similar. No estudo PACIFIC, em pacientes que concluíram o tratamento com quimiorradiação simultânea entre 1 e 42 dias antes do início do tratamento do estudo, pneumonite e pneumonite por radiação ocorreu em pacientes que receberam **IMFINZI**. Pneumonite ou pneumonite por radiação ocorreu em 161 (33,9%) pacientes no grupo tratado com **IMFINZI** e em 58 (24,8%) pacientes no grupo placebo, incluindo Grau 3 em 16 (3,4%) pacientes do grupo tratado com **IMFINZI** *versus* 7 (3%) pacientes do grupo placebo e Grau 5 em 5 (1,1%) pacientes tratados com **IMFINZI** *versus* 7 (1,7%) pacientes com placebo. O tempo médio para início da pneumonite no grupo tratado com **IMFINZI** foi de 55 dias (intervalo: 1 dia a 406 dias) *versus* 55 dias (intervalo: 1 dia a 255 dias) no grupo placebo.

No estudo AEGEAN, entre os pacientes que receberam radioterapia pós-operatória (PORT), pneumonite e pneumonite por radiação ocorreram em 10 (33,3%) pacientes no grupo tratado com **IMFINZI** e em 3 (11,1%) pacientes no grupo placebo, incluindo 2 pacientes com grau máximo 3 (6,7%) no grupo tratado com **IMFINZI**.

No estudo ADRIATIC, em pacientes que concluíram o tratamento com quimiorradiação dentro de 1 a 42 dias antes do início do tratamento do estudo, pneumonite ou pneumonite por radiação ocorreram em 100 (38,2%) pacientes no grupo tratado com **IMFINZI** e em 80 (30,2%) pacientes no grupo placebo, incluindo Grau 3 em 8 (3,1%) pacientes do grupo tratado com **IMFINZI** *versus* 6 (2,3%) pacientes do grupo placebo, e Grau 5 em 1 (0,4%) paciente tratado com **IMFINZI** *versus* 0 paciente com placebo.

Hepatite Imunomediada

Hepatite imunomediada, definida pela necessidade de uso de corticosteroides sistêmicos e sem etiologia alternativa clara, ocorreu em pacientes recebendo **IMFINZI** ou **IMFINZI** em combinação com tremelimumabe ou em combinação com quimioterapia (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes devem ser monitorados quanto aos testes hepáticos antes e periodicamente durante o tratamento com **IMFINZI**. Os pacientes com hepatite imunomediada devem ser tratados conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. Corticosteroides devem ser administrados em uma dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguida de redução gradual para todos os graus.

Colite Imunomediada

Colite ou diarreia imunomediada, definida pela necessidade de uso de corticosteroides sistêmicos e sem etiologia alternativa clara, ocorreu em pacientes recebendo **IMFINZI** ou **IMFINZI** em combinação com tremelimumabe ou em combinação com quimioterapia (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Perfuração intestinal e perfuração do intestino grosso foram relatadas em pacientes recebendo **IMFINZI** em combinação com tremelimumabe. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de diarreia, colite ou perfuração intestinal e tratados conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. Corticosteroides devem ser administrados em uma dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguida de redução gradual para os Graus 2 a 4. Consulte um cirurgião imediatamente se houver suspeita de perfuração intestinal de qualquer grau.

Endocrinopatias Imunomediadas

Hipotireoidismo/hipertireoidismo/tireoidite imunomediados

Hipotireoidismo, hipertireoidismo ou tireoidite imunomediados ocorreu em pacientes recebendo **IMFINZI** ou **IMFINZI** em combinação com tremelimumabe ou em combinação com quimioterapia (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes devem ter a função tireoidiana monitorada antes e periodicamente durante o tratamento com **IMFINZI** e tratados conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. Para hipotireoidismo imunomediado, inicie a reposição hormonal da tireoide conforme indicado clinicamente para os Graus 2 a 4. Para hipertireoidismo e tireoidite imunomediados, o manejo sintomático pode ser implementado para os Graus 2 a 4.

Insuficiência Adrenal imunomediada

Insuficiência adrenal imunomediada ocorreu em pacientes recebendo **IMFINZI** ou **IMFINZI** em combinação com tremelimumabe ou em combinação com quimioterapia (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes devem ser acompanhados quanto a sinais e sintomas de insuficiência adrenal. Os pacientes com insuficiência adrenal sintomática devem ser tratados conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. Corticosteroides devem ser administrados em uma dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguida de redução gradual e de reposição hormonal conforme indicado clinicamente para os Graus 2 a 4.

Diabetes Mellitus Tipo 1 imunomediada

Diabetes mellitus tipo 1 imunomediada, que pode se manifestar com cetoacidose diabética, ocorreu em pacientes recebendo **IMFINZI** ou **IMFINZI** em combinação com tremelimumabe ou em combinação com quimioterapia (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes devem ser acompanhados quanto a sinais clínicos e sintomas clínicos de diabetes mellitus tipo 1. Os pacientes com diabetes mellitus tipo 1 sintomática devem ser tratados conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. Tratamento com insulina pode ser iniciado conforme indicado clinicamente para os Graus 2 a 4.

Hipofisite/hipopituitarismo imunomediados

Hipofisite ou hipopituitarismo imunomediados ocorreram em pacientes recebendo **IMFINZI** ou **IMFINZI** em combinação com tremelimumabe ou em combinação com quimioterapia (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes devem ser acompanhados quanto a sinais clínicos e sintomas de hipofisite ou hipopituitarismo. Os pacientes com hipofisite ou hipopituitarismo sintomáticos devem ser tratados conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. Corticosteroides devem ser administrados em uma dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguida de redução gradual e de reposição hormonal conforme indicado clinicamente para os Graus 2 a 4.

Nefrite Imunomediada

Nefrite imunomediada, definida pela necessidade de corticosteroides sistêmicos e sem etiologia alternativa clara, ocorreu em pacientes recebendo **IMFINZI** ou **IMFINZI** em combinação com tremelimumabe ou em combinação com quimioterapia (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes devem ter a função renal acompanhada antes e periodicamente durante o tratamento com **IMFINZI** ou **IMFINZI** em combinação com tremelimumabe e tratados conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. Corticosteroides devem ser administrados em uma dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de redução gradual para os Graus 2 a 4.

Reações dermatológicas imunomediadas

Erupção cutânea ou dermatite, incluindo penfigoide, definida pela necessidade de uso de corticosteroides sistêmicos e sem etiologia alternativa clara, ocorreu em pacientes recebendo **IMFINZI** ou **IMFINZI** em combinação com tremelimumabe ou em combinação com quimioterapia (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Emolientes tópicos e/ou corticosteroides tópicos podem ser adequados para tratar erupções cutâneas não esfoliativas leves a moderadas. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de erupção cutânea ou dermatite e tratados conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. Corticosteroides devem ser administrados em uma dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguida de redução gradual para eventos de Grau 2 por mais de uma semana ou de Grau 3 e 4.

Dermatite esfoliativa, incluindo síndrome de Stevens Johnson (SJS), erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e necrólise epidérmica tóxica (NET), ocorreu com anticorpos bloqueadores de PD-1/L-1.

Suspender ou descontinuar permanentemente **IMFINZI** dependendo da gravidade (vide seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Miocardite imunomediada

Miocardite imunomediada, que pode ser fatal, ocorreu em pacientes recebendo **IMFINZI** ou **IMFINZI** em combinação com tremelimumabe ou em combinação com quimioterapia (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de miocardite imunomediada e tratados conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. Corticosteroides devem ser administrados em uma dose inicial de 2 a 4 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguida de redução gradual para os Graus 2 a 4. Se não houver melhora dentro de 2 a 3 dias apesar do corticosteroide, inicie imediatamente terapia imunossupressora adicional. Após resolução (Grau 0), redução gradual dos corticosteroides deve ser iniciada e continuada por ao menos um mês.

Pancreatite imunomediada

Pancreatite imunomediada ocorreu em pacientes recebendo **IMFINZI** em combinação com tremelimumabe e quimioterapia ou em combinação com quimioterapia (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de pancreatite imunomediada e tratados conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. Corticosteroides devem ser administrados em uma dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução gradual para os Graus 2 a 4.

Outras Reações Adversas Imunomediadas

IMFINZI ou **IMFINZI** em combinação com tremelimumabe pode causar reações adversas imunomediadas graves e fatais. Estas reações imunomediadas podem envolver qualquer sistema de órgãos. Embora as reações imunomediadas geralmente se manifestem durante o tratamento com **IMFINZI**, as reações adversas imunomediadas também podem se manifestar após a descontinuação de **IMFINZI**.

As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significativas ocorreram com uma incidência inferior a 1% cada em pacientes que receberam **IMFINZI** ou **IMFINZI** em combinação com tremelimumabe ou em combinação com quimioterapia, ou foram relatados com o uso de outros anticorpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Corticosteroides devem ser administrados em uma dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução gradual para os Graus 2 a 4.

Cardíaco/vascular: miocardite, pericardite, vasculite.

Sistema nervoso: meningite, encefalite, mielite e desmielinização, síndrome miastênica/miastenia gravis (incluindo exacerbação), síndrome de Guillain-Barré, paresia nervosa, neuropatia autoimune.

Ocular: uveíte, irite e outras toxicidades inflamatórias oculares podem ocorrer. Alguns casos podem estar associados ao descolamento de retina. Vários graus de deficiência visual, incluindo cegueira podem ocorrer. Se a uveíte ocorrer em combinação com outras reações adversas imunomediadas, considere uma síndrome do tipo Vogt-Koyanagi-Harada, pois isso pode exigir tratamento com esteróides sistêmicos para reduzir o risco de perda permanente da visão.

Gastrointestinal: pancreatite incluindo aumento dos níveis séricos de amilase e lipase, gastrite, duodenite.

Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos: miosite/polimiosite, rabdomiólise e sequelas associadas, incluindo insuficiência renal, artrite, polimialgia reumática.

Endócrino: hipoparatiroidismo

Outros (hematológicos/imunes): anemia hemolítica, anemia aplástica, linfocitose hemofagocítica, síndrome da resposta inflamatória sistêmica, linfadenite necrosante histiocítica (linfadenite de Kikuchi), sarcoidose, trombocitopenia imune, rejeição de transplante de órgão sólido.

Infecção

IMFINZI pode causar infecções graves, incluindo casos fatais.

Os pacientes devem ser acompanhados quanto aos sinais e sintomas de infecção. No caso de infecções de Grau 3 ou superiores, os pacientes devem ser tratados conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Reações Relacionadas à Infusão

Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de reações relacionadas à infusão. Reações graves relacionadas à infusão foram reportadas em pacientes recebendo **IMFINZI** ou **IMFINZI** em combinação com tremelimumabe ou em combinação com quimioterapia (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Para eventos de Grau 1 ou 2, medicações para profilaxia de reações subsequentes à infusão podem ser consideradas. Para Grau 3 ou 4, gerencie as reações graves relacionadas à infusão de acordo com o protocolo institucional, diretrizes de prática clínica ou diretrizes das sociedades médicas apropriadas.

Precaução específica do tratamento

IMFINZI em combinação com olaparibe

Aplasia pura de série vermelha (APSV) (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS) foi relatada quando olaparibe foi utilizado em associação com **IMFINZI** na fase de manutenção, após tratamento com **IMFINZI** em associação com paclitaxel e carboplatina. Se a APSV for confirmada, o tratamento com **IMFINZI** e olaparibe deve ser descontinuado.

Anemia hemolítica autoimune (AHAI) foi relatada quando olaparibe foi utilizado em combinação com **IMFINZI** na fase de manutenção, após tratamento com **IMFINZI** em combinação com paclitaxel e carboplatina. Se a AHAI for confirmada, o tratamento com **IMFINZI** e olaparibe deve ser descontinuado.

Precaução específica da doença

CPNPC metastático

Dados limitados estão disponíveis em pacientes idosos (≥ 75 anos) tratados com **IMFINZI** em combinação com tremelimumabe e quimioterapia à base de platina (vide seções 9. REAÇÕES ADVERSAS e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Recomenda-se uma avaliação individual cuidadosa do potencial benefício/risco deste regime.

Efeitos sobre a capacidade para dirigir e usar máquinas

Com base em suas propriedades farmacodinâmicas, é pouco provável que **IMFINZI** afete a capacidade para dirigir e usar máquinas. No entanto, se os pacientes apresentarem reações adversas que afetem sua capacidade de concentração e reação, eles devem ser aconselhados a ter cautela ao dirigir ou operar máquinas.

Gravidez

Não há dados sobre o uso de **IMFINZI** em mulheres grávidas. Com base no seu mecanismo de ação, **IMFINZI** tem o potencial de afetar a manutenção da gravidez e pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida.

Nos estudos de reprodução em animais, a administração de **IMFINZI** em macacas cynomolgus prenhes a partir da confirmação da gestação até o parto resultou em aumento do parto prematuro, perda fetal e morte neonatal prematura (vide Dados em animais). A imunoglobulina humana G1 (IgG1) é conhecida por atravessar a barreira placentária; portanto, durvalumabe tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. As mulheres grávidas devem ser informadas sobre o risco potencial para um feto.

Dados em animais

Conforme relatado na literatura, a via PD-1/PD-L1 desempenha um papel central na preservação da gravidez, mantendo a tolerância imune materna ao feto. Nos modelos de gravidez alogênica em ratos, a interrupção da sinalização de PD-L1 mostrou resultar no aumento de perda fetal. Os efeitos de **IMFINZI** no desenvolvimento pré-natal e pós-natal foram avaliados em estudos de reprodução em macacos cynomolgus. **IMFINZI** foi administrado a partir da confirmação da gravidez até o parto em níveis de exposição aproximadamente 6 a 20 vezes superiores aos observados na dose clínica recomendada de 10 mg/kg de durvalumabe (com base na AUC).

A administração de **IMFINZI** resultou em partos prematuros, perdas fetais (abortos e natimortos) e aumento das mortes neonatais. Durvalumabe foi detectado no soro infantil no Dia 1 pós-parto, indicando a presença de transferência placentária de durvalumabe. Com base no seu mecanismo de ação, a exposição fetal ao durvalumabe pode aumentar o risco de desenvolver distúrbios imunomediados ou alterar a resposta imune normal. Distúrbios imunomediados foram relatados em camundongos deficientes em PD-1.

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Lactação

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Resumo do risco

Não existem informações referentes à presença de durvalumabe no leite humano e os efeitos sobre o lactente, ou os efeitos na produção do leite. A IgG humana é excretada no leite humano. Durvalumabe esteve presente no leite de macacas cynomolgus em lactação e foi associado à morte neonatal prematura (vide Dados).

Em função do potencial risco para os lactentes, aconselha-se que a mulher lactante não amamente durante o tratamento com **IMFINZI** e por pelo menos 3 meses após a última dose.

Dados

Em macacos cynomolgus em lactação, durvalumabe esteve presente no leite materno em cerca de 0,15% das concentrações séricas maternas após a administração de **IMFINZI** a partir da confirmação da gravidez até o parto, em níveis de exposição aproximadamente 6 a 20 vezes superiores aos observados na dose clínica recomendada de 10 mg/kg de **IMFINZI** (com base na AUC). A administração de **IMFINZI** resultou em morte neonatal prematura.

Fertilidade

Mulheres

Com base no seu mecanismo de ação e em dados de estudos em animais, **IMFINZI** pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida (vide seção Gravidez). As mulheres com potencial reprodutivo devem ser aconselhadas a utilizar métodos de contracepção eficazes durante o tratamento com **IMFINZI** e durante pelo menos 3 meses após a última dose de **IMFINZI**.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O durvalumabe é uma imunoglobulina e suas principais vias de eliminação são o catabolismo proteico através do sistema retículo-endotelial ou disposição mediada por alvo, portanto, não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa, uma vez que interações metabólicas medicamentosas não são esperadas.

As interações farmacocinéticas medicamentosas do durvalumabe em combinação com outros agentes terapêuticos foram comparadas com a monoterapia com durvalumabe nos estudos CASPIAN, POSEIDON, HIMALAYA e DUO-E; não foram identificadas interações farmacocinéticas medicamentosas clinicamente significativas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

IMFINZI deve ser conservado sob refrigeração (2°C a 8°C). Não congelar. Manter o frasco dentro da embalagem original para proteger da luz.

IMFINZI tem prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

IMFINZI apresenta-se como um frasco de dose única que não contém conservante e não deve ser armazenado depois que o lacre do frasco for perfurado ou depois que o frasco for aberto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo da solução para infusão

IMFINZI não contém conservante. Administre a solução para infusão imediatamente após a preparação. Se a solução para infusão não for administrada imediatamente, e ela precisar ser armazenada, o tempo total desde a punção do frasco até o início da administração não deve exceder 28 dias em 2°C a 8°C ou 12 horas, quando armazenado à temperatura até 25°C.

IMFINZI é uma solução estéril, livre de conservantes, clara a opalescente, incolor a ligeiramente amarela, isenta de partícula solúveis.

IMFINZI 10 mL é um concentrado em um frasco de vidro Tipo 1 de 10 mL com uma tampa de borracha (elastomérica) e um lacre de alumínio branco destacável que contém 500 mg de durvalumabe. Embalagem contendo 1 frasco.

IMFINZI 2,4 mL é um concentrado em um frasco de vidro Tipo 1 de 10 mL com uma tampa de borracha (elastomérica) e lacre de alumínio cinza destacável que contém 120 mg de durvalumabe. Embalagem contendo 1 frasco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Administração por via intravenosa.

Para instruções sobre a diluição do medicamento antes da administração, consulte a seção sobre INSTRUÇÕES PARA USO, MANUSEIO E DESCARTE.

***IMFINZI** em combinação com quimioterapia*

Para CPNPC, CPPC-EE, CTB, CBMI, câncer de endométrio e CG/CJGE ressecável, quando **IMFINZI** é administrado em combinação com quimioterapia, administre **IMFINZI** antes da quimioterapia no mesmo dia.

***IMFINZI** em combinação com tremelimumabe e quimioterapia à base de platina*

Quando **IMFINZI** é administrado em combinação com tremelimumabe e quimioterapia à base de platina, o tremelimumabe é administrado primeiro, seguido por **IMFINZI** e depois quimioterapia à base de platina no mesmo dia da administração.

Quando **IMFINZI** é administrado em combinação com uma quinta dose de tremelimumabe e terapia de manutenção com pemetrexede na semana 16, o tremelimumabe é administrado primeiro, seguido por **IMFINZI** e depois pela terapia de manutenção com pemetrexede no mesmo dia da administração.

IMFINZI, tremelimumabe e quimioterapia à base de platina são administrados como infusões intravenosas separadas. **IMFINZI** e tremelimumabe são administrados durante 1 hora cada. Para quimioterapia à base de platina, consulte a bula do produto para obter informações de administração. Para terapia de manutenção com pemetrexede, consulte a bula do produto para obter informações de administração. Devem ser utilizadas bolsas de infusão e filtros separados para cada infusão.

Durante o ciclo 1, o tremelimumabe deve ser seguido por **IMFINZI**, começando aproximadamente 1 hora (máximo 2 horas) após o final da infusão de tremelimumabe. A infusão de quimioterapia à base de platina deve começar aproximadamente 1 hora (máximo 2 horas) após o término da infusão de **IMFINZI**. Se não houver preocupações clinicamente significativas durante o ciclo 1, então, a critério do médico, os ciclos subsequentes de **IMFINZI** podem ser administrados imediatamente após o tremelimumabe e o período entre o final da infusão de **IMFINZI** e o início da quimioterapia pode ser reduzido para 30 minutos.

***IMFINZI** em combinação com tremelimumabe*

Para CHC, quando **IMFINZI** é administrado em combinação com tremelimumabe, administre tremelimumabe antes de **IMFINZI** no mesmo dia. **IMFINZI** e tremelimumabe são administrados como infusões intravenosas separadas. Consulte a bula do produto, para obter informações sobre dosagem de tremelimumabe.

***IMFINZI** em combinação com BCG*

Para CBNMI, se o **IMFINZI** for administrado no mesmo dia que o BCG, administre primeiro o **IMFINZI**, seguido da administração intravesical do BCG.

Posologia

As dosagens recomendadas para **IMFINZI** dependem da indicação e são apresentadas na Tabela 1.

IMFINZI é administrado como uma infusão intravenosa durante 1 hora.

Quando **IMFINZI** for administrado em combinação com outros agentes terapêuticos, consulte a bula desses produtos para obter informações de administração.

Tabela 1. Dosagens recomendadas de IMFINZI

Indicação	Dose recomendada de IMFINZI	Duração do tratamento
Monoterapia		
Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) ressecável	Pacientes com peso corporal superior a 30 kg: 1500 mg em combinação com quimioterapia^{a,f} a cada 3 semanas por até 4 ciclos antes da cirurgia, seguido por monoterapia de 1500 mg a cada 4 semanas por até 12 ciclos após a cirurgia. Pacientes com peso corporal igual ou inferior a 30 kg: 20 mg/kg em combinação com quimioterapia a cada 3 semanas (21 dias) antes da cirurgia, seguida de monoterapia de 20 mg/kg a cada 4 semanas após a cirurgia até que o peso aumente para mais de 30 kg.	Fase neoadjuvante: até progressão da doença que impeça a cirurgia definitiva ou toxicidade inaceitável. Fase adjuvante: até a recidiva, toxicidade inaceitável, ou um máximo de 12 ciclos após a cirurgia.
Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) irressecável	Pacientes com peso corporal superior a 30 kg: 10 mg/kg a cada 2 semanas ou 1500 mg a cada 4 semanas. Pacientes com peso corporal igual ou inferior a 30 kg: 10 mg/kg a cada 2 semanas ou 20 mg/kg a cada 4 semanas como monoterapia, até que atinjam um peso superior a 30 kg.	Por um ano ou até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável^a.

Indicação	Dose recomendada de IMFINZI	Duração do tratamento
Câncer de pulmão de pequenas células em estágio limitado (CPPC-EL)	Pacientes com peso corporal superior a 30 kg: 1500 mg a cada 4 semanas. Pacientes com peso corporal igual ou inferior a 30 kg: 20 mg/kg a cada 4 semanas como monoterapia, até que atinjam um peso superior a 30 kg.	Até que haja progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou por no máximo 24 meses.
Terapia em combinação		
Câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) metastático	Durante quimioterapia à base de platina: Pacientes com peso corporal superior a 30 kg: 1500 mg em combinação com tremelimumabe 75 mg e quimioterapia à base de platina a cada 3 semanas (21 dias) por 4 ciclos (12 semanas). Pacientes com peso corporal igual ou inferior a 30 kg devem receber uma posologia baseada no peso, equivalente a 20 mg/kg de IMFINZI até que atinjam um peso superior a 30 kg. Pacientes com peso corporal igual ou inferior a 34 kg devem receber posologia baseada no peso, equivalente a 1 mg/kg de tremelimumabe até que atinjam um peso superior a 34 kg. Após quimioterapia à base de platina: Pacientes com peso corporal superior a 30 kg: 1500 mg a cada 4 semanas como monoterapia e terapia de	Até que haja progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Indicação	Dose recomendada de IMFINZI	Duração do tratamento
	manutenção com pemetrexede^b a cada 4 semanas. Pacientes com peso corporal igual ou inferior a 30 kg devem receber uma posologia baseada no peso, equivalente a 20 mg/kg de IMFINZI até que atinjam um peso superior a 30 kg. Uma quinta dose de 75 mg de tremelimumabe^{c,d} deve ser administrada na semana 16 junto de IMFINZI.	
Câncer de pulmão de pequenas células em estágio extensivo (CPPC-EE)	Pacientes com peso corporal superior a 30 kg: 1500 mg em combinação com quimioterapia a cada 3 semanas (21 dias) por 4 ciclos, seguido de 1500 mg a cada 4 semanas como monoterapia. Pacientes com peso corporal igual ou inferior a 30 kg: 20 mg/kg em combinação com quimioterapia a cada 3 semanas (21 dias) por 4 ciclos, seguido de 20 mg/kg a cada 4 semanas, como monoterapia, até que atinjam um peso superior a 30 kg.	Até que haja progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
Câncer do Trato Biliar (CTB)	Pacientes com peso corporal igual ou superior a 30 kg: 1500 mg em combinação com quimioterapia a cada 3 semanas (21 dias) até 8 ciclos seguidos de 1.500 mg a cada 4 semanas como monoterapia.	Até que haja progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Indicação	Dose recomendada de IMFINZI	Duração do tratamento
	Pacientes com peso corporal inferior a 30 kg: 20 mg/kg em combinação com quimioterapia a cada 3 semanas (21 dias) até 8 ciclos seguidos de 20 mg/kg a cada 4 semanas como monoterapia, até que atinjam um peso superior a 30 kg.	
Câncer hepatocelular (CHC)	Pacientes com peso corporal superior a 30 kg: 300 mg de tremelimumabe como uma dose única de início em combinação com IMFINZI 1500 mg no Ciclo 1/Dia 1, seguidos por monoterapia com IMFINZI a cada 4 semanas. Pacientes com peso corporal de 30 kg ou menos: 4 mg/kg de tremelimumabe como uma dose única de início em combinação com IMFINZI 20 mg/kg no Ciclo 1/Dia 1, seguidos por monoterapia com IMFINZI a cada 4 semanas.	Enquanto for observado benefício clínico ou até toxicidade inaceitável.
Câncer de endométrio	Pacientes com peso corporal superior a 30 kg: IMFINZI 1120 mg em combinação com paclitaxel e carboplatina a cada 3 semanas (21 dias) por um mínimo de 4 e até 6 ciclos, seguido de manutenção com IMFINZI 1500 mg a cada 4 semanas em monoterapia ou em combinação com olaparibe 300 mg duas vezes ao dia.	Até que haja progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Indicação	Dose recomendada de IMFINZI	Duração do tratamento
	Pacientes com peso corporal de 30 kg ou menos: IMFINZI 1120 mg em combinação com paclitaxel e carboplatina a cada 3 semanas (21 dias) por um mínimo de 4 e até 6 ciclos, seguido de manutenção com IMFINZI 20 mg/kg a cada 4 semanas em monoterapia ou em combinação com olaparibe 300 mg duas vezes ao dia, até que atinjam um peso superior a 30 kg.	
Câncer de bexiga músculo invasivo (CBMI)	Pacientes com peso corporal superior a 30 kg: 1500 mg em combinação com quimioterapia a cada 3 semanas (21 dias) por 4 ciclos antes da cirurgia, seguido de 1500 mg a cada 4 semanas como monoterapia por até 8 ciclos após a cirurgia. Pacientes com peso corporal de 30 kg ou menos: 20 mg/kg em combinação com quimioterapia a cada 3 semanas (21 dias) por 4 ciclos antes da cirurgia, seguidos de 20 mg/kg a cada 4 semanas como monoterapia por até 8 ciclos após a cirurgia, até que atinjam um peso superior a 30 kg.	Até progressão da doença que impeça a cirurgia definitiva, recorrência, toxicidade inaceitável ou um máximo de 8 ciclos após a cirurgia.
Câncer de bexiga não músculo-invasivo (CBNMI)	Pacientes com peso corporal superior a 30 kg: 1500 mg a cada 4 semanas por 13 ciclos, em combinação com indução e manutenção com BCG.	Até a recorrência da doença de alto risco, progressão da doença, toxicidade inaceitável ou o máximo de 13 ciclos.

Indicação	Dose recomendada de IMFINZI	Duração do tratamento
	Pacientes com peso corporal de 30kg ou menos: 20 mg/kg a cada 4 semanas, em combinação com indução e manutenção com BCG, até que atinjam um peso superior a 30 kg.	
Adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica (CG/CJGE)	Pacientes com peso corporal superior a 30 kg: 1500 mg em combinação com quimioterapia FLOT a cada 4 semanas por até 2 ciclos antes da cirurgia, seguido de 1500 mg, com quimioterapia FLOT, a cada 4 semanas por até 2 ciclos e então como monoterapia de 1500 mg a cada 4 semanas por até 10 ciclos, por um total de até 12 ciclos após a cirurgia. Pacientes com peso corporal de 30 kg ou menos: 20 mg/kg mg em combinação com quimioterapia FLOT a cada 4 semanas por até 2 ciclos antes da cirurgia, seguido de 20 mg/kg, com quimioterapia FLOT, a cada 4 semanas por até 2 ciclos e então como monoterapia de 20 mg/kg a cada 4 semanas por 10 ciclos, por um total de até 12 ciclos após a cirurgia, até que atinjam um peso superior a 30 kg.	Fase neoadjuvante: até a progressão da doença que impeça a cirurgia definitiva ou toxicidade inaceitável. Fase adjuvante: até a progressão ou recorrência, toxicidade inaceitável ou um máximo de 12 ciclos após a cirurgia.

^a Para maiores detalhes sobre a administração de **IMFINZI** no estudo clínico que dá suporte ao registro, vide seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA.

^b Considere a administração de manutenção de pemetrexede para pacientes com tumor não-escamoso que tenham recebido tratamento com pemetrexede e carboplatina/cisplatina durante o estágio de quimioterapia à base de platina.

^c Em caso de atraso de dose, a quinta dose de tremelimumabe pode ser administrada após a semana 16, junto com **IMFINZI**.

^d Se o paciente tiver recebido menos de 4 ciclos de quimioterapia à base de platina, os ciclos remanescentes de tremelimumabe (até o máximo de 5), junto com **IMFINZI**, devem ser administrados durante a fase pós-quimioterapia à base de platina.

° Quando **IMFINZI** for administrado em combinação com quimioterapia, consulte a bula do profissional de saúde do agente quimioterápico apropriado para obter informações sobre a dosagem.

Não é recomendada nenhuma redução ou escalonamento de dose para **IMFINZI**. Com base na gravidade da reação adversa, **IMFINZI** e/ou tremelimumabe deve ser suspenso e devem ser administrados corticosteroides (vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Após suspensão, **IMFINZI** e/ou tremelimumabe pode ser reiniciado dentro de 12 semanas se as reações adversas melhorarem para Grau ≤ 1 e a dose de corticosteroide tiver sido reduzida para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia. **IMFINZI** e tremelimumabe devem ser descontinuados permanentemente para reações adversas imunomediadas recorrentes de Grau 3 (graves) e para quaisquer reações adversas imunomediadas de Grau 4 (com risco de vida), exceto para endocrinopatias que são controladas com terapêutica hormonal de substituição.

As reações adversas imunomediadas que requerem tratamento específico estão resumidas na Tabela 2.

Consulte a seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES para recomendações de manejo e informações adicionais de acompanhamento e avaliação.

Tabela 2. Modificações de dose para IMFINZI ou IMFINZI em combinação com tremelimumabe

Reações Adversas (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)	Gravidade ^a	Modificação no tratamento
Pneumonite imunomediada/doença pulmonar intersticial	Grau 2	Suspender a dose ^b
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente
Hepatite imunomediada	ALT ou AST 3 a 5 vezes maior que o LSN ou bilirrubina total 1,5 a 3 vezes maior que o LSN	Suspender a dose ^b
	ALT ou AST 5 a 10 vezes maior que o LSN	Suspender IMFINZI ^b e descontinuar tremelimumabe permanentemente (quando apropriado)
	ALT ou AST maior que 3 vezes LSN e bilirrubina total maior que 2 vezes o LSN ^c	Descontinuar permanentemente
	ALT ou AST maior que 10 vezes o LSN OU bilirrubina total maior que 3 vezes o LSN	
Hepatite imunomediadas em CHC (ou envolvimento tumoral secundário do fígado com valores basais anormais) ^d	ALT ou AST 2,5 a 5 vezes maior que o VLB e menor ou igual 20 vezes o LSN	Suspender a dose ^b
	ALT ou AST 5 a 7 vezes maior que o VLB e menor ou igual 20 vezes o LSN, OU ALT ou AST concomitantes maior que 2,5 a 5 vezes o VLB e menor ou igual 20 vezes o LSN e bilirrubina total maior que 1,5 a 2 vezes o LSN ^c	Suspender IMFINZI ^b e descontinuar permanentemente tremelimumabe
	ALT ou AST maior que 7 vezes o VLB ou menor que 20 vezes o LSN, o que ocorrer primeiro OU bilirrubina maior que 3 vezes o LSN	Descontinuar permanentemente
Colite ou diarreia imunomediada	Grau 2	Suspender a dose ^b
	Grau 3 para IMFINZI em monoterapia	Suspender a dose ^b
	Grau 3 para IMFINZI + tremelimumabe	Descontinuar permanentemente tremelimumabe ^d
	Grau 4	Descontinuar permanentemente

Perfuração intestinal ^f	Qualquer grau	Descontinuar permanentemente
Hipertireoidismo imunomediado, Tireoidite imunomediada	Grau 2-4	Suspender a dose até clinicamente estável
Hipotireoidismo imunomediado	Grau 2-4	Sem mudanças
Insuficiência adrenal imunomediada ou hipofisite/hipopituitarismo imunomediados	Grau 2-4	Suspender a dose até clinicamente estável
Diabetes mellitus tipo 1 imunomediada	Grau 2-4	Sem mudanças
Nefrite imunomediada	Grau 2 com creatinina sérica maior que 1,5 até 3 vezes o LSN ou o basal	Suspender a dose ^b
	Grau 3 com creatinina sérica maior que 3 vezes o basal ou maior que 3, mas menor que 6 vezes o LSN; Grau 4 com creatinina sérica maior que 6 vezes o LSN	Descontinuar permanentemente
Erupção cutânea ou dermatite imunomediada (incluindo penfigoide)	Grau 2 por mais de 1 semana ou Grau 3	Suspender a dose ^b
	Grau 4	Descontinuar permanentemente

Condições Dermatológicas Esfoliativas	Suspeita de Síndrome de Stevens Johnson, Necrólise Epidérmica Tóxica, ou Erupção Cutânea com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos	Suspender a dose ^h
	Confirmação de Síndrome de Stevens Johnson, Necrólise Epidérmica Tóxica, ou Erupção Cutânea com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos	Descontinuar permanentemente
Infecção	Grau 3 ou 4	Suspender a dose até clinicamente estável
Miocardite imunomediada	Grau 2-4	Descontinuar permanentemente
Miosite/ polimiosite/ rabdomiólise imunomediadas	Grau 2 ou 3	Suspender a dose ^{b,g,j}
	Grau 4	Descontinuar permanentemente
Reações relacionadas à infusão	Grau 1 ou 2	Interromper ou reduzir a velocidade de infusão
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente
Encefalite imunomediada ⁱ	Grau 2-4	Descontinuar permanentemente
Miastenia gravis imunomediada	Grau 2-4	Descontinuar permanentemente
Mielite transversa imunomediada	Qualquer grau	Descontinuar permanentemente
Meningite imunomediada	Grau 2	Suspender a dose
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente

Síndrome de Guillain-Barré imunomediada	Grau 2-4	Descontinuar permanentemente
Outras reações adversas imunomediadas ^h	Grau 2 ou 3	Suspender a dose ^b
	Grau 4	Descontinuar permanentemente
Reações adversas não-imunomediadas	Grau 2 e 3	Descontinuar dose até Grau ≤ 1 ou retorno na linha de base
	Grau 4	Descontinuar permanentemente ^j

^a Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos, versão 4.03. ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; LSN: limite superior da normalidade; VLB: valor da linha de base

^b Após a suspensão, **IMFINZI** e/ou tremelimumabe pode ser retomado dentro de 12 semanas, se os eventos adversos melhorarem para Grau ≤ 1 e a dose de corticosteroide tiver sido reduzida para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia. **IMFINZI** e/ou tremelimumabe deve ser descontinuado permanentemente em caso de reações de Grau 3 recorrentes, conforme aplicável.

^c Para pacientes com causa alternativa, siga as recomendações para aumentos de AST ou ALT sem elevações concomitantes de bilirrubina.

^d Se AST e ALT forem menores ou iguais ao LSN na linha de base em pacientes com envolvimento hepático, suspender ou descontinuar permanentemente durvalumabe com base nas recomendações para hepatite sem envolvimento hepático.

^e Descontinue tremelimumabe permanentemente em caso de Grau 3; porém, o tratamento com durvalumabe pode ser retomado após o evento estar resolvido

^f Reação adversa está associada apenas a **IMFINZI** em combinação com tremelimumabe

^g Descontinue **IMFINZI** permanentemente se a reação adversa não for resolvida para Grau ≤ 1 dentro de 30 dias ou se houver sinais de insuficiência respiratória.

^h Inclui trombocitopenia imune, pancreatite, artrite imunomediada e uveíte.

ⁱ Em pacientes com resolução total ou parcial (Grau 0 a 1), retome **IMFINZI** após redução gradual do corticosteroide. Interrompa permanentemente se não houver resolução completa ou parcial dentro de 12 semanas após o início dos corticosteroides ou se houver incapacidade de reduzir a dose de corticosteroide para 10 mg de prednisona ou menos por dia (ou equivalente) dentro de 12 semanas após o início dos corticosteroides.

^j Com exceção de anormalidades laboratoriais de Grau 4, sobre as quais a decisão de descontinuar deve basear-se nos sinais/sintomas clínicos associados e na avaliação clínica.

Populações especiais de pacientes

Considerando a análise da farmacocinética na população, nenhum ajuste de dose é recomendado para **IMFINZI** com base na idade do paciente, peso corporal, gênero e raça (ver seção PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Pediatric e adolescentes

A segurança e a eficácia de **IMFINZI** não foram estabelecidas em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Idosos (≥ 65 anos)

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes idosos (≥ 65 anos de idade) (ver seções PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS e PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Insuficiência renal

Não é recomendado ajuste de dose de **IMFINZI** em pacientes com comprometimento renal leve ou moderado. Os dados de pacientes com comprometimento renal grave são muito limitados para tirar conclusões sobre esta população (ver seção PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Insuficiência hepática

Com base na análise da farmacocinética na população, nenhum ajuste de dose é recomendado para **IMFINZI** em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. **IMFINZI** não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave (ver seção PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Instruções para uso, manuseio e descarte

Preparação da solução

IMFINZI é fornecido como um frasco de dose única e não contém conservantes. A técnica asséptica deve ser observada.

- Inspeção o medicamento visualmente para presença de materiais particulados e descoloração. **IMFINZI** é uma solução clara a opalescente, incolor a ligeiramente amarela. Descartar o frasco se a solução estiver turva, descolorida ou se forem observadas partículas visíveis. Não agite o frasco.
- Retire o volume necessário do(s) frasco(s) de **IMFINZI** e transfira para uma bolsa intravenosa (IV) que contenha Cloreto de Sódio a 0,9% para Injeção, ou Dextrose a 5% para Injeção. Misture a solução diluída por inversão suave. A concentração final da solução diluída deve estar entre 1 mg/mL e 15 mg/mL. Não congele ou agite a solução.
- Deve-se ter cuidado para garantir a esterilidade das soluções preparadas.

- Não reintroduza o frasco após a retirada do medicamento; administrar apenas uma dose por frasco.
- Descartar qualquer parte não utilizada deixada no frasco.

Administração

- Administrar a solução para infusão por via intravenosa durante 60 minutos, através de um acesso intravenoso que contenha um filtro em linha estéril, com baixa ligação à proteína, de 0,2 ou 0,22 micra.
- Não co-administrar outros medicamentos através do mesmo acesso para infusão.

Qualquer medicamento não utilizado ou material residual deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

Incompatibilidades

Nenhuma incompatibilidade foi observada entre **IMFINZI** e cloreto de sódio 9 g/L (0,9%) ou dextrose 50 g/L (5%) em bolsas IV de policloreto de vinila ou poliolefina.

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos exceto aqueles mencionados na seção INSTRUÇÕES PARA USO, MANUSEIO E DESCARTE.

Não co-administrar com outros medicamentos através do mesmo acesso intravenoso.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança de **IMFINZI** como monoterapia é baseada em dados agrupados de 4642 pacientes de 15 estudos em vários tipos de tumores.

As reações adversas mais frequentes foram tosse (18,1%), diarreia (15,1%) e reações dermatológicas (15,0%).

Lista tabulada de reações adversas

A Tabela abaixo lista a incidência das reações adversas no conjunto de dados combinados de segurança em monoterapia. As reações adversas ao medicamento (RAM) são listadas de acordo com o grupo sistêmico do MedDRA. Dentro de cada grupo sistêmico, as reações adversas são apresentadas em frequência decrescente. Dentro de cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente a cada RAM é baseada na convenção

CIOMS III e é definida como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muito rara ($< 1/10000$); não determinada (não pôde ser estimada pelos dados disponíveis).

Tabela 3. Reações adversas ao medicamento em pacientes tratados com IMFINZI em monoterapia

Grupo sistêmico	Reação adversa	Frequência de qualquer grau		Frequência de grau 3-4	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Tosse/ Tosse produtiva	Muito comum	838 (18,1%)	Incomum	11 (0,2%)
	Pneumonite ^a	Comum	183 (3,9%)	Incomum	36 (0,8%)
	Disfonia	Comum	108 (2,3%)	Rara	2 ($< 0,1\%$)
	Doença intersticial pulmonar	Incomum	33 (0,7%)	Incomum	7 (0,2%)
Distúrbios hepatobiliares	Aspartato aminotransferase aumentada ou Alanina aminotransferase aumentada ^{a,b}	Comum	422 (9,1%)	Comum	116 (2,5%)
	Hepatite ^{a,c}	Comum	51 (1,1%)	Incomum	22 (0,5%)
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia	Muito comum	701 (15,1%)	Incomum	38 (0,8%)
	Dor abdominal ^d	Muito comum	549 (11,8%)	Comum	72 (1,6%)
	Colite ^{a,e}	Incomum	39 (0,8%)	Incomum	12 (0,3%)
	Pancreatite ^f	Incomum	11 (0,2%)	Incomum	6 (0,1%)
Distúrbios endócrinos	Hipotireoidismo ^g	Muito comum	540 (11,6%)	Incomum	8 (0,2%)
	Hipertireoidismo ^h	Comum	261 (5,6%)		0
	Tireoidite ⁱ	Incomum	38 (0,8%)	Rara	2 ($< 0,1\%$)
	Insuficiência adrenal	Incomum	28 (0,6%)	Incomum	8 (0,2%)
	Hipofisite/ hipopituitarismo	Incomum	6 (0,1%)	Incomum	5 (0,1%)

Grupo sistêmico	Reação adversa	Frequência de qualquer grau		Frequência de grau 3-4	
	Diabetes mellitus tipo I	Rara	4 (<0,1%)	Rara	3 (< 0,1%)
	Diabetes insipidus	Rara	1 (<0,1%)	Rara	1 (< 0,1%)
Distúrbios oculares	Uveíte	Rara	1 (<0,1%)		0
Distúrbios renais e urinários	Creatinina sanguínea aumentada	Comum	158 (3,4%)	Rara	4 (< 0,1%)
	Disúria	Comum	62 (1,3%)	Rara	1 (< 0,1%)
	Nefrite ^j	Incomum	13 (0,3%)	Incomum	5 (0,1%)
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo	Erupção cutânea ^k	Muito comum	695 (15,0%)	Incomum	26 (0,6%)
	Prurido	Muito comum	513 (11,1%)	Rara	2 (< 0,1%)
	Sudorese noturna	Comum	60 (1,3%)	Rara	1 (< 0,1%)
	Dermatite	Incomum	37 (0,8%)	Rara	2 (< 0,1%)
	Penfigoide ^l	Incomum	6 (0,1%)		0
Distúrbios cardíacos	Miocardite ^m	Incomum	8 (0,2%)	Incomum	7 (0,2%)
Distúrbios gerais e condição do local de administração	Pirexia	Muito comum	578 (12,5%)	Incomum	21 (0,5%)
	Edema periférico ⁿ	Comum	399 (8,6%)	Incomum	11 (0,2%)
Infecções e infestações	Infecções do trato respiratório superior ^o	Muito comum	550 (11,8%)	Incomum	9 (0,2%)
	Pneumonia ^{a,p}	Comum	399 (8,6%)	Comum	159 (3,4%)
	Candidíase oral	Comum	82 (1,8%)		0
	Infecções dentárias e de tecidos moles orais ^q	Comum	62 (1,3%)	Rara	2 (< 0,1%)

Grupo sistêmico	Reação adversa	Frequência de qualquer grau		Frequência de grau 3-4	
	Influenza	Comum	65 (1,4%)	Rara	3 (< 0,1%)
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Mialgia	Comum	212 (4,6%)	Rara	2 (< 0,1%)
	Miosite ^r	Incomum	10 (0,2%)	Rara	4 (< 0,1%)
	Polimiosite ^r	Não determinada ^s		Não determinada ^s	
	Artrite imunomediada ^t	Rara	4 (< 0,1%)	Rara	1 (< 0,1%)
Distúrbios do Sistema nervoso	Miastenia gravis	Rara	3 (< 0,1%)	Rara	2 (< 0,1%)
	Encefalite ^{a, u}	Rara	3 (< 0,1%)	Rara	1 (< 0,1%)
	Síndrome de Guillain-Barré	Não determinada ^v		Não determinada ^v	
Distúrbios dos Sistemas Sanguíneo e Linfático	Trombocitopenia imune ^a	Rara	3 (< 0,1%)	Rara	2 (< 0,1%)
Lesões, intoxicação e complicações do procedimento	Reação relacionada à infusão ^w	Comum	70 (1,5%)	Incomum	6 (0,1%)

^a Incluindo desfecho fatal.

^b Inclui alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentado, enzima hepática aumentada, e transaminases aumentadas.

^c Inclui hepatite, hepatite autoimune, hepatite tóxica, citólise hepática, hepatite aguda, hepatotoxicidade e hepatite imunomediada.

^d Inclui dor abdominal, dor no abdômen inferior, dor no abdômen superior e dor no flanco.

^e Inclui colite, enterite, enterocolite, enterocolite imunomediada e proctite.

^f Inclui pancreatite e pancreatite aguda.

^g Inclui hipotireoidismo autoimune, aumento do hormônio estimulador da tireoide no sangue, hipotireoidismo imunomediado e hipotireoidismo.

^h Inclui hipertireoidismo, diminuição do hormônio estimulador da tireoide no sangue, doença de Graves, e hipertireoidismo imunomediado.

ⁱ Inclui tireoidite autoimune, tireoidite imunomediada, tireoidite, e tireoidite subaguda.

^j Inclui nefrite autoimune, nefrite tubulointersticial, nefrite, glomerulonefrite e glomerulonefrite membranosa.

^k Inclui erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea pustular, eritema, eczema e erupção cutânea.

^l Inclui penfigoide, dermatite bolhosa e pênfigo.

^m Inclui miocardite imunomediada e miocardite

ⁿ Inclui edema periférico e inchaço periférico.

^o Inclui laringite, nasofaringite, abscesso peritonsilar, faringite, rinite, sinusite, tonsilite, traqueobronquite, e infecção do trato respiratório superior.

^p Inclui pneumonia por *Pneumocystis Jirovecii*, pneumonia, pneumonia por candida, pneumonia por legionella, pneumonia adenoviral, pneumonia bacteriana, pneumonia citomegaloviral, pneumonia por *haemophilus*, pneumonia pneumocócica e pneumonia streptocócica.

^q Inclui gengivite, infecção oral, periodontite, púlpito dental, abscesso dentário e infecção dentária.

^r Inclui rabdomiólise e miosite (como conceito médico único com miosite/polimiosite).

^s Polimiosite (fatal) foi observada em paciente tratado com **IMFINZI** de um estudo clínico patrocinado fora do conjunto de dados agrupados: raro em qualquer grau, raro em Grau 3 ou 4 ou 5.

^t Inclui artrite autoimune e poliartrite.

^u Inclui encefalite autoimune, encefalite imunomediada e encefalite não infecciosa.

^v A frequência relatada em estudos clínicos patrocinados pela AstraZeneca fora do conjunto de dados agrupados é rara.

^w Inclui reação relacionada a infusão e urticária com início no dia da administração ou 1 dia após a administração.

A Tabela 4 lista a incidência de anormalidades laboratoriais relatadas no conjunto de dados de segurança de **IMFINZI** em monoterapia.

Tabela 4. Anormalidades Laboratoriais piorando da linha de base em pacientes tratados com IMFINZI em monoterapia

Anormalidade Laboratorial	n	Todos os Graus	Grau 3 ou 4
Alanina aminotransferase aumentada	4434	1251 (28,2%)	83 (1,9%)
Aspartato aminotransferase aumentado	4423	1255 (28,4%)	84 (1,9%)
Creatinina sanguínea aumentada	4370	900 (20,6%)	49 (1,1%)
TSH elevado maior que LSN e menor ou igual ao LSN no basal	4642	929 (20,0%)	NA
TSH diminuído menor que LIN e maior ou igual ao LIN no basal	4642	847 (18,2%)	NA

LSN = limite superior da normalidade; LIN = limite inferior da normalidade

A segurança de **IMFINZI** em combinação com quimioterapia é baseada em dados de 401 pacientes do estudo AEGEAN (CPNPC ressecável) e foi consistente com monoterapia com **IMFINZI** e perfis de segurança de quimioterapia conhecidos. Consulte a tabela 5 para obter detalhes.

A segurança de **IMFINZI** em combinação com quimioterapia em pacientes com CPPC-EE e com CTB é baseada em dados de 265 pacientes do estudo CASPIAN e 338 pacientes do estudo TOPAZ-1, respectivamente, e foi consistente com **IMFINZI** monoterapia e perfis de segurança de quimioterapia conhecidos. Consulte as Tabelas 7 e 9, respectivamente, para obter detalhes.

As reações adversas mais comuns (> 2%) de Grau 3 foram neutropenia (35,2%), anemia (17,4%), trombocitopenia (11,1%), leucopenia (7,1%), fadiga (5,0%), neutropenia febril (3,0%), aspartato aminotransferase aumentado ou alanina aminotransferase aumentada (2,8%) e pneumonia (2,5%).

IMFINZI foi descontinuado devido reações adversas em 2,0% dos pacientes. A reação adversa mais comum levando à descontinuação do tratamento foi fadiga (0,3%).

IMFINZI foi adiado ou interrompido devido reações adversas em 29,2% dos pacientes. As reações adversas mais comuns levando o atraso ou interrupção de dose foram neutropenia (17,1%), anemia (3,8%), trombocitopenia (4,3%), leucopenia (3,5%), fadiga (1,7%) e pirexia (1,3%).

A segurança de **IMFINZI** administrado em combinação com tremelimumabe 75 mg e quimioterapia à base de platina é baseada em dados de 330 pacientes com CPNPC metastático. As reações adversas mais comuns (> 20%) foram anemia (49,7%), náusea (41,5%), neutropenia (41,2%), fadiga (36,1%), erupção cutânea (25,8%), trombocitopenia (24,5%) e diarreia (21,5%). As reações adversas mais comuns (> 2%) de Grau ≥ 3 foram neutropenia (23,9%), anemia (20,6%), pneumonia (9,4%), trombocitopenia (8,2%), leucopenia (5,5%), fadiga (5,2%), lipase aumentada (3,9%), amilase aumentada (3,6%), neutropenia febril (2,4%), colite (2,1%) e aspartato aminotransferase aumentada/alanina aminotransferase aumentada (2,1%).

IMFINZI foi descontinuado devido reações adversas em 8,5% dos pacientes. As reações adversas mais comuns que levaram à descontinuação do tratamento foram pneumonia (2,1%) e colite (1,2%).

IMFINZI foi interrompido devido a reações adversas em 49,4% dos pacientes. As reações adversas mais comuns que levaram à interrupção da dose foram neutropenia (16,1%), anemia (10,3%), trombocitopenia (7,3%), leucopenia (5,8%), pneumonia (5,2%), aspartato aminotransferase aumentado/alanina aminotransferase aumentada (4,8%), colite (3,3%) e pneumonite (3,3%).

A segurança do STRIDE para o tratamento de pacientes com CHC irresssecável é baseada em dados de 462 pacientes do agrupamento de CHC, e foi consistente com o perfil de segurança conhecido de **IMFINZI** + tremelimumabe. Consulte a Tabela 8 para obter detalhes.

A segurança de **IMFINZI** em combinação com paclitaxel e carboplatina seguido de **IMFINZI** em monoterapia (N=235) ou em combinação com olaparibe (N=238) para o tratamento de pacientes com câncer de endométrio é baseada em dados de pacientes do estudo DUO-E. O perfil de segurança foi consistente com a monoterapia com

IMFINZI e com os perfis de segurança conhecidos do olaparibe e do uso de quimioterapia, APSV foi identificada especificamente quando olaparibe é adicionado ao **IMFINZI** na fase de manutenção. Vide Tabela 9 para mais detalhes.

A segurança de **IMFINZI** em monoterapia em pacientes com CPPC-EL é baseada em dados de 262 pacientes do estudo ADRIATIC. O perfil de segurança foi consistente com a monoterapia de **IMFINZI**. Vide Tabela 11 para mais detalhes.

A segurança de **IMFINZI** em combinação com quimioterapia em pacientes com CBMI é baseada em dados de 530 pacientes do estudo NIAGARA e foi consistente com a monoterapia com **IMFINZI** e perfis de segurança de quimioterapia conhecidos. Vide Tabela 14 para mais detalhes.

A segurança do **IMFINZI** em combinação com o tratamento de indução e manutenção com BCG é baseada em dados de 336 pacientes com CBNMI do estudo POTOMAC e foi consistente com a monoterapia com **IMFINZI** e com os perfis de segurança conhecidos do BCG. Vide Tabela 16 para mais detalhes.

A segurança de **IMFINZI** em combinação com quimioterapia FLOT como tratamento neoadjuvante e adjuvante, seguido de monoterapia adjuvante com **IMFINZI**, em pacientes com CG/CJGE baseia-se em dados de 475 pacientes do estudo MATTERHORN (CG/CJGE) e foi consistente com a monoterapia com **IMFINZI** e os perfis de segurança conhecidos da quimioterapia FLOT. Vide Tabela 18 para mais detalhes.

Estudo AEGEAN – CPNPC Ressecável

As reações adversas conhecidas com durvalumabe ou quimioterapia administrada isoladamente podem ocorrer durante o tratamento com esses medicamentos em combinação, mesmo que essas reações não tenham sido relatadas em estudos clínicos com terapia combinada. Consulte as informações da bula do profissional de saúde para quimioterapia.

Tabela 5. Reações adversas a medicamentos em pacientes com CPNPC tratados com IMFINZI em combinação com quimioterapia

	IMFINZI + quimioterapia (n=401)		Placebo + quimioterapia (n=398)	
Reação Adversa	Qualquer Grau	Graus 3-4	Qualquer Grau	Graus 3-4

Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático						
Anemia	Muito comum	140 (34,9%)	26 (6,5%)	Muito comum	128 (32,2%)	26 (6,5%)
Neutropenia ^a	Muito comum	128 (31,9%)	76 (19,0%)	Muito comum	127 (31,9%)	82 (20,6%)
Leucopenia ^b	Muito comum	60 (15,0%)	14 (3,5%)	Muito comum	61 (15,3%)	22 (5,5%)
Trombocitopenia ^c	Muito comum	55 (13,7%)	14 (3,5%)	Muito comum	60 (15,1%)	22 (5,5%)
Neutropenia febril	Incomum	4 (1,0%)	3 (0,7%)	Comum	6 (1,5%)	5 (1,3%)
Pancitopenia	Incomum	1 (0,2%)	0	Incomum	2 (0,5%)	0
Distúrbios cardíacos						
Miocardite ^d	Incomum	1 (0,2%)	0		0	0
Distúrbios endócrinos						
Hipotireoidismo ^e	Muito comum	50 (12,5%)	0	Comum	16 (4,0%)	0
Hipertireoidismo ^f	Comum	19 (4,7%)	0	Comum	11 (2,8%)	0
Insuficiência adrenal ^g	Incomum	4 (1,0%)	0		0	0
Tireoidite ^h	Incomum	3 (0,7%)	0	Incomum	2 (0,5%)	0
Hipopituitarismo/ Hipofisite ⁱ	Incomum	2 (0,5%)	0		0	0
Diabetes mellitus tipo I	Incomum	1 (0,2%)	1 (0,2%)		0	0
Distúrbios oculares						
Uveíte	Não relatado	0	0	Incomum	1 (<0,1%)	0
Problemas gastrointestinais						
Náusea	Muito comum	103 (25,7%)	1 (0,2%)	Muito comum	119 (29,9%)	3 (0,8%)
Constipação	Muito comum	104 (25,9%)	1 (0,2%)	Muito comum	90 (22,6%)	0

Diarreia	Muito comum	53 (13,2%)	3 (0,7%)	Muito comum	51 (12,8%)	3 (0,8%)
Vômito	Muito comum	45 (11,2%)	4 (0,1%)	Muito comum	44 (11,1%)	5 (1,3%)
Estomatite ^j	Comum	25 (6,2%)	1 (0,2%)	Comum	25 (6,3%)	1 (0,3%)
Dor abdominal ^k	Comum	18 (4,5%)	0	Comum	31 (7,8%)	1 (0,3%)
Colite ^l	Comum	5 (1,2%)	1 (0,2%)	Comum	4 (1,0%)	2 (0,5%)
Pancreatite ^m	Incomum	3 (0,7%)	0	Incomum	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Distúrbios gerais e condições no local de administração						
Fadiga ⁿ	Muito comum	103 (25,7%)	0	Muito comum	101 (25,4%)	6 (1,5%)
Pirexia	Comum	26 (6,5%)	1 (0,2%)	Comum	36 (9,0%)	1 (0,3%)
Edema periférico ^o	Comum	15 (3,7%)	0	Comum	14 (3,5%)	0
Distúrbios hepatobiliares						
Aspartato aminotransferase aumentada / Alanina aminotransferase aumentada ^p	Muito comum	47 (11,7%)	5 (1,2%)	Comum	33 (8,3%)	4 (1,0%)
Hepatite ^q	Comum	6 (1,5%)	3 (0,7%)	Comum	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Infeccções e infestações						
Pneumonia ^r	Comum	38 (9,5%)	12 (3,0%)	Comum	37 (9,3%)	10 (2,5%)
Infecção do trato respiratório superior ^s	Comum	25 (6,2%)	0	Comum	28 (7,0%)	1 (0,3%)
Candidíase oral	Incomum	3 (0,7%)	0	Comum	5 (1,3%)	0
Infecções dentárias e dos tecidos moles orais ^t	Incomum	3 (0,7%)	0	Comum	5 (1,3%)	0

Gripe	Comum	5 (1,2%)	1 (0,2%)	Comum	5 (1,3%)	0
Lesões, intoxicações e complicações do procedimento						
Reação relacionada à infusão ^u	Comum	8 (2,0%)	0	Comum	5 (1,3%)	0
Distúrbios do metabolismo e nutrição						
Diminuição do apetite	Muito comum	74 (18,5%)	1 (0,2%)	Muito comum	73 (18,3%)	1 (0,3%)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo						
Mialgia	Comum	25 (6,2%)	0	Comum	30 (7,5%)	0
Miosite ^v		0	0	Incomum	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Artrite imuno-mediada ^w	Incomum	1 (0,2%)	0	Incomum	1 (0,3%)	0
Distúrbios do sistema nervoso						
Neuropatia periférica ^x	Muito comum	46 (11,5%)	2 (0,5%)	Muito comum	54 (13,6%)	3 (0,8%)
Encefalite ^y	Incomum	1 (0,2%)	1 (0,2%)	Incomum	1 (0,3%)	0
Miastenia gravis ^z	Incomum	1 (0,2%)	0		0	0
Distúrbios renais e urinários						
Aumento da creatinina sanguínea	Comum	14 (3,5%)	0	Comum	16 (4,0%)	2 (0,5%)
Disúria	Comum	7 (1,7%)	0	Incomum	3 (0,8%)	0
Nefrite ^{aa}	Incomum	2 (0,5%)	0		0	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino						
Tosse / Tosse produtiva	Muito comum	47 (11,7%)	1 (0,2%)	Muito comum	53 (13,3%)	0
Pneumonia ^{bb}	Comum	21 (5,2%)	5 (1,2%)	Comum	6 (1,5%)	1 (0,3%)
Disfonia	Comum	13 (3,2%)	1 (0,2%)	Comum	4 (1,0%)	0
Doença pulmonar intersticial	Incomum	3 (0,7%)	1 (0,2%)	Comum	6 (1,5%)	4 (1,0%)
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo						
Irritação na pele/ Rash cutâneo ^{cc}	Muito comum	83 (20,7%)	2 (0,5%)	Muito comum	52 (13,1%)	1 (0,3%)

Alopecia	Muito comum	69 (17,2%)	0	Muito comum	64 (16,1%)	1 (0,3%)
Prurido	Muito comum	51 (12,7%)	1 (0,2%)	Comum	26 (6,5%)	0
Dermatite	Comum	7 (1,7%)	0	Comum	4 (1,0%)	0
Penfigóide	Incomum	1 (0,2%)	0		0	0
Suor noturno		0	0	Incomum	1 (0,3%)	0

^a Inclui neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos.

^b Inclui leucopenia e diminuição da contagem de glóbulos brancos.

^c Inclui trombocitopenia e diminuição da contagem de plaquetas.

^d inclui miocardite.

^e inclui aumento do hormônio estimulador da tireoide no sangue e hipotireoidismo.

^f inclui doença de Basedow, diminuição do hormônio estimulador da tireoide no sangue, hipotireoidismo e hipertireoidismo imunomediado.

^g inclui insuficiência adrenal.

^h inclui tireoidite autoimune e tireoidite.

ⁱ inclui hipofisite.

^j inclui inflamação da mucosa e estomatite.

^k inclui dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior e dor no flanco.

^l inclui colite, enterite e proctite.

^m inclui pancreatite imunomediada, pancreatite, pancreatite aguda.

ⁿ inclui fadiga e astenia.

^o Inclui edema periférico e inchaço periférico.

^p inclui alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, enzima hepática aumentada e transaminases aumentadas.

^q inclui hepatite autoimune, citólise hepática, hepatite e hepatite imunomediada.

^r inclui pneumonia, pneumonia bacteriana e pneumonia estreptocócica.

^s inclui nasofaringite, faringite, rinite, sinusite e infecção do trato respiratório superior.

^t inclui gengivite, infecção oral, periodontite e abscesso dentário.

^u inclui reação relacionada à infusão e urticária com início no dia da administração ou 1 dia após a administração.

^v inclui miosite.

^w inclui poliartrite e artrite reumatoide

^x inclui neuropatia periférica, parestesia e neuropatia sensorial periférica.

^y inclui encefalite autoimune.

^z inclui miastenia gravis, nefrite e nefrite tubulointersticial.

^{aa} inclui nefrite e nefrite tubulointersticial

^{bb} inclui doença pulmonar imunomediada e pneumonite.

^{cc} inclui eczema, eritema, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular, erupção maculopapular, erupção cutânea papular e erupção pruriginosa.

Idosos

Em pacientes com CPNPC ressecável no estudo AEGEAN, algumas diferenças de segurança foram relatadas entre pacientes idosos (≥ 65 anos) e pacientes mais jovens. Os dados de segurança dos pacientes com 75 anos ou mais são limitados a 86 pacientes em ambos os braços do tratamento. Houve uma maior frequência de reações adversas graves em pacientes com 75 anos ou mais que receberam **IMFINZI** em combinação com quimioterapia em comparação aos pacientes que receberam apenas quimioterapia (26,5% vs. 10,8%, respectivamente). Houve também uma maior frequência de descontinuação de qualquer tratamento do estudo devido a reações adversas em pacientes com 75 anos ou mais que receberam **IMFINZI** em combinação com quimioterapia em comparação aos pacientes que receberam apenas quimioterapia (16,3% vs. 8,1%, respectivamente).

Estudo POSEIDON - CPNPC metastático

Salvo indicação contrária, a Tabela 6 lista a incidência de reações adversas em pacientes tratados com **IMFINZI** em combinação com tremelimumabe 75 mg e quimioterapia à base de platina no estudo POSEIDON (n= 330).

Tabela 6. Reações adversas em pacientes tratados com IMFINZI em combinação com tremelimumabe 75mg e quimioterapia à base de platina

Infecções e infestações	
Muito comum	Infecções do trato respiratório superior ^a , pneumonia ^b
Comum	Influenza, candidíase oral
Incomum	Infecções dentais e de tecidos orais moles ^c
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático	
Muito comum	Anemia ^d , neutropenia ^{d,e} , trombocitopenia ^{d,f} , leucopenia ^{d,g}
Comum	Neutropenia febril ^d , pancitopenia ^d
Incomum	Trombocitopenia imune
Distúrbios endócrinos	
Muito comum	Hipotireodismo ^h
Comum	Hipertireoidismo ⁱ , insuficiência adrenal, hipopituitarismo/ hipofisite, tireoidite ^j
Incomum	Diabetes insipidus, Diabetes mellitus Tipo 1
Distúrbios de metabolismo e nutrição	
Muito comum	Apetite diminuído ^d
Distúrbios do sistema nervoso	
Incomum	Encefalite ^k
Desconhecido	Miastenia gravis ^l , síndrome de Guillain-Barré ^l , meningite ^l
Distúrbios cardíacos	
Incomum	Miocardite ^m
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal	
Muito comum	Tosse/tosse produtiva
Comum	Pneumonite ⁿ , disfonia
Incomum	Doença pulmonar intersticial

Distúrbios gastrointestinais	
Muito comum	Náusea ^d , diarreia, constipação ^d , vômito ^d
Comum	Estomatite ^{d,p} , amilase aumentada ^l , dor abdominal ^o , lipase aumentada ^l , colite ^q , pancreatite ^r
Desconhecido	Perfuração intestinal ^l , perfuração do intestino grosso ^l
Distúrbios hepatobiliares	
Muito comum	Aspartato aminotransferase aumentada/alanina aminotransferase aumentada ^s
Comum	Hepatite ^t
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	
Muito comum	Alopecia ^d , rash ^u , prurido
Incomum	Dermatite, sudorese noturna, penfigoide
Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo	
Muito comum	Artralgia
Comum	Mialgia
Incomum	Miosite, Polimiosite
Distúrbios renais e urinários	
Comum	Creatinina sanguínea aumentada, disúria
Incomum	Nefrite, cistite não-infecciosa
Distúrbios gerais e condições de local de administração	
Muito comum	Fatiga ^d , pirexia
Comum	Edema periférico ^w
Lesões, intoxicação e complicações proceduais	
Comum	Reação relacionada à infusão ^x

^a Inclui laringite, nasofaringite, faringite, rinite, sinusite, tonsilite, traqueobronquite e infecção do trato respiratório superior

^b Inclui pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, pneumonia e pneumonia bacteriana

^c Inclui abscesso dentário e infecção dentária

^d Reação adversa só se aplica às reações adversas da quimioterapia no estudo POSEIDON

^e Inclui neutropenia e contagem neutrofílica diminuída

^f Inclui contagem plaquetária diminuída e trombocitopenia

^g Inclui leucopenia e contagem de células brancas diminuída

^h Inclui aumento do hormônio estimulador da tireoide no sangue e hipotireoidismo

ⁱ Inclui diminuição do hormônio estimulador da tireoide no sangue e hipertireoidismo

^j Inclui tireoidite autoimune, tireoidite

^k Inclui encefalite e encefalite autoimune

^l Reação adversa não foi observada no estudo POSEIDON, mas foi relatada em pacientes tratados com **IMFINZI** ou **IMFINZI** + tremelimumabe em estudos clínicos fora do conjunto de dados de POSEIDON

^m Inclui miocardite autoimune

ⁿ Inclui pneumonite imunomediada e pneumonite

^o Inclui dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior e dor nos flancos

^p Inclui inflamação da mucosa e estomatite

^q Inclui clote, enterite e enterocolite

^r Inclui pancreatite autoimune e pancreatite

^s Inclui alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentado, enzima hepática aumentada e transaminases aumentadas

^t Inclui hepatite autoimune, hepatite, hepatotoxicidade, hepatite aguda e hepatite imunomediada

^u Inclui eczema, eritema, erupção cutânea, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea pruriginosa e erupção cutânea pustular

^w Inclui edema periférico e inchaço periférico.

^x Inclui reação relacionada à infusão e urticária.

Estudo CASPIAN – CPPC-EE

Podem ocorrer reações adversas conhecidas com durvalumabe ou quimioterapia administrados isoladamente durante o tratamento com esses medicamentos em combinação, mesmo que essas reações não tenham sido relatadas em ensaios clínicos com terapia combinada.

A Tabela 7 lista as reações adversas que ocorreram em pacientes tratados com **IMFINZI** e etoposídeo e carboplatina ou cisplatina no Estudo CASPIAN.

Tabela 7. Reações adversas ao medicamento em pacientes com CPPC tratados com IMFINZI com etoposídeo e carboplatina ou cisplatina

	IMFINZI com etoposídeo e carboplatina ou cisplatina (n = 265)			Etoposídeo e carboplatina ou cisplatina (n = 266)		
Reação Adversa	Qualquer Grau	Graus 3-4		Qualquer Grau	Graus 3-4	
Distúrbios dos Sistemas Sanguíneo e Linfático						
Neutropenia ^a	Muito comum	129 (48,7)	77 (29,1)	Muito comum	150 (56,4)	104 (39,1)
Anemia	Muito comum	102 (38,5)	24 (9,1)	Muito comum	125 (47,0)	48 (18,0)
Trombocitopenia ^b	Muito comum	56 (21,1)	18 (6,8)	Muito comum	66 (24,8)	31 (11,7)
Leucopenia ^c	Muito comum	53 (20,0)	21 (7,9)	Muito comum	49 (18,4)	20 (7,5)
Neutropenia febril	Comum	17 (6,4)	14 (5,3)	Comum	17 (6,4)	17 (6,4)
Pancitopenia	Comum	8 (3,0)	4 (1,5)	Comum	3 (1,1)	2 (0,8)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais						
Tosse/ Tosse produtiva ^d	Muito comum	39 (14,7)	2 (0,8)	Comum	23 (8,6)	0
Pneumonite	Comum	7 (2,6)	2 (0,8)	Comum	5 (1,9)	1 (0,4)
Disfonia	Incomum	2 (0,8)	0	Comum	4 (1,5)	0
Doença pulmonar intersticial	Incomum	2 (0,8)	0			
Distúrbios hepatobiliares						
Aspartato aminotransferase aumentado ou Alanina aminotransferase aumentada ^e	Comum	23 (8,7)	5 (1,9)	Comum	15 (5,6)	4 (1,5)

	IMFINZI com etoposídeo e carboplatina ou cisplatina (n = 265)			Etoposídeo e carboplatina ou cisplatina (n = 266)		
Reação Adversa	Qualquer Grau		Graus 3-4	Qualquer Grau		Graus 3-4
Hepatite ^f	Comum	5 (1,9)	3 (1,1)	Incomum	1 (0,4)	0
Distúrbios gastrointestinais						
Náusea	Muito comum	89 (33,6)	1 (0,4)	Muito comum	89 (33,5)	5 (1,9)
Constipação	Muito comum	44 (16,6)	2 (0,8)	Muito comum	51 (19,2)	0
Vômitos	Muito comum	39 (14,7)	0	Muito comum	44 (16,5)	3 (1,1)
Diarreia	Comum	26 (9,8)	3 (1,1)	Muito comum	30 (11,3)	3 (1,1)
Dor abdominal ^g	Comum	23 (8,7)	1 (0,4)	Comum	12 (4,5)	0
Estomatite ^h	Comum	16 (6,0)	1 (0,4)	Comum	12 (4,5)	0
Colite ⁱ	Incomum	2 (0,8)	0	Incomum	1 (0,4)	0
Distúrbios endócrinos						
Hipertireoidismo	Comum	26 (9,8)	0	Incomum	1 (0,4)	0
Hipotireoidismo	Comum	25 (9,4)	0	Comum	4 (1,5)	0
Tireoidite ^j	Comum	4 (1,5)	0			
Insuficiência Adrenal	Comum	3 (1,1)	0			
Diabetes mellitus tipo 1	Incomum	2 (0,8)	2 (0,8)			
Distúrbios renais e urinários						
Creatinina sanguínea aumentada	Comum	5 (1,9)	0	Comum	6 (2,3)	0
Disúria	Comum	5 (1,9)	0	Comum	6 (2,3)	0
Distúrbios cutâneos e de tecidos subcutâneos						
Alopecia	Muito comum	83 (31,3)	3 (1,1)	Muito comum	91 (34,2)	2 (0,8)
Erupção cutâneas ^k	Comum	25 (9,4)	0	Comum	15 (5,6)	0
Prurido	Comum	20 (7,5)	0	Comum	10 (3,8)	0
Dermatite	Comum	4 (1,5)	0			
Sudorese noturna	Incomum	1 (0,4)	0			

	IMFINZI com etoposídeo e carboplatina ou cisplatina (n = 265)			Etoposídeo e carboplatina ou cisplatina (n = 266)		
Reação Adversa	Qualquer Grau		Graus 3-4	Qualquer Grau		Graus 3-4
Distúrbios gerais e alterações no local de administração						
Fadiga ^l	Muito comum	85 (32,1)	9 (3,4)	Muito comum	84 (31,6)	6 (2,3)
Pirexia	Comum	22 (8,3)	0	Comum	17 (6,4)	1 (0,4)
Edema periférico ^m	Comum	17 (6,4)	2 (0,8)	Comum	11 (4,1)	0
Infecções e infestações						
Infecções do trato respiratório superior ⁿ	Comum	24 (9,1)	1 (0,4)	Comum	16 (6,0)	0
Pneumonia ^o	Comum	15 (5,7)	5 (1,9)	Comum	22 (8,3)	11 (4,1)
Infecções dentárias e de tecidos moles orais ^p	Comum	3 (1,1)	0	Comum	3 (1,1)	0
Candidíase oral	Incomum	2 (0,8)	0	Comum	5 (1,9)	0
Influenza	Incomum	1 (0,4)	0			
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo						
Mialgia	Comum	9 (3,4)	0	Comum	6 (2,3)	0
Lesões, intoxicação e complicações do procedimento						
Reação relacionada à infusão ^q	Comum	5 (1,9)	1 (0,4)	Comum	3 (1,1)	0
Distúrbios do metabolismo e nutrição						
Diminuição de apetite	Muito comum	48 (18,1)	2 (0,8)	Muito comum	46 (17,3)	2 (0,8)

^a Inclui neutropenia e contagem de neutrófilos reduzida

^b Inclui trombocitopenia e contagem de plaquetas diminuída

^c Inclui leucopenia e contagem de glóbulos brancos diminuída

^d Inclui tosse e tosse produtiva

^e Inclui alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentado, enzima hepática aumentada e transaminases aumentadas

^f Inclui hepatite, hepatotoxicidade e lesão hepatocelular

^g Inclui dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior e dor no flanco

^h Inclui estomatite e inflamação da mucosa

ⁱ Inclui colite, enterite e proctite

^j Inclui tireoidite autoimune e tireoidite

^k Inclui erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, eritema e erupção cutânea

^l Inclui fadiga e astenia

^m Inclui edema periférico e inchaço periférico

ⁿ Inclui nasofaringite, faringite, rinite, sinusite, amigdalite, traqueobronquite e infecção do trato respiratório superior

^o Inclui infecção pulmonar, pneumonia e pneumonia bacteriana

^p Inclui periodontite, pulpite dentária, abscesso dentário e infecção dentária

^q Inclui reação à infusão e urticária com início no dia da administração ou 1 dia após a administração

Tabela 8. Anormalidades Laboratoriais que ocorreram em pacientes do estudo CASPIAN

	IMFINZI com etoposídeo e carboplatina ou cisplatina		Etoposídeo e carboplatina ou cisplatina	
Anormalidade Laboratorial	Todos os Graus¹ (%)²	Grau 3 ou 4 (%)	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Química				
Creatinina sanguínea aumentada	85	3,4	84	1,1
ALT aumentada	37	4,9	36	2,7
AST aumentada	34	4,6	29	1,2
TSH diminuído menor que LIN e maior ou igual ao LIN no basal	31	NA	17	NA
TSH elevada maior que LSN ³ e menor ou igual ao LIN no basal	18	NA	7,5	NA

¹ Classificação de acordo com a NCI CTCAE, versão 4.03

² Cada incidência de teste é baseada no número de pacientes que tiveram ambos os valores basais e pelo menos uma medição em estudo disponível: **IMFINZI** (intervalo: 258 a 263) e quimioterapia (intervalo: 253 a 262)

³ LSN = limite superior da normalidade; LIN = limite inferior da normalidade

Câncer do Trato Biliar - Estudo TOPAZ-1

Podem ocorrer reações adversas conhecidas com durvalumabe ou gencitabina e cisplatina, administrados isoladamente, durante o tratamento com estes medicamentos em associação, mesmo que estas reações não tenham sido relatadas em ensaios clínicos com terapia combinada. Consulte as informações de bula para gencitabina e cisplatina.

Tabela 9. Reações adversas a medicamentos em pacientes CTB tratados com IMFINZI em combinação com gencitabina e cisplatina

	IMFINZI com gencitabina e cisplatina (n = 338)			Placebo com gencitabina e cisplatina (n = 342)		
Reação Adversa	Qualquer Grau		Graus 3-4	Qualquer Grau		Graus 3-4
Distúrbios dos Sistemas Sanguíneo e Linfático						
Neutropenia ^{a,b}	Muito comum	191 (56,5)	135 (39,9)	Muito comum	197 (57,6)	154 (45,0)
Anemia ^a	Muito comum	163 (48,2)	80 (23,7)	Muito comum	153 (44,7)	77 (22,5)
Trombocitopenia ^{a,c}	Muito comum	113 (33,4)	49 (14,5)	Muito comum	119 (34,8)	46 (13,5)
Leucopenia ^{a,d}	Muito comum	51 (15,1)	22 (6,5)	Muito comum	61 (17,8)	23 (6,7)
Neutropenia febril ^a	Comum	4 (1,2)	4 (1,2)	Comum	6 (1,8)	6 (1,8)
Distúrbios cardíacos						
Taquicardia ^a	Incomum	2 (0,6)	0	Comum	4 (1,2)	0
Distúrbios do ouvido e labirinto						
Zumbido ^a	Comum	10 (3,0)	0	Incomum	3 (0,9)	0
Distúrbios endócrinos						
Hipotireoidismo ^c	Comum	25 (7,4)	0	Comum	11 (3,2)	0
Hipertireoidismo ^f	Comum	9 (2,7)	0	Comum	4 (1,2)	0
Insuficiência Adrenal	Comum	4 (1,2)	0	Incomum	1 (0,3)	0
Tireoidite ^g	Incomum	1 (0,3)	0		0	0
Diabetes mellitus tipo 1	Incomum	1 (0,3)	0		0	0
Distúrbios gastrointestinais						
Náusea ^a	Muito comum	136 (40,2)	5 (1,5)	Muito comum	117 (34,2)	6 (1,8)
Constipação ^a	Muito comum	108 (32,0)	2 (0,6)	Muito comum	99 (28,9)	1 (0,3)

Dor abdominal ^h	Muito comum	80 (23,7)	2 (0,6)	Muito comum	80 (23,4)	10 (2,9)
Vômitos ^a	Muito comum	62 (18,3)	5 (1,5)	Muito comum	62 (18,1)	7 (2,0)
Diarreia	Muito comum	57 (16,9)	4 (1,2)	Muito comum	51 (14,9)	6 (1,8)
Estomatite ^{a,i}	Comum	23 (6,8)	0	Comum	22 (6,4)	0
Amilase aumentada ^{a,j}	Comum	16 (4,7)	3 (0,9)	Comum	16 (4,7)	4 (1,2)
Pancreatite ^k	Incomum	3 (0,9)	2 (0,6)	Incomum	2 (0,6)	0
Colite ^l	Incomum	1 (0,3)	1 (0,3)	Incomum	2 (0,6)	1 (0,3)
Distúrbios gerais e alterações no local de administração						
Fadiga ^{a,m}	Muito comum	133 (39,3)	21 (6,2)	Muito comum	134 (39,2)	19 (5,6)
Pirexia	Muito comum	68 (20,1)	5 (1,5)	Muito comum	56 (16,4)	2 (0,6)
Edema periférico ⁿ	Comum	30 (8,9)	0	Comum	20 (5,8)	0
Arrepios ^a	Comum	11 (3,3)	0	Comum	8 (2,3)	0
Edema ^a	Comum	11 (3,3)	1 (0,3)	Comum	5 (1,5)	0
Mal-estar ^a	Comum	10 (3,0)	0	Comum	14 (4,1)	0
Distúrbios hepatobiliares						
Aspartato aminotransferase aumentado ou Alanina aminotransferase aumentada ^o	Muito comum	41 (12,1)	10 (3,0)	Muito comum	44 (12,9)	6 (1,8)
Bilirrubina sanguínea aumentada ^{a,p}	Comum	13 (3,8)	6 (1,8)	Comum	28 (8,2)	14 (4,1)

Gama-Glutamyltransferase aumentada ^a	Comum	12 (3,6)	3 (0,9)	Comum	18 (5,3)	8 (2,3)
Hepatite ^q	Comum	10 (3,0)	3 (0,9)	Incomum	3 (0,9)	1 (0,3)
Infecções e infestações						
Infecções do trato respiratório superior ^r	Comum	22 (6,5)	0	Comum	19 (5,6)	0
Pneumonia ^s	Comum	15 (4,4)	10 (3,0)	Comum	10 (2,9)	6 (1,8)
Sepse ^a	Comum	15 (4,4)	12 (3,6)	Comum	9 (2,6)	8 (2,3)
Candidíase oral	Comum	4 (1,2)	0		0	0
Infecções dentárias e de tecidos moles orais ^t	Incomum	3 (0,9)	0	Comum	5 (1,5)	1 (0,3)
Lesões, intoxicação e complicações do procedimento						
Reação relacionada à infusão ^u	Comum	9 (2,7)	0	Comum	5 (1,5)	0
Distúrbios do metabolismo e nutrição						
Diminuição de apetite ^a	Muito comum	87 (25,7)	7 (2,1)	Muito comum	79 (23,1)	3 (0,9)
Hipomagnesemia ^{a,v}	Comum	33 (9,8)	6 (1,8)	Comum	33 (9,6)	3 (0,9)
Hipocalemia ^a	Comum	28 (8,3)	10 (3,0)	Comum	17 (5,0)	4 (1,2)
Hiponatremia ^{a,w}	Comum	23 (6,8)	7 (2,1)	Comum	22 (6,4)	8 (2,3)
Desidratação ^a	Comum	9 (2,7)	0	Comum	7 (2,0)	1 (0,3)
Hipocalcemia ^{a,x}	Comum	7 (2,1)	1 (0,3)	Comum	8 (2,3)	2 (0,6)
Hipofosfatemia ^a	Comum	6 (1,8)	0	Incomum	1 (0,3)	0
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos						
Dor nas costas ^a	Comum	29 (8,6)	1 (0,3)	Comum	23 (6,7)	1 (0,3)

Mialgia	Comum	15 (4,4)	0	Comum	19 (5,6)	0
Espasmos musculares ^a	Comum	4 (1,2)	0	Comum	5 (1,5)	0
Polimiosite		0	0	Incomum	1 (0,3)	0
Distúrbios do Sistema nervoso						
Dor de cabeça ^a	Comum	23 (6,8)	0	Comum	14 (4,1)	0
Neuropatia periférica ^{a,y}	Comum	29 (8,6)	1 (0,3)	Comum	28 (8,2)	1 (0,3)
Distúrbios psiquiátricos						
Insônia ^a	Comum	32 (9,5)	0	Muito comum	36 (10,5)	0
Distúrbios renais e urinários						
Lesão Renal Aguda ^a	Comum	13 (3,8)	11 (3,3)	Comum	7 (2,0)	5 (1,5)
Creatinina sanguínea aumentada	Comum	10 (3,0)	0	Comum	34 (9,9)	1 (0,3)
Disúria	Comum	4 (1,2)	0	Comum	6 (1,8)	0
Proteinúria ^a	Incomum	3 (0,9)	1 (0,3)	Comum	4 (1,2)	0
Nefrite		0	0	Incomum	2 (0,6)	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais						
Tosse/ Tosse produtiva	Comum	26 (7,7)	1 (0,3)	Comum	20 (5,8)	0
Dispneia ^a	Comum	22 (6,5)	4 (1,2)	Comum	19 (5,6)	1 (0,3)
Embolia pulmonar ^a	Comum	16 (4,7)	8 (2,4)	Comum	13 (3,8)	7 (2,0)
Soluços ^a	Comum	11 (3,3)	1 (0,3)	Comum	6 (1,8)	0
Pneumonite	Incomum	3 (0,9)	1 (0,3)	Comum	5 (1,5)	1 (0,3)
Disfonia	Incomum	3 (0,9)	0		0	0
Doença intersticial pulmonar	Incomum	1 (0,3)	0	Incomum	1 (0,3)	0

Distúrbios cutâneos e de tecidos subcutâneos						
Erupção cutânea ^z	Muito comum	62 (18,3)	3 (0,9)	Muito comum	42 (12,3)	0
Prurido ^l	Muito comum	38 (11,2)	0	Comum	28 (8,2)	0
Alopecia ^a	Comum	28 (8,3)	1 (0,3)	Comum	15 (4,4)	0
Dermatite	Comum	6 (1,8)	0	Incomum	1 (0,3)	0
Sudorese noturna	Incomum	2 (0,6)	0		0	0
Penfigoide ^{aa}	Incomum	1 (0,3)	0		0	0
Distúrbios vasculares						
Hipotensão ^a	Comum	6 (1,8)	2 (0,6)	Comum	5 (1,5)	2 (0,6)

^a A reação adversa só se aplica a RAMs de quimioterapia no estudo TOPAZ-1.

^b Inclui neutropenia e contagem de neutrófilos diminuída.

^c Inclui trombocitopenia e contagem de plaquetas diminuída.

^d Inclui leucopenia e contagem de glóbulos brancos diminuída.

^e Inclui hipotireoidismo, hipotireoidismo imunomediado, aumento do hormônio estimulante da tireoide no sangue.

^f Inclui hipertireoidismo e diminuição do hormônio estimulante da tireoide no sangue.

^g Termo relatado tireoidite autoimune.

^h Inclui dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior e dor no flanco.

ⁱ Inclui estomatite e inflamação da mucosa.

^j Inclui amilase aumentada e hiperamilasemia.

^k Inclui pancreatite e pancreatite aguda.

^l Inclui colite, enterocolite e enterocolite imunomediada.

^m Inclui fadiga e astenia.

ⁿ Inclui edema periférico e inchaço periférico

^o Inclui alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, enzima hepática aumentada e transaminases aumentadas.

^p Inclui bilirrubina sanguínea aumentada e hiperbilirrubinemia.

^q Inclui hepatite, hepatite imunomediada, hepatite autoimune, citólise hepática e hepatotoxicidade.

^r Inclui nasofaringite, rinite, sinusite, amigdalite e infecção do trato respiratório superior.

^s Inclui pneumonia e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*.

^t Inclui gengivite, abscesso dentário e infecção dentária.

^u Inclui reação relacionada à infusão e urticária com início no dia da administração ou 1 dia após a administração.

^v Inclui magnésio sanguíneo diminuído e hipomagnesemia.

^w Inclui sódio sanguíneo diminuído e hiponatremia.

^x Inclui hipocalcemia e cálcio sanguíneo diminuído.

^y Inclui neuropatia periférica, parestesia, e neuropatia sensorial periférica.

^z Inclui erupção cutânea, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea pustulosa, erupção cutânea eritematosa, eczema e eritema.

^{aa} Termo relatado dermatite bolhosa.

A segurança do STRIDE é baseada em dados de 462 pacientes com CHC irresssecável do estudo HIMALAYA e do Estudo 22 (agrupamento de CHC).

Tabela 10. Reações Adversas ao medicamento em pacientes com CHC irresssecável tratados com STRIDE nos estudos HIMALAYA e Estudo 22 (n=462)

	STRIDE (n=462)			
Reação Adversa ao medicamento	Frequência de Qualquer Grau		Frequência de Graus 3-4	
Distúrbios cardíacos				
Miocardite	Incomum	2 (0,4%)		0
Distúrbios endócrinos				
Insuficiência adrenal	Comum	6 (1,3%)	Incomum	1 (0,2%)
Hipertireoidismo ^a	Comum	44 (9,5%)	Incomum	1 (0,2%)
Hipopituitarismo/Hipofisite	Incomum	4 (0,9%)		0
Hipotireoidismo ^b	Muito comum	60 (13,0%)		0
Tireoidite ^c	Comum	8 (1,7%)		0
Distúrbios gastrointestinais				
Dor abdominal ^d	Muito comum	91 (19,7%)	Comum	10 (2,2%)
Amilase aumentada	Comum	41 (8,9%)	Comum	20 (4,3%)
Colite ^e	Comum	16 (3,5%)	Comum	12 (2,6%)
Diarreia	Muito comum	117 (25,3%)	Comum	18 (3,9%)
Lipase aumentada	Comum	46 (10,0%)	Comum	33 (7,1%)
Pancreatite ^f	Comum	6 (1,3%)	Incomum	3 (0,6%)
Distúrbios gerais e condições do local de administração				
Edema periférico ^g	Muito comum	48 (10,4%)	Incomum	2 (0,4%)
Febre	Muito comum	64 (13,9%)	Incomum	1 (0,2%)
Distúrbios hepatobiliares				

Aspartato aminotransferase aumentada /Alanina aminotransferase aumentada ^h	Muito comum	83 (18,0%)	Comum	41 (8,9%)
Hepatite ⁱ	Comum	23 (5,0%)	Comum	8 (1,7%)
Infecções e infestações				
Infecção dentária e de tecidos moles orais ^j	Comum	6 (1,3%)		0
Influenza	Comum	10 (2,2%)		0
Candidíase oral	Incomum	3 (0,6%)		0
Pneumonia ^k	Comum	20 (4,3%)	Comum	6 (1,3%)
Infecções do trato respiratório superior ^l	Comum	39 (8,4%)		0
Lesão, intoxicação e complicações do procedimento				
Reação relacionada à infusão ^m	Comum	6 (1,3%)		0
Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo				
Mialgia	Comum	16 (3,5%)	Incomum	1 (0,2%)
Miosite	Incomum	3 (0,6%)	Incomum	1 (0,2%)
Polimiosite	Incomum	1 (0,2%)	Incomum	1 (0,2%)
Distúrbios do sistema nervoso				
Miastenia grave	Incomum	2 (0,4%)		0
Distúrbios renais e urinários				
Creatinina sérica aumentada	Comum	21 (4,5%)	Incomum	2 (0,4%)
Disúria	Comum	7 (1,5%)		0
Nefrite ⁿ	Incomum	3 (0,6%)	Incomum	2 (0,4%)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				
Tosse/Tosse produtiva	Muito comum	50 (10,8%)	Incomum	1 (0,2%)
Disfonia	Incomum	4 (0,9%)		0
Pneumopatia intersticial	Incomum	1 (0,2%)		0
Pneumonite ^o	Comum	11 (2,4%)	Incomum	1 (0,2%)
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo				
Dermatite ^p	Comum	6 (1,3%)		0
Sudorese noturna	Comum	6 (1,3%)		0

Penfigoide	Incomum	1 (0,2%)		0
Prurido	Muito comum	118 (25,5%)		0
Erupção cutânea ^q	Muito comum	150 (32,5%)	Comum	14 (3,0%)

^a Inclui redução de hormônio tireoestimulante sérico e hipertireoidismo.

^b Inclui aumento de hormônio tireoestimulante sérico, hipotireoidismo e hipotireoidismo imunomediados.

^c Inclui tireoidite autoimune, tireoidite imunomediada, tireoidite e tireoidite subaguda.

^d Inclui dor abdominal, dor abdominal baixa, dor abdominal alta e dor no flanco.

^e Inclui colite, enterite e enterocolite.

^f Inclui pancreatite e pancreatite aguda.

^g Inclui edema periférico e inchaço periférico.

^h Inclui alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, enzimas hepáticas aumentadas e transaminases aumentadas.

ⁱ Inclui hepatite autoimune, hepatite, lesão hepatocelular, hepatotoxicidade e hepatite imunomediada.

^j Inclui periodontite, pulpite dentária, abscesso dentário e infecção dentária.

^k Inclui pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e pneumonia.

^l Inclui nasofaringite, faringite, rinite, traqueobronquite e infecção do trato respiratório superior.

^m Inclui reação relacionada à infusão e urticária.

ⁿ Inclui nefrite autoimune e nefrite imunomediada.

^o Inclui pneumonite imunomediada e pneumonite.

^p Inclui dermatite imunomediada e dermatite.

^q Inclui eczema, eritema, erupção cutânea, erupção macular, erupção maculopapular, erupção papular e erupção pruriginosa.

Câncer de Endométrio – estudo DUO-E

As reações adversas conhecidas por ocorrer no tratamento com durvalumabe, quimioterapia ou olaparibe administrados isoladamente, podem ocorrer durante o tratamento com estes medicamentos em combinação, mesmo que estas reações não tenham sido notificadas em ensaios clínicos com a terapia combinada. Consulte as informações das bulas dos quimioterápicos e a bula do olaparibe.

Tabela 11. Reações adversas em pacientes tratados com IMFINZI em combinação com paclitaxel e carboplatina seguida de IMFINZI em monoterapia (n=235) ou em combinação com olaparibe (n=238)

Reações Adversas	Paclitaxel e carboplatina + IMFINZI + olaparibe* (n=238)		Paclitaxel e carboplatina + IMFINZI** (n=235)		Paclitaxel e carboplatina (n=236)	
	Frequência de qualquer Grau (%)	Frequência de Grau 3- 4 (%)	Frequência de qualquer Grau (%)	Frequência de Grau 3- 4 (%)	Frequência de qualquer Grau (%)	Frequência de Grau 3- 4 (%)
Distúrbios dos sistemas sanguíneos e linfáticos						
Anemia ^a	147 (61,8) Muito comum	56 (23,5) Muito comum	111 (47,2) Muito comum	38 (16,2) Muito comum	128 (54,2) Muito comum	35 (14,8) Muito comum
Neutropenia ^a	94 (39,5) Muito comum	60 (25,2) Muito comum	76 (32,3) Muito comum	45 (19,1) Muito comum	91 (38,6) Muito comum	49 (20,8) Muito comum
Trombocitopenia ^a	71 (29,8) Muito comum	14 (5,9) Comum	66 (28,1) Muito comum	16 (6,8) Comum	52 (22,0) Muito comum	11 (4,7) Comum
Leucopenia ^a	48 (20,2) Muito comum	16 (6,7) Comum	40 (17,0) Muito comum	11 (4,7) Comum	45 (19,1) Muito comum	13 (5,5) Comum
Linfopenia ^b	17 (7) Comum	5 (2) Comum	NA 17 (7) Comum	NA 7 (3) Comum	NA 17 (7) Comum	NA 6 (3) Comum
Neutropenia febril ^a	8 (3,4) Comum	8 (3,4) Comum	7 (3,0) Comum	6 (2,6) Comum	10 (4,2) Comum	9 (3,8) Comum
Aplasia pura de série vermelha (APSV)	3 (1,3) Comum	3 (1,3) Comum	0	0	0	0
Pancitopenia ^a	2 (0,8) Incomum	1 (0,4) Incomum	0	0	1 (0,4) Incomum	1 (0,4) Incomum

Reações Adversas	Paclitaxel e carboplatina + IMFINZI + olaparibe* (n=238)		Paclitaxel e carboplatina + IMFINZI** (n=235)		Paclitaxel e carboplatina (n=236)	
	Frequência de qualquer Grau (%)	Frequência de Grau 3- 4 (%)	Frequência de qualquer Grau (%)	Frequência de Grau 3- 4 (%)	Frequência de qualquer Grau (%)	Frequência de Grau 3- 4 (%)
Trombocitopenia imune	0	0	1 (0,4) Incomum	1 (0,4) Incomum	0	0
Distúrbios do sistema imunológico						
Hipersensibilidade ^{b,c}	11 (5) Comum	2 (0,8) Incomum	NA 6 (3) Comum	NA 1 (0,4) Incomum	NA 6 (3) Comum	NA 1 (0,4) Incomum
Distúrbios vasculares						
Eventos tromboembólicos venosos ^{b,d}	20 (8) Comum	8 (3) Comum	19 (8) Comum	6 (3) Comum	18 (8) Comum	7 (3) Comum
Distúrbios endócrinos						
Hipotireoidismo ^e	37 (15,5) Muito comum	0	39 (16,6) Muito comum	0	11 (4,7) Comum	0
Hipertireoidismo ^f	16 (6,7) Comum	0	18 (7,7) Comum	0	4 (1,7) Comum	0
Tireoidite ^g	6 (2,5) Comum	0	4 (1,7) Comum	0	0	0
Insuficiência adrenal	0	0	1 (0,4) Incomum	0	0	0
Diabetes mellitus tipo 1	0	0	1 (0,4) Incomum	1 (0,4) Incomum	0	0
Distúrbios oculares						
Uveíte	1 (0,4) Incomum	0	2 (0,9) Incomum	0	0	0

Reações Adversas	Paclitaxel e carboplatina + IMFINZI + olaparibe* (n=238)		Paclitaxel e carboplatina + IMFINZI** (n=235)		Paclitaxel e carboplatina (n=236)	
	Frequência de qualquer Grau (%)	Frequência de Grau 3- 4 (%)	Frequência de qualquer Grau (%)	Frequência de Grau 3- 4 (%)	Frequência de qualquer Grau (%)	Frequência de Grau 3- 4 (%)
Distúrbios gastrointestinais						
Nausea ^a	130 (54,6) Muito comum	7 (2,9) Comum	96 (40,9) Muito comum	1 (0,4) Incomum	105 (44,5) Muito comum	3 (1,3) Comum
Constipação ^a	78 (32,8) Muito comum	0	64 (27,2) Muito comum	2 (0,9) Incomum	81 (34,3) Muito comum	5 (2,1) Comum
Diarreia	67 (28,2) Muito comum	3 (1,3) Comum	74 (31,5) Muito comum	4 (1,7) Comum	66 (28,0) Muito comum	6 (2,5) Comum
Vômitos ^a	61 (25,6) Muito comum	1 (0,4) Incomum	49 (20,9) Muito comum	4 (1,7) Comum	43 (18,2) Muito comum	3 (1,3) Comum
Dor abdominal ^h	56 (23,5) Muito comum	3 (1,3) Comum	59 (25,1) Muito comum	1 (0,4) Incomum	59 (25,0) Muito comum	3 (1,3) Comum
Estomatites ^a	27 (11,3) Muito comum	0	21 (8,9) Comum	0	23 (9,7) Comum	0
Dispepsia ^b	22 (9) Comum	0	NA 12 (5) Comum	NA 0	NA 18 (8) Comum	NA 0
Colite ⁱ	4 (1,7) Comum	2 (0,8) Incomum	5 (2,1) Comum	2 (0,9) Incomum	1 (0,4) Incomum	0
Distúrbios gerais e condições no local de administração						
Fatiga ^a	129 (54,2)	13 (5,5)	101 (43,0)	8 (3,4)	105 (44,5)	7 (3,0)

Reações Adversas	Paclitaxel e carboplatina + IMFINZI + olaparibe* (n=238)		Paclitaxel e carboplatina + IMFINZI** (n=235)		Paclitaxel e carboplatina (n=236)	
	Frequência de qualquer Grau (%)	Frequência de Grau 3- 4 (%)	Frequência de qualquer Grau (%)	Frequência de Grau 3- 4 (%)	Frequência de qualquer Grau (%)	Frequência de Grau 3- 4 (%)
	Muito comum	Comum	Muito comum	Comum	Muito comum	Comum
Edema periférico ^j	39 (16,4) Muito comum	1 (0,4) Incomum	36 (15,3) Muito comum	2 (0,9) Incomum	27 (11,4) Muito comum	1 (0,4) Incomum
Pirexia	24 (10,1) Muito comum	0	21 (8,9) Comum	1 (0,4) Incomum	18 (7,6) Comum	1 (0,4) Incomum
Distúrbios hepatobiliares						
AST/ALT aumentados ^k	35 (14,7) Muito comum	7 (2,9) Comum	31 (13,2) Muito comum	4 (1,7) Comum	26 (11,0) Muito comum	3 (1,3) Comum
Hepatite ^l	2 (0,8) Incomum	1 (0,4) Incomum	2 (0,9) Incomum	1 (0,4) Incomum	1 (0,4) Incomum	0
Infecções e infestações						
Infecções do trato respiratório superior ^m	24 (10,1) Muito comum	0	21 (8,9) Comum	0	24 (10,2) Muito comum	0
Pneumonia ⁿ	7 (2,9) Comum	3 (1,3) Comum	2 (0,9) Incomum	2 (0,9) Incomum	1 (0,4) Incomum	1 (0,4) Incomum
Candidíase oral	4 (1,7) Comum	0	1 (0,4) Incomum	0	0	0
Infecções dentárias e orais de tecidos moles ^o	6 (2,5) Comum	1 (0,4) Incomum	9 (3,8) Comum	1 (0,4) Incomum	4 (1,7) Comum	0
Gripe	1 (0,4)	0	3 (1,3)	0	1 (0,4)	0

Reações Adversas	Paclitaxel e carboplatina + IMFINZI + olaparibe* (n=238)		Paclitaxel e carboplatina + IMFINZI** (n=235)		Paclitaxel e carboplatina (n=236)	
	Frequência de qualquer Grau (%)	Frequência de Grau 3- 4 (%)	Frequência de qualquer Grau (%)	Frequência de Grau 3- 4 (%)	Frequência de qualquer Grau (%)	Frequência de Grau 3- 4 (%)
	Incomum		Comum		Incomum	
Lesões, intoxicação e complicações do procedimento						
Reações relacionadas à infusão ^p	14 (5,9) Comum	2 (0,8) Incomum	15 (6,4) Comum	0	24 (10,2) Muito comum	3 (1,3) Comum
Distúrbios do metabolismo e da nutrição						
Diminuição do apetite ^a	55 (23,1) Muito comum	3 (1,3) Comum	42 (17,9) Muito comum	0	46 (19,5) Muito comum	0
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos						
Mialgia	30 (12,6) Muito comum	0	32 (13,6) Muito comum	0	44 (18,6) Muito comum	1 (0,4) Incomum
Miosite	1 (0,4) Incomum	0	6 (2,6) Comum	1 (0,4) Incomum	0	0
Artrite imunomediada ^q	0	0	1 (0,4) Incomum	0	0	0
Distúrbios do Sistema nervoso						
Neuropatia periférica ^a	123 (51,7) Muito comum	6 (2,5) Comum	126 (53,6) Muito comum	3 (1,3) Comum	138 (58,5) Muito comum	7 (3,0) Comum
Tontura ^b	40 (17) Muito comum	1 (0,4) Incomum	NA 32 (14) Muito comum	NA 0	NA 31 (13) Muito comum	NA 0
Dores de cabeça ^b	39 (16)	0	NA	NA	NA	NA

Reações Adversas	Paclitaxel e carboplatina + IMFINZI + olaparibe* (n=238)		Paclitaxel e carboplatina + IMFINZI** (n=235)		Paclitaxel e carboplatina (n=236)	
	Frequência de qualquer Grau (%)	Frequência de Grau 3- 4 (%)	Frequência de qualquer Grau (%)	Frequência de Grau 3- 4 (%)	Frequência de qualquer Grau (%)	Frequência de Grau 3- 4 (%)
	Muito comum		30 (13) Muito comum	0	35 (15) Comum	0
Disgeusia ^{b,r}	30 (13) Muito comum	0	NA 26 (11) Muito comum	NA 0	NA 31 (13) Muito comum	NA 0
Miastenia grave	0	0	2 (0,9) Incomum	0	0	0
Distúrbios renais e urinários						
Creatina sérica aumentada	24 (10,1) Muito comum	0	10 (4,3) Comum	0	13 (5,5) Comum	1 (0,4) Incomum
Disúria	10 (4,2) Comum	0	10 (4,3) Comum	0	12 (5,1) Comum	0
Nefrite ^s	0	0	0	0	1 (0,4) Incomum	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino						
Tosse/tosse produtiva	33 (13,9) Muito comum	0	37 (15,7) Muito comum	0	29 (12,3) Muito comum	0
Dispneia ^{b,t}	34 (14) Muito comum	2 (0,8) Incomum	NA 33 (14) Muito comum	NA 2 (0,9) Incomum	NA 32 (14) Muito comum	N/A 1 (0,4) Uncommon
Pneumonite	10 (4,2)	3 (1,3)	3 (1,3)	1 (0,4)	1 (0,4)	9

Reações Adversas	Paclitaxel e carboplatina + IMFINZI + olaparibe* (n=238)		Paclitaxel e carboplatina + IMFINZI** (n=235)		Paclitaxel e carboplatina (n=236)	
	Frequência de qualquer Grau (%)	Frequência de Grau 3- 4 (%)	Frequência de qualquer Grau (%)	Frequência de Grau 3- 4 (%)	Frequência de qualquer Grau (%)	Frequência de Grau 3- 4 (%)
	Comum	Comum	Comum	Incomum	Incomum	
Disfonia	4 (1,7) Comum	0	2 (0,9) Incomum	0	3 (1,3) Comum	0
Doença pulmonar intersticial	2 (0,8) Incomum	1 (0,4) Incomum	1 (0,4) Incomum	1 (0,4) Incomum	0	0
Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos						
Alopecia ^a	121 (50,8) Muito comum	0	118 (50,2) Muito comum	0	118 (50,0) Muito comum	0
Erupções ^{a,u}	56 (23,5) Muito comum	2 (0,8) Incomum	62 (26,4) Muito comum	4 (1,7) Comum	48 (20,3) Muito comum	3 (1,3) Comum
Prurido	37 (15,5) Muito comum	2 (0,8) Incomum	36 (15,3) Muito comum	0	29 (12,3) Muito comum	0
Dermatite ^{a,v}	4 (1,7) Comum	0	8 (3,4) Comum	2 (0,9) Incomum	1 (0,4) Comum	0
Suores noturnos	2 (0,8) Incomum	0	1 (0,4) Incomum	0	2 (0,8) Incomum	0
Penfigóide ^w	0	0	1 (0,4) Incomum	0	1 (0,4) Incomum	0

*Estudo global de tratamento de indução com até seis ciclos de 21 dias com paclitaxel e carboplatina em combinação com **IMFINZI** seguido de tratamento de manutenção com **IMFINZI** em combinação com olaparibe.

** Estudo geral de tratamento de indução com até seis ciclos de 21 dias com paclitaxel e carboplatina em combinação com **IMFINZI**, seguido de tratamento de manutenção com **IMFINZI** em monoterapia.

^a A reação adversa aplica-se apenas às RAMs de quimioterapia no estudo DUO-E.

^b A reação adversa aplica-se apenas às RAMs de olaparibe no estudo DUO-E.

- ^c Inclui hipersensibilidade e hipersensibilidade a medicamentos.
- ^d Inclui trombose venosa profunda, embolia, embolia venosa, trombose venosa pélvica, trombose venosa superficial e trombose.
- ^e Inclui aumento do hormônio estimulador da tireoide no sangue e hipotireoidismo.
- ^f Inclui diminuição do hormônio estimulador da tireoide no sangue e hipertireoidismo.
- ^g Inclui tireoidite autoimune, tireoidite imunomediada e tireoidite.
- ^h Inclui dor abdominal, dor abdominal inferior, dor no flanco e dor abdominal superior.
- ⁱ Inclui colite, enterocolite e proctite.
- ^j Inclui edema periférico e inchaço periférico.
- ^k Inclui ALT aumentado, AST aumentado e enzimas hepáticas aumentadas.
- ^l Inclui hepatite, hepatite imunomediada e hepatotoxicidade.
- ^m Inclui nasofaringite, faringite, rinite, sinusite, traqueobronquite e infecção do trato respiratório superior.
- ⁿ Inclui pneumonia e pneumonia bacteriana.
- ^o Inclui gengivite, pulpite dentária, abscesso dentário e infecção dentária.
- ^p Inclui reação relacionada à infusão e urticária.
- ^q Relatado como artrite reumatóide.
- ^r Inclui disgeusia e alteração do paladar.
- ^s Relatada como nefrite imunomediada.
- ^t Inclui dispneia e dispneia de esforço.
- ^u Inclui eczema, eritema, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea máculo-papular, erupção cutânea papular, erupção cutânea pruriginosa e erupção cutânea pustulosa.
- ^v Inclui dermatite e dermatite imunomediada.
- ^w Relatado como dermatite bolhosa.

Tabela 12. Agravamento de anormalidades laboratoriais desde o início do estudo, ocorrendo em $\geq 20\%$ dos pacientes no estudo DUO-E

	Paclitaxel e carboplatina + IMFINZI + olaparibe	Paclitaxel e carboplatina + IMFINZI	Paclitaxel e carboplatina
Anormalidade Laboratorial	Grau[†]3 or 4 (%)[‡]	Grau[†]3 or 4 (%)[‡]	Grau[†]3 or 4 (%)[‡]
Anormalidade Laboratorial			
Hiponatremia	3,8	6	4,8
Hipomagnesemia	1,8	3,3	1,9
Hipermagnesemia	0,9	2,3	0,9
Hipocalemia	5	3,9	1,7
Creatinina aumentada	1,7	0,4	1,7
ALT aumentada	3,8	3,5	1,3

	Paclitaxel e carboplatina + IMFINZI + olaparibe	Paclitaxel e carboplatina + IMFINZI	Paclitaxel e carboplatina
Anormalidade Laboratorial	Grau†3 or 4 (%)‡	Grau†3 or 4 (%)‡	Grau†3 or 4 (%)‡
AST aumentada	3,4	3,0	0,4
GGT aumentada	4,2	4,7	2,9
Fosfatase alcalina aumentada	0,4	0,4	0,4
Hematologia			
Neutropenia	28	22	23
Leucopenia	21	15	16
Linfocitopenia	24	11	16
Anemia	25	17	14
Trombocitopenia	7	9	6

* O corte de frequência é baseado em qualquer mudança de nota em relação à linha de base.

† Classificado de acordo com NCI CTCAE versão 5.0.

‡ Cada incidência de teste é baseada no número de pacientes que tinham tanto a linha de base quanto pelo menos uma medição laboratorial disponível no estudo: paclitaxel e carboplatina + **IMFINZI** + olaparibe (intervalo: 215 a 238), paclitaxel e carboplatina + **IMFINZI** (intervalo: 202 a 231), e paclitaxel e carboplatina (variação: 205 a 231).

Estudo ADRIATIC – CPPC-EL

A segurança de **IMFINZI** em monoterapia em pacientes com CPPC-EL é baseada em dados de 262 pacientes do estudo ADRIATIC.

Tabela 13. Reações adversas a medicamentos em pacientes com CPPC-EL tratados com IMFINZI

	IMFINZI (n=262)			Placebo (n=265)		
Reação adversa	Qualquer Grau	Grau 3-4		Qualquer Grau	Grau 3-4	
Distúrbios cardíacos						
Miocardite	Incomum	1 (0,4)	0		0	
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático						

	IMFINZI (n=262)			Placebo (n=265)		
Reação adversa	Qualquer Grau		Grau 3-4	Qualquer Grau		Grau 3-4
Trombocitopenia imune		0	0	Incomum	1 (0,4)	1 (0,4)
Distúrbios endócrinos						
Hipotiroidismo ^a	Muito comum	42 (16,0)	0	Comum	12 (4,5)	0
Hipertireoidismo ^b	Muito comum	31 (11,8)	0	Comum	4 (1,5)	0
Insuficiência adrenal	Comum	3 (1,1)	1 (0,4)		0	
Tireoidite ^c	Comum	3 (1,1)	0		0	
Hipopituitarismo/ hipofisite	Incomum	2 (0,8)	1 (0,4)		0	
Diabetes mellitus tipo 1	Incomum	1 (0,4)	1 (0,4)		0	
Distúrbios gastrointestinais						
Diarreia	Muito comum	29 (11,1)	5 (1,9)	Comum	22 (8,3)	0
Dor abdominal ^d	Comum	12 (4,6)	0	Comum	19 (7,2)	0
Pancreatite	Incomum	1 (0,4)	1 (0,4)	Incomum	1 (0,4)	0
Colite ^e		0	0	Comum	3 (1,1)	0
Distúrbios gerais e condição do local de administração						
Pirexia	Comum	11 (4,2)	0	Comum	13 (4,9)	0
Edema periférico ^f	Comum	8 (3,1)	0	Comum	5 (1,9)	0
Distúrbios hepatobiliares						
Aspartato aminotransferase aumentada / Alanina aminotransferase aumentada ^g	Comum	17 (6,5)	3 (1,1)	Comum	14 (5,3)	0
Hepatite ^h	Comum	4 (1,5)	1 (0,4)	Comum	3 (1,1)	1 (0,4)
Infecções e infestações						
Pneumonia ⁱ	Muito comum	32 (12,2)	8 (3,1)	Comum	23 (8,7)	11 (4,2)
Infecções do trato respiratório superior ^j	Comum	19 (7,3)	1 (0,4)	Comum	21 (7,9)	1 (0,4)

	IMFINZI (n=262)			Placebo (n=265)		
Reação adversa	Qualquer Grau		Grau 3-4	Qualquer Grau		Grau 3-4
Candidíase oral	Comum	4 (1,5)	0	Incomum	2 (0,8)	0
Infecções de tecidos moles dentários e orais ^k	Comum	3 (1,1)	0	Comum	4 (1,5)	0
Influenza	Comum	3 (1,1)	0	Incomum	1 (0,4)	0
Lesões, intoxicação e complicações do procedimento						
Reação relacionada à infusão ^l	Comum	4 (1,5)	0		0	
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos						
Mialgia	Comum	11 (4,2)	0	Comum	10 (3,8)	0
Distúrbios do sistema nervoso						
Encefalite ^m	Incomum	1 (0,4)	0		0	
Distúrbios renais e urinários						
Creatinina sanguínea aumentada	Comum	10 (3,8)	0	Comum	5 (1,9)	0
Disúria	Incomum	1 (0,4)	0	Incomum	2 (0,8)	0
Nefrite	Incomum	1 (0,4)	0		0	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais						
Tosse/ Tosse produtiva	Muito comum	45 (17,2)	0	Muito comum	37 (14,0)	0
Pneumonite ⁿ	Muito comum	36 (13,7)	5 (1,9)	Comum	16 (6,0)	2 (0,8)
Doença intersticial pulmonar	Comum	7 (2,7)	0	Incomum	1 (0,4)	0
Disfonia		0	0	Comum	4 (1,5)	0
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo						
Erupção cutânea ^o	Muito comum	37 (14,1)	1 (0,4)	Comum	22 (8,3)	0
Prurido	Muito comum	34 (13,0)	0	Comum	19 (7,2)	0
Dermatite	Comum	5 (1,9)	0	Comum	6 (2,3)	0
Sudorese noturna		0	0	Incomum	1 (0,4)	0

^a Inclui aumento do hormônio estimulador da tireoide no sangue e hipotireoidismo.

^b Inclui diminuição do hormônio estimulador da tireoide e hipertireoidismo.

^c Inclui tireoidite e tireoidite subaguda.

^d Inclui dor abdominal, dor abdominal superior e dor nos flancos.

^e Inclui colite e enterocolite imunomediada.

^f Inclui edema periférico e inchaço periférico.

^g Inclui aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase e aumento das transaminases.

^h Inclui hepatite e hepatite imunomediada.

ⁱ Inclui pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, pneumonia, pneumonia bacteriana e pneumonia por *Legionella*.

^j Inclui nasofaringite, faringite, rinite, sinusite e infecção do trato respiratório superior.

^k Inclui gengivite, periodontite, pulpite dentária, abscesso dentário e infecção dentária.

^l Inclui reação relacionada à infusão e urticária.

^m Relatado como encefalite autoimune.

ⁿ Inclui doença pulmonar imunomediada e pneumonite.

^o Inclui eczema, erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular e erupção cutânea pruriginosa.

Câncer de Bexiga Músculo-Invasivo – Estudo NIAGARA

Reações adversas conhecidas por ocorrerem com durvalumabe ou quimioterapia podem ocorrer durante o tratamento com esses medicamentos em combinação, mesmo que essas reações não tenham sido relatadas em estudos clínicos com terapia combinada.

Consulte as bulas locais para quimioterapia.

Tabela 14. Reações adversas a medicamentos em pacientes com CBMI tratados com IMFINZI em combinação com quimioterapia

	IMFINZI com quimioterapia (n = 530)			Quimioterapia (n = 526)		
Reações Adversas	Qualquer grau (%)		Grau 3-4 (%)	Qualquer grau (%)		Grau 3-4 (%)
Distúrbios do sangue e do sistema linfático						
Neutropenia	Muito comum	214 (40,4)	113 (21,3)	Muito comum	237 (45,1)	123 (23,4)
Anemia	Muito comum	205 (38,7)	73 (13,8)	Muito comum	213 (40,5)	79 (15,0)
Trombocitopenia	Muito comum	91 (17,2)	25 (4,7)	Muito comum	91 (17,3)	31 (5,9)
Leucopenia	Muito comum	58 (10,9)	11 (2,1)	Muito comum	71 (13,5)	11 (2,1)

	IMFINZI com quimioterapia (n = 530)			Quimioterapia (n = 526)		
Reações Adversas	Qualquer grau (%)		Grau 3-4 (%)	Qualquer grau (%)		Grau 3-4 (%)
Neutropenia febril	Comum	11 (2,1)	10 (1,9)	Comum	11 (2,1)	11 (2,1)
Pancitopenia	Incomum	3 (0,6)	2 (0,4)	Incomum	2 (0,4)	2 (0,4)
Distúrbios cardíacos						
Miocardite	Incomum	1 (0,2)	0	NA	0	0
Distúrbios respiratórios torácicos e mediastinais						
Tosse/ Tosse produtiva	Comum	43 (8,1)	0	Comum	30 (5,7)	0
Pneumonite ^a	Comum	9 (1,7)	0	Incomum	3 (0,6)	0
Disfonia	Comum	8 (1,5)	0	Comum	8 (1,5)	0
Doença pulmonar intersticial	Incomum	1 (0,2)	1 (0,2)	NA	0	0
Distúrbios hepatobiliares						
Aspartato aminotransferase aumentada ou Alanina aminotransferase aumentada ^b	Muito comum	55 (10,4)	10 (1,9)	Common	48 (9,1)	6 (1,1)
Hepatite ^c	Incomum	4 (0,8)	3 (0,6)	Incomum	4 (0,8)	0
Distúrbios gastrointestinais						
Náusea	Muito comum	284 (53,6)	8 (1,5)	Muito comum	255 (48,5)	5 (1,0)
Constipação	Muito comum	205 (38,7)	4 (0,8)	Muito comum	203 (38,6)	4 (0,8)
Diarreia	Muito comum	109 (20,6)	8 (1,5)	Muito comum	74 (14,1)	2 (0,4)
Dor abdominal ^d	Muito comum	107 (20,2)	5 (0,9)	Muito comum	71 (13,5)	5 (1,0)
Vômito	Muito comum	102 (19,2)	5 (0,9)	Muito comum	97 (18,4)	1 (0,2)
Estomatite	Comum	34 (6,4)	0	Comum	30 (5,7)	0
Colite ^e	Comum	7 (1,3)	1 (0,2)	Incomum	1 (0,2)	0
Pancreatite	Incomum	2 (0,4)	0	Incomum	1 (0,2)	0

	IMFINZI com quimioterapia (n = 530)			Quimioterapia (n = 526)		
Reações Adversas	Qualquer grau (%)		Grau 3-4 (%)	Qualquer grau (%)		Grau 3-4 (%)
Distúrbios endócrinos						
Hipotireoidismo ^f	Muito comum	67 (12,6)	2 (0,4)	Comum	12 (2,3)	0
Hipertireoidismo ^g	Comum	33 (6,2)	0	Comum	12 (2,3)	0
Hipopituitarismo/ hipofisite	Incomum	3 (0,6)	0	NA	0	0
Tireoidite	Incomum	2 (0,4)	0	NA	0	0
Insuficiência adrenal	Incomum	2 (0,4)	0	NA	0	0
Distúrbios do sistema nervoso						
Neuropatia periférica	Muito comum	66 (12,5)	1 (0,2)	Muito comum	59 (11,2)	0
Miastenia gravis	Incomum	1 (0,2)	1 (0,2)	NA	0	0
Distúrbios renais e urinários						
Creatinina sanguínea aumentada	Muito comum	98 (18,5)	12 (2,3)	Muito comum	77 (14,6)	4 (0,8)
Disúria	Comum	28 (5,3)	0	Comum	19 (3,6)	0
Nefrite ^h	Comum	6 (1,1)	2 (0,4)	Incomum	2 (0,4)	0
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo						
Erupção cutânea ⁱ	Muito comum	111 (20,9)	5 (0,9)	Comum	51 (9,7)	3 (0,6)
Prurido	Muito comum	80 (15,1)	0	Comum	38 (7,2)	0
Alopecia	Comum	49 (9,2)	2 (0,4)	Muito comum	57 (10,8)	0
Dermatite	Incomum	5 (0,9)	0	Incomum	3 (0,6)	0
Suores noturnos	Incomum	3 (0,6)	0	Incomum	4 (0,8)	0
Penfigoide ^j	Incomum	1 (0,2)	0	Incomum	1 (0,2)	0
Distúrbios gerais e condições do local de administração						
Fadiga ^k	Muito comum	273 (51,5)	12 (2,3)	Muito comum	257 (48,9)	16 (3,0)
Pirexia	Muito comum	110 (20,8)	1 (0,2)	Muito comum	87 (16,5)	0
Edema periférico ^l	Comum	47 (8,9)	1 (0,2)	Comum	52 (9,9)	0

	IMFINZI com quimioterapia (n = 530)			Quimioterapia (n = 526)		
Reações Adversas	Qualquer grau (%)		Grau 3-4 (%)	Qualquer grau (%)		Grau 3-4 (%)
Infecções e infestações						
Infecção do trato respiratório superior ^m	Comum	28 (5,3)	0	Comum	27 (5,1)	1 (0,2)
Pneumonia ⁿ	Comum	22 (4,2)	8 (1,5)	Comum	13 (2,5)	6 (1,1)
Infecções de tecidos moles dentais e orais ^o	Comum	6 (1,1)	0	Incomum	3 (0,6)	1 (0,2)
Influenza	Incomum	4 (0,8)	1 (0,2)	Incomum	4 (0,8)	0
Candidíase oral	Incomum	2 (0,4)	0	Incomum	2 (0,4)	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo						
Mialgia	Comum	32 (6,0)	0	Comum	13 (2,5)	0
Miosite ^p	Incomum	5 (0,9)	1 (0,2)	NA	0	0
Artrite imunomediada ^q	Incomum	1 (0,2)	1 (0,2)	NA	0	0
Lesões, intoxicações e complicações processuais						
Reação relacionada à infusão ^r	Comum	7 (1,3)	0	Incomum	2 (0,4)	0
Distúrbios do metabolismo e da nutrição						
Diminuição do apetite	Muito comum	141 (26,6)	3 (0,6)	Muito comum	131 (24,9)	3 (0,6)

^a Inclui doença pulmonar imunomediada e pneumonite.

^b Inclui aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento de transaminases e aumento da enzima hepática.

^c Inclui hepatite autoimune, hepatite, citólise hepática, hepatotoxicidade e hepatite aguda.

^d Inclui dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior e dor no flanco.

^e Inclui colite, enterocolite e enterocolite imunomediada.

^f Inclui aumento do hormônio estimulante da tireoide no sangue e hipotireoidismo.

^g Inclui diminuição do hormônio estimulante da tireoide no sangue e hipertireoidismo.

^h Inclui nefrite e nefrite imunomediada.

ⁱ Inclui eczema, eritema, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea pruriginosa e erupção cutânea pustular.

^j Reportado como dermatite bolhosa.

^k Inclui astenia e fadiga.

^l Inclui edema periférico e inchaço periférico.

^m Inclui laringite, nasofaringite, faringite, rinite, sinusite, amigdalite e infecção do trato respiratório superior.

ⁿ Inclui pneumonia, pneumonia bacteriana e pneumonia por *klebsiella*.

^o Inclui gengivite, periodontite, pulpite dentária, abscesso dentário e infecção dentária.

^p Inclui miosite e rabdomiólise.

^q Relatado como poliartrite.

^r Inclui reações relacionadas à infusão e urticária.

Tabela 15. Anormalidades laboratoriais que pioraram em relação ao valor basal ocorrendo em $\geq 20\%$ * dos pacientes no estudo NIAGARA

	IMFINZI com quimioterapia		Quimioterapia	
	Qualquer Grau (%)	Grau [†] 3 ou 4 (%) [*]	Qualquer grau (%)	Grau [†] 3 ou 4 (%) [*]
Anormalidade laboratorial				
Aumento da creatinina	63,3	9,5	58,0	6,7
Hiponatremia	54,3	9,5	55,5	10,4
Aumento da ALT	53,4	2,3	54,0	4,0
Hipocalcemia	51,8	1,3	42,7	1,2
Hipercalemia	50,8	4,2	49,2	4,4
Aumento da GGT	46,7	4,1	43,8	3,8
Aumento da AST	42,0	1,5	38,8	2,1
Aumento da lipase	39,8	13,9	40,0	13,1
Hipomagnesemia	37,7	1,9	36,6	2,3
Aumento da amilase	35,9	7,5	33,4	3,4

Aumento da fosfatase alcalina	25,7	0,8	24,9	0,4
Hematologia				
Anemia	88,1	13,4	87,3	13,4
Leucopenia	81,8	10,8	82,1	12,3
Neutropenia	75,9	31,3	74,0	33,8
Trombocitopenia	52,1	6,1	49,5	6,7
Linfocitopenia	44,0	10,2	40,0	7,5

* O corte de frequência é baseado em qualquer alteração de grau comparado ao basal.

† Classificado de acordo com NCI CTCAE versão 5.0.

‡ Cada incidência de teste é baseada no número de pacientes que tinham pelo menos uma medição laboratorial disponível no basal e no estudo: **IMFINZI** + quimioterapia (intervalo: 482 a 528) e quimioterapia (intervalo: 467 a 521).

Câncer de Bexiga Não Músculo-Invasivo – Estudo POTOMAC

A segurança do **IMFINZI** em combinação com indução e manutenção com BCG é baseada em dados de 336 pacientes com CBNMI do estudo POTOMAC. Reações adversas conhecidas por ocorrerem com **IMFINZI** ou BCG podem ocorrer durante o tratamento combinado com esses medicamentos, mesmo que essas reações não tenham sido relatadas em ensaios clínicos com a terapia combinada. Consulte a bula de BCG para mais informações.

Tabela 16. Reações adversas a medicamentos em pacientes tratados com IMFINZI em combinação com BCG

	IMFINZI + BCG ^a (N = 336)			BCG ^a (N = 339)		
Reações Adversas	Qualquer Grau (%)		Grau 3-4 (%)	Qualquer Grau (%)		Grau 3-4 (%)
Distúrbios endócrinos						
Hipotireoidismo ^b	Muito Comum	45 (13,4)	1 (0,3)	Incomum	3 (0,9)	0

	IMFINZI + BCG ^a (N = 336)			BCG ^a (N = 339)		
Reações Adversas	Qualquer Grau (%)		Grau 3-4 (%)	Qualquer Grau (%)		Grau 3-4 (%)
Hipertireoidismo ^c	Comum	32 (9,5)	1 (0,3)	Incomum	2 (0,6)	0
Tireoidite ^d	Comum	11 (3,3)	0	NA	0	0
Insuficiência adrenal	Incomum	3 (0,9)	3 (0,9)	NA	0	0
Distúrbios gastrointestinais						
Diarreia	Muito Comum	41 (12,2)	4 (1,2)	Comum	22 (6,5)	0
Dor abdominal ^c	Muito Comum	35 (10,4)	0	Comum	20 (5,9)	0
Pancreatite ^f	Comum	10 (3,0)	4 (1,2)	NA	0	0
Colite ^g	Comum	7 (2,1)	1 (0,3)	Incomum	2 (0,6)	1 (0,3)
Distúrbios gerais e condição do local de administração						
Pirexia	Muito Comum	54 (16,1)	1 (0,3)	Muito Comum	69 (20,4)	0
Edema Periférico ^h	Comum	12 (3,6)	0	Comum	5 (1,5)	0
Distúrbios hepatobiliares						
Aspartato aminotransferase aumentada / Alanina aminotransferase aumentada ⁱ	Comum	31 (9,2)	3 (0,9)	Comum	7 (2,1)	1 (0,3)
Hepatite ^j	Comum	12 (3,6)	8 (2,4)	NA	0	0
Infecções e infestações						

	IMFINZI + BCG^a (N = 336)			BCG^a (N = 339)		
Reações Adversas	Qualquer Grau (%)		Grau 3-4 (%)	Qualquer Grau (%)		Grau 3-4 (%)
Infecções do trato respiratório superior ^k	Muito Comum	44 (13,1)	0	Comum	30 (8,8)	0
Influenza	Comum	10 (3,0)	0	Comum	5 (1,5)	0
Pneumonia	Comum	6 (1,8)	1 (0,3)	Comum	5 (1,5)	2 (0,6)
Infecções de tecidos moles dentários e orais ^l	Incomum	3 (0,9)	0	Comum	6 (1,8)	0
Candidíase oral	Incomum	3 (0,9)	0	NA	0	0
Lesões, envenenamento e complicações do procedimento						
Reação relacionada a infusão ^m	Incomum	3 (0,9)	1 (0,3)	Incomum	1 (0,3)	0
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos						
Mialgia	Comum	18 (5,4)	0	Comum	7 (2,1)	0
Artrite imunomediada ⁿ	Comum	4 (1,2)	0	Incomum	2 (0,6)	0
Miosite	Incomum	1 (0,3)	0	NA	0	0
Distúrbios do sistema nervoso						
Miastenia gravis	NA	0	0	Incomum	1 (0,3)	0
Distúrbios renais e urinários						

	IMFINZI + BCG ^a (N = 336)			BCG ^a (N = 339)		
Reações Adversas	Qualquer Grau (%)		Grau 3-4 (%)	Qualquer Grau (%)		Grau 3-4 (%)
Disúria	Muito Comum	125 (37,2)	9 (2,7)	Muito Comum	122 (36,0)	4 (1,2)
Creatinina sanguínea aumentada	Comum	16 (4,8)	2 (0,6)	Incomum	3 (0,9)	0
Nefrite ^o	Comum	4 (1,2)	1 (0,3)	NA	0	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais						
Tosse / Tosse produtiva	Comum	19 (5,7)	0	Comum	13 (3,8)	0
Doença intersticial pulmonar	Incomum	2 (0,6)	1 (0,3)	NA	0	0
Pneumonite	Incomum	2 (0,6)	2 (0,6)	NA	0	0
Disfonia	Incomum	1 (0,3)	0	Incomum	1 (0,3)	0
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo						
Erupção cutânea ^p	Muito Comum	58 (17,3)	1 (0,3)	Comum	17 (5,0)	0
Prurido	Comum	31 (9,2)	1 (0,3)	Comum	7 (2,1)	0
Dermatite	Comum	7 (2,1)	0	Incomum	2 (0,6)	0
Suores noturnos	Incomum	2 (0,6)	0	NA	0	0
Penfigoide	Incomum	2 (0,6)	0	NA	0	0

^a BCG foi administrada como tratamento de indução e manutenção.

^b Inclui aumento do hormônio estimulante da tireoide no sangue e hipotireoidismo.

^c Inclui diminuição do hormônio estimulante da tireoide no sangue e hipertireoidismo.

^d Inclui tireoidite autoimune, tireoidite imunomediada e tireoidite.

^e Inclui dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior e dor nos flancos.

^f Inclui pancreatite imunomediada, pancreatite e pancreatite aguda.

^g Inclui colite, enterocolite e enterocolite imunomediada.

^h Inclui edema periférico e inchaço periférico.

ⁱ Inclui aumento de AST, aumento de ALT, aumento de enzimas hepáticas e aumento de transaminases.

^j Inclui hepatite autoimune, hepatite, hepatite tóxica e hepatotoxicidade.

^k Inclui laringite, nasofaringite, faringite, rinite, sinusite e infecção do trato respiratório superior.

^l Inclui gengivite, periodontite, abscesso dentário e infecção dentária.

^m Inclui reação relacionada à infusão e urticária.

ⁿ Inclui artrite imunomediada, poliartrite e artrite reumatoide.

^o Inclui nefrite imunomediada, nefrite e nefrite túbulo-intersticial.

^p Inclui eczema, eritema, erupção cutânea, erupção eritematosa, erupção macular, erupção maculo-papular, erupção papular, erupção pruriginosa e erupção pustulosa.

Tabela 17. Anormalidades laboratoriais que pioraram em relação ao valor basal e ocorreram em $\geq 20\%$ ^b dos pacientes no estudo POTOMAC

	IMFINZI + BCG ^a		BCG ^a	
	Qualquer Grau (%)	Grau ^c 3 ou 4 (%) ^d	Qualquer Grau (%)	Grau ^c 3 ou 4 (%) ^d
Anormalidade laboratorial				
Aumento da AST	41,3	5,2	28,0	0
Aumento da ALT	40,4	5,7	25,2	0
Cálcio corrigido diminuído	39,9	2,1	48,3	4,7
Hipercalemia	38,8	2,1	33,1	2,4
Aumento da GGT	34,1	5,0	27,1	1,0
Aumento da creatinina	32,2	1,8	25,3	1,2
Hiponatremia	22,7	3,0	11,1	0
Hematologia				
Anemia	34,9	0,6	24,3	0,6

Linfocitopenia	27,5	3,0	13,3	1,2
----------------	------	-----	------	-----

^a BCG foi administrada como tratamento de indução e manutenção.

^b O ponto de corte da frequência é baseado em qualquer alteração de grau em relação ao basal.

^c Classificado de acordo com o NCI CTCAE versão 4.03.

^d A incidência de cada teste é baseada no número de pacientes que apresentaram valores laboratoriais disponíveis tanto no basal quanto pelo menos uma vez durante o estudo: **IMFINZI** + BCG (faixa: 289 a 335) e BCG (faixa: 284 a 333).

Adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica ressecável – Estudo MATTERHORN

Reações adversas conhecidas por ocorrerem com **IMFINZI** ou quimioterapia FLOT administrados isoladamente podem ocorrer durante o tratamento com esses medicamentos em combinação, mesmo que essas reações não tenham sido relatadas no estudo MATTERHORN. Consulte as bulas locais para quimioterapia FLOT.

Tabela 18. Reações adversas a medicamentos em pacientes com CG/CJGE tratados com IMFINZI em combinação com quimioterapia

	IMFINZI + quimioterapia (n=475)			Placebo + quimioterapia (n=469)		
Reações Adversas	Qualquer grau (%)	Grau 3-4 (%)		Qualquer grau (%)	Grau 3-4 (%)	
Distúrbios do sangue e do sistema linfático						
Neutropenia ^a	Muito Comum	263 (55,4)	193 (40,6)	Muito Comum	283 (60,3)	204 (43,5)
Anaemia	Muito Comum	119 (25,1)	24 (5,1)	Muito Comum	147 (31,3)	24 (5,1)
Leucopenia ^b	Muito Comum	72 (15,2)	31 (6,5)	Muito Comum	92 (19,6)	37 (7,9)
Trombocitopenia ^c	Muito Comum	61 (12,8)	4 (0,8)	Muito Comum	52 (11,1)	5 (1,1)
Neutropenia febril	Comum	17 (3,6)	17 (3,6)	Comum	17 (3,6)	16 (3,4)
Distúrbios cardíacos						
Miocardite	Incomum	1 (0,2)	0	Incomum	1 (0,2)	1 (0,2)
Distúrbios endócrinos						
Hipotireoidismo ^d	Comum	39 (8,2)	1 (0,2)	Comum	9 (1,9)	0
Hipertireoidismo ^e	Comum	22 (4,6)	0	Comum	9 (1,9)	0
Insuficiência adrenal	Comum	7 (1,5)	2 (0,4)	Incomum	1 (0,2)	0

	IMFINZI + quimioterapia (n=475)			Placebo + quimioterapia (n=469)		
Reações Adversas	Qualquer grau (%)		Grau 3-4 (%)	Qualquer grau (%)		Grau 3-4 (%)
Tireoidite ^f	Comum	5 (1,1)	0	Incomum	2 (0,4)	0
Hipopituitarismo/ Hipofisite	Incomum	4 (0,8)	1 (0,2)	NA	0	0
Diabetes Tipo 1	Incomum	4 (0,8)	1 (0,2)	NA	0	0
Distúrbios Oculares						
Uveíte	NA	0	0	Incomum	1 (0,2)	0
Distúrbios gastrointestinais						
Diarreia	Muito Comum	296 (62,3)	30 (6,3)	Muito Comum	270 (57,6)	28 (6,0)
Náusea	Muito Comum	241 (50,7)	12 (2,5)	Muito Comum	237 (50,5)	7 (1,5)
Vômito	Muito Comum	124 (26,1)	9 (1,9)	Muito Comum	120 (25,6)	14 (3,0)
Dor abdominal ^g	Muito Comum	108 (22,7)	9 (1,9)	Muito Comum	117 (24,9)	6 (1,3)
Estomatite ^h	Muito Comum	84 (17,7)	5 (1,1)	Muito Comum	66 (14,1)	2 (0,4)
Constipação	Muito Comum	77 (16,2)	0	Muito Comum	81 (17,3)	4 (0,9)
Colite ⁱ	Comum	16 (3,4)	7 (1,5)	Comum	9 (1,9)	6 (1,3)
Pancreatite ^j	Comum	7 (1,5)	4 (0,8)	Incomum	2 (0,4)	1 (0,2)
Distúrbios gerais e condições do local de administração						
Fadiga ^k	Muito Comum	224 (47,2)	23 (4,8)	Muito Comum	213 (45,4)	24 (5,1)
Pirexia	Muito Comum	95 (20,0)	4 (0,8)	Muito Comum	71 (15,1)	6 (1,3)
Edema periférico ^l	Comum	35 (7,4)	0	Comum	32 (6,8)	0
Distúrbios hepatobiliares						
Aspartato aminotransferase	Comum	44 (9,3)	8 (1,7)	Comum	38 (8,1)	9 (1,9)

	IMFINZI + quimioterapia (n=475)			Placebo + quimioterapia (n=469)		
Reações Adversas	Qualquer grau (%)		Grau 3-4 (%)	Qualquer grau (%)		Grau 3-4 (%)
aumentada ou Alanina aminotransferase aumentada ^m						
Hepatite ^m	Comum	13 (2,7)	8 (1,7)	Comum	9 (1,9)	5 (1,1)
Infecções e infestações						
Pneumonia ^o	Comum	35 (7,4)	13 (2,7)	Comum	33 (7,0)	14 (3,0)
Infecção do trato respiratório superior ^p	Comum	31 (6,5)	1 (0,2)	Comum	30 (6,4)	1 (0,2)
Influenza	Comum	8 (1,7)	0	Incomum	3 (0,6)	0
Candidíase oral	Incomum	4 (0,8)	0	Incomum	4 (0,9)	0
Infecções de tecidos moles dentais e orais ^q	Incomum	4 (0,8)	0	Incomum	5 (1,1)	0
Lesões, intoxicações e complicações processuais						
Reação relacionada à infusão ^r	Comum	34 (7,2)	5 (1,1)	Comum	18 (3,8)	1 (0,2)
Distúrbios do metabolismo e da nutrição						
Diminuição do apetite	Muito Comum	145 (30,5)	15 (3,2)	Muito Comum	141 (30,1)	9 (1,9)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo						
Mialgia	Comum	19 (4,0)	1 (0,2)	Comum	13 (2,8)	0
Miosite	Incomum	1 (0,2)	1 (0,2)	NA	0	0
Artrite Imuno-mediada ^s	Incomum	1 (0,2)	0	Incomum	1 (0,2)	0
Distúrbios do sistema nervoso						
Neuropatia periférica ^t	Muito Comum	195 (41,1)	10 (2,1)	Muito Comum	176 (37,5)	10 (2,1)
Síndrome de Guillain-Barré	Incomum	1 (0,2)	1 (0,2)	NA	0	0
Distúrbios renais e urinários						

	IMFINZI + quimioterapia (n=475)			Placebo + quimioterapia (n=469)		
Reações Adversas	Qualquer grau (%)		Grau 3-4 (%)	Qualquer grau (%)		Grau 3-4 (%)
Creatinina sanguínea aumentada	Comum	5 (1,1)	0	Comum	7 (1,5)	0
Disúria	Comum	8 (1,7)	0	Incomum	4 (0,9)	0
Nefrite ^a	Incomum	4 (0,8)	3 (0,6)	NA	0	0
Distúrbios respiratórios torácicos e mediastinais						
Tosse/ Tosse produtiva	Comum	47 (9,9)	0	Comum	46 (9,8)	0
Pneumonite	Comum	15 (3,2)	1 (0,2)	Comum	5 (1,1)	2 (0,4)
Disfonia	Comum	13 (2,7)	0	Comum	6 (1,3)	0
Doença pulmonar intersticial	Incomum	3 (0,6)	0	Incomum	3 (0,6)	1 (0,2)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo						
Alopecia	Muito Comum	145 (30,5)	0	Muito Comum	149 (31,8)	0
Erupção cutânea ^v	Muito Comum	95 (20,0)	5 (1,1)	Muito Comum	56 (11,9)	0
Prurido	Muito Comum	51 (10,7)	0	Comum	25 (5,3)	0
Dermatite	Comum	9 (1,9)	0	Comum	8 (1,7)	1 (0,2)
Penfigoide ^w	Incomum	1 (0,2)		NA	0	
Suores noturnos	Incomum	2 (0,4)	0	Incomum	3 (0,6)	0

^a Inclui neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos.

^b Inclui leucopenia e diminuição da contagem de leucócitos.

^c Inclui trombocitopenia e diminuição da contagem de plaquetas.

^d Inclui aumento do hormônio estimulante da tireoide no sangue e hipotireoidismo.

^e Inclui diminuição do hormônio estimulante da tireoide no sangue e hipertireoidismo.

^f Inclui tireoidite autoimune e tireoidite.

^g Inclui dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior e dor nos flancos.

^h Inclui estomatite e inflamação da mucosa.

ⁱ Inclui colite, enterite, enterocolite e proctite.

^j Inclui pancreatite, pancreatite necrosante e pancreatite aguda.

^k Inclui fadiga e astenia.

^l Inclui edema periférico e inchaço periférico.

^m Inclui aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento das enzimas hepáticas e aumento das transaminases.

ⁿ Inclui hepatite autoimune, citólise hepática, hepatite, hepatite aguda, hepatotoxicidade e hepatite imunomediada.

^o Inclui pneumonia e pneumonia bacteriana.

^p Inclui nasofaringite, faringite, rinite, sinusite, traqueobronquite e infecção do trato respiratório superior.

^q Inclui gengivite, infecção dentária e abscesso dentário.

^r Inclui reação relacionada à infusão e urticária com início no dia da administração ou 1 dia após a administração.

^s Relatado como poliartrite.

^t Inclui neuropatia periférica, parestesia e neuropatia sensorial periférica.

^u Inclui nefrite, nefrite autoimune e nefrite imunomediada.

^v Inclui eczema, eritema, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papulosa e erupção cutânea pruriginosa.

^w Relatado como dermatite bolhosa.

Tabela 19. Anormalidades laboratoriais que pioraram em relação ao valor basal e ocorreram em $\geq 20\%$ * dos pacientes no estudo MATTERHORN

	IMFINZI + quimioterapia		Quimioterapia	
	Qualquer Grau (%)	Grau [†] 3 ou 4 (%) [‡]	Qualquer grau (%)	Grau [†] 3 ou 4 (%) [‡]
Anormalidade laboratorial				
Aumento da AST	72,5	5,5	69,2	6,4
Aumento da ALT	69,6	7,2	65,2	6,2
Aumento da GGT	57,4	10,2	51,3	6,1
Aumento da lipase	54,9	15,8	54,9	15,1
Aumento da fosfatase alcalina	52,7	3,2	51,2	1,5
Hipocalcemia	45,4	0,8	46,9	2,6
Aumento da amilase	41,7	6,3	38,7	4,5
Hipocalemia	39,2	8,3	39,7	8,3
Hiponatremia	32,8	4,4	32,3	4,7
Hipoalbuminemia	31,0	1,5	31,3	0,2
Hipercalcemia	21,6	0,6	25,6	1,3
Hematologia				
Leucopenia	74,8	14,0	78,8	16,5
Neutropenia	69,9	41,1	74,2	44,4

Anemia	67,8	7,2	73,0	8,4
Linfocitopenia	48,7	12,5	44,9	13,1
Trombocitopenia	46,6	1,1	45,7	1,9

* O limite de frequência é baseado em qualquer alteração de grau em relação ao valor basal.

† Classificado de acordo com o NCI CTCAE versão 5.0.

‡ A incidência de cada teste é baseada no número de pacientes que tiveram tanto o valor basal quanto pelo menos uma medida laboratorial no estudo disponível: **IMFINZI** + quimioterapia (intervalo: 444 a 472) e quimioterapia (intervalo: 443 a 468).

Descrição das reações adversas selecionadas

Os dados abaixo refletem informações de reações adversas significativas para **IMFINZI** como monoterapia no conjunto de dados de segurança combinados entre os tipos de tumor (n = 4642) e para o tratamento STRIDE no agrupamento de CHC (n=462).

Os dados a seguir também são baseados nos 2280 pacientes que receberam **IMFINZI** 20mg/kg a cada 4 semanas em combinação com tremelimumabe 1mg/kg ou **IMFINZI** 1500 mg em combinação com tremelimumabe 75 mg a cada 4 semanas. Os detalhes das reações adversas significativas para **IMFINZI** quando administrado em combinação com tremelimumabe e quimioterapia à base de platina são apresentados quando observadas diferenças clinicamente relevantes em comparação com **IMFINZI** em combinação com tremelimumabe.

Esses dados também refletem o banco de dados de segurança combinado de **IMFINZI** em associação com tremelimumabe 300 mg de 462 pacientes com CHC (o conjunto de CHC). Nestes dois estudos, **IMFINZI** foi administrado numa dose de 1500 mg em combinação com 300 mg de tremelimumabe a cada 4 semanas.

As diretrizes de gerenciamento para essas reações adversas estão descritas nas seções 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Pneumonite imunomediada

Nos pacientes que receberam **IMFINZI** em monoterapia, ocorreu pneumonite imunomediada em 147 (3,2%) pacientes, incluindo grau 3 em 37 (0,8%), grau 4 em 2 (<0,1%) e grau 5 em 10 (0,2%) pacientes. O tempo médio de início foi de 56 dias (intervalo: 1-1308 dias). Todos os 147 pacientes receberam corticosteroides sistêmicos, 114 dos 147 pacientes receberam altas doses de corticosteroide (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia), 3 pacientes também receberam infliximabe e 1 paciente também recebeu ciclosporina. **IMFINZI** foi descontinuado em 60 pacientes. A resolução ocorreu em 85 pacientes. A pneumonite imunomediada ocorreu com mais frequência nos pacientes do Estudo PACIFIC que concluíram o tratamento com quimiorradiação simultânea

dentro de 1 a 42 dias antes do início do estudo (9,9%), em comparação com os outros pacientes no banco de dados combinado de segurança (1,8%).

No Estudo PACIFIC, em pacientes com CPNPC localmente avançado irressecável (n= 475 no braço **IMFINZI** e n= 234 no braço placebo) que completaram o tratamento com quimiorradiação concomitante dentro de 1 a 42 dias antes do início do tratamento do estudo, ocorreu pneumonite imunomediada em 51 (9,9%) pacientes do grupo tratado com **IMFINZI** e em 14 (6,0%) pacientes no grupo placebo, incluindo Grau 3 em 9 (1,9%) pacientes com **IMFINZI** *versus* 6 (2,6%) pacientes com placebo e Grau 5 em 4 (0,8%) pacientes com **IMFINZI** *versus* 3 (1,3%) pacientes com placebo. O tempo médio de início no grupo tratado com **IMFINZI** foi 46 dias (intervalo de 2-342 dias) *versus* 57 dias (intervalo de 26-253 dias) no grupo placebo. No grupo tratado com **IMFINZI**, 30 pacientes receberam tratamento de alta dose de corticosteroide (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia) e 2 pacientes também receberam infliximabe. No grupo placebo, 12 pacientes receberam tratamento de alta dose de corticosteroide (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia) e um paciente também recebeu ciclofosfamida e tacrolimo. A resolução ocorreu em 29 pacientes do grupo tratado com **IMFINZI** *versus* 6 do placebo.

No estudo ADRIATIC em pacientes com CPPC-EL (n= 262 no braço **IMFINZI** e n= 265 no braço placebo), que completaram o tratamento com quimiorradiação dentro de 1 a 42 dias antes do início do tratamento do estudo, pneumonite imunomediada ocorreu em 31 (11,8%) pacientes no grupo tratado com **IMFINZI** e 8 (3%) pacientes no grupo placebo, incluindo Grau 3 em 5 (1,9%) pacientes que receberam **IMFINZI** *versus* 1 (0,4%) paciente no grupo placebo, e Grau 5 em 1 (0,4%) paciente tratado com **IMFINZI**. O tempo médio de início no grupo tratado com **IMFINZI** foi 55 dias (intervalo de 1-375 dias) *versus* 65,5 dias (intervalo de 24-124 dias) no grupo placebo. No grupo tratado com **IMFINZI**, 25 pacientes receberam tratamento de alta dose de corticosteroide (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia) e 1 paciente também recebeu infliximabe. No grupo placebo, 7 pacientes receberam tratamento de alta dose de corticosteroide (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). A resolução ocorreu em 18 pacientes no grupo tratado com **IMFINZI** *versus* 3 no grupo placebo.

Nos dados combinados de segurança com **IMFINZI** em associação com tremelimumabe (n= 2280), pneumonite imunomediada ocorreu em 86 (3,8%) pacientes, incluindo de Grau 3 em 30 dias (1,3%) pacientes, de Grau 4 em 1 (<0,1%) paciente e de Grau 5 (Fatal) em 7 (0,3%) pacientes. O tempo médio para o início foi 57 dias (intervalo: 8-912 dias). Todos os pacientes receberam corticosteroides sistêmicos e 79 dos 86 pacientes receberam tratamento de alta dose de corticosteroide (ao menos prednisoma 40 mg ou equivalente por dia). Sete pacientes também receberam outros imunossupressores. O tratamento foi descontinuado em 39 pacientes. Ocorreu resolução em 51 pacientes.

Em pacientes recebendo STRIDE, pneumonite imunomediada ocorreu em 6 (1,3%) pacientes, incluindo Grau 3 em 1 (0,2%) paciente e Grau 5 (fatal) em 1 (0,2%) paciente. O tempo médio de início foi de 29 dias (intervalo: 5-774 dias). Seis pacientes receberam corticosteroides sistêmicos e 5 dos 6 pacientes receberam tratamento com altas doses de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Um paciente também recebeu outros imunossupressores. O tratamento foi descontinuado em 2 pacientes. A resolução ocorreu em 3 pacientes.

Hepatite imunomediada

Em pacientes recebendo **IMFINZI** em monoterapia, hepatite imunomediada ocorreu em 120 (2,6%) pacientes, incluindo Grau 3 em 70 (1,5%) pacientes, Grau 4 em 9 (0,2%) e Grau 5 em 6 (0,1%) pacientes. O tempo médio para início foi 36 dias (intervalo entre 1-644 dias). Todos os 120 pacientes receberam corticosteroides sistêmicos, 94 dos 120 pacientes receberam tratamento de alta dose de corticosteroide (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Nove pacientes também foram tratados com micofenolato. **IMFINZI** foi descontinuado em 30 pacientes. Ocorreu resolução em 56 pacientes.

Nos dados combinados de segurança com **IMFINZI** em associação com tremelimumabe (n= 2280), hepatite imunomediada ocorreu em 80 (3,5%) pacientes, incluindo de Grau 3 em 48 (2,1%) pacientes, de Grau 4 em 8 (0,4%) pacientes e de Grau 5 (fatal) em 2 (< 0,1%) pacientes. O tempo médio para o início foi 36 dias (intervalo: 1-533 dias). Todos os pacientes receberam corticosteroides sistêmicos e 68 dos 80 pacientes receberam tratamento de corticosteroide de alta dose (ao menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Oito pacientes também receberam imunossupressores. O tratamento foi descontinuado em 27 pacientes. Ocorreu resolução de 47 pacientes.

Em pacientes recebendo STRIDE, hepatite imunomediada ocorreu em 34 (7,4%) pacientes, incluindo grau 3 em 20 (4,3%) pacientes, grau 4 em 1 (0,2%) paciente e grau 5 (fatal) em 3 (0,6%) pacientes. O tempo médio para início foi de 29 dias (intervalo: 13-313 dias). Todos os pacientes receberam corticosteroides sistêmicos e 32 dos 34 pacientes receberam tratamento com altas doses de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Nove pacientes também receberam outros imunossupressores. O tratamento foi interrompido em 10 pacientes. A resolução ocorreu em 13 pacientes.

Colite imunomediada

Em pacientes recebendo **IMFINZI** monoterapia, colite imunomediada ou diarreia ocorreu em 78 (1,7%) pacientes, incluindo Grau 3 em 14 (0,3%) pacientes, Grau 4 em 2 (< 0,1%) pacientes e Grau 5 em 1 (< 0,1%)

paciente. O tempo médio para início foi 73 dias (intervalo de 1-920 dias). Todos os 78 pacientes receberam corticosteroides sistêmicos, 54 dos 78 pacientes receberam tratamento com alta dose de corticosteroide (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Três pacientes também foram tratados com infliximabe e dois pacientes também foram tratados com micofenolato. **IMFINZI** foi descontinuado em 14 pacientes. Ocorreu resolução em 53 pacientes.

Nos dados combinados de segurança com **IMFINZI** em associação com tremelimumabe (n= 2280), colite imunomediada ou diarreia ocorreu em 167 (7,3%) pacientes, incluindo de Grau 3 em 76 (3,3%) pacientes e de Grau 4 em 3 (0,1%) pacientes. O tempo médio para início foi de 57 dias (intervalo: 3-906 dias). Todos os pacientes receberam corticosteroides e 151 de 167 pacientes receberam tratamento de alta dose de corticosteroide (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Vinte e dois pacientes também receberam outros imunossupressores. O tratamento foi descontinuado em 54 pacientes. Ocorreu resolução em 141 pacientes.

Perfuração intestinal e perfuração do intestino grosso foram reportados incomumente em pacientes recebendo **IMFINZI** em combinação com tremelimumabe.

Em pacientes recebendo STRIDE, colite imunomediada ou diarreia ocorreu em 31 (6,7%) pacientes, incluindo Grau 3 em 17 (3,7%) pacientes. O tempo médio de início foi de 23 dias (intervalo: 2-479 dias). Todos os pacientes receberam corticosteroides sistêmicos e 28 dos 31 pacientes receberam tratamento com altas doses de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Quatro pacientes também receberam outros imunossupressores. O tratamento foi interrompido em 5 pacientes. A resolução ocorreu em 29 pacientes. Não foi observada perfuração intestinal em pacientes que receberam STRIDE.

Endocrinopatias imunomediadas

Hipotireoidismo imunomediado

Em pacientes recebendo **IMFINZI** em monoterapia, hipotireoidismo imunomediado ocorreu em 384 (8,3%) pacientes, incluindo Grau 3 em 7 (0,2%) pacientes. O tempo médio de início foi 90,5 dias (intervalo 1-951 dias). Dos 384 pacientes, 379 receberam terapia de reposição hormonal, 19 receberam corticosteroides sistêmicos, 7 dos 19 pacientes receberam altas doses de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia) para hipotireoidismo imunomediado, seguido de reposição hormonal. Um paciente descontinuou **IMFINZI** devido ao hipotireoidismo imunomediado. O hipotireoidismo imunomediado foi precedido por hipertireoidismo imunomediado em 31 pacientes ou tireoidite imunomediada em 5 pacientes. Ocorreu resolução em 79 pacientes.

Na base de dados de segurança combinada com **IMFINZI** em associação com tremelimumabe (n=2280), ocorreu hipotireoidismo imunomediado em 209 (9,2%) pacientes, incluindo Grau 3 em 6 (0,3%) pacientes. O tempo médio

para início foi de 85 dias (intervalo: 1 - 624 dias). Treze pacientes receberam corticosteroides sistêmicos e 8 dos 13 receberam tratamento com altas doses de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). O tratamento foi interrompido em 3 pacientes. A resolução ocorreu em 52 pacientes. O hipotireoidismo imunomediado foi precedido por hipertireoidismo imunomediado em 25 pacientes ou tireoidite imunomediada em 2 pacientes.

Em pacientes recebendo STRIDE, hipotireoidismo imunomediado ocorreu em 46 (10,0%) pacientes. O tempo médio de início foi de 85 dias (intervalo: 26-763 dias). Um paciente recebeu tratamento com altas doses de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Todos os pacientes necessitaram de outra terapia (tiamazol, carbimazol, propiltiouracil, perclorato, bloqueador dos canais de cálcio ou betabloqueador). A resolução ocorreu em 6 pacientes. O hipotireoidismo imunomediado foi precedido por hipertireoidismo imunomediado em 4 pacientes.

Hipertireoidismo imunomediado

Em pacientes recebendo **IMFINZI** em monoterapia, ocorreu hipertireoidismo imunomediado em 77 (1,7%) pacientes, mas não houve casos de Graus 3 e 4. O tempo médio de início foi de 43 dias (intervalo de 1-253 dias). Setenta e dois dos 77 pacientes receberam terapia médica (tiamazol, carbimazol, propiltiouracila ou betabloqueador), 15 pacientes receberam corticosteroides sistêmicos e 8 dos 15 pacientes receberam tratamento com alta dose de corticosteroide sistêmico (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Um paciente descontinuou o uso de **IMFINZI** devido a hipertireoidismo imunomediado. Ocorreu resolução em 61 pacientes.

Na base de dados de segurança combinada com **IMFINZI** em associação com tremelimumabe (n=2280), ocorreu hipertireoidismo imunomediado em 62 (2,7%) pacientes, incluindo Grau 3 em 5 (0,2%) pacientes. O tempo médio para início foi de 33 dias (intervalo: 4-176 dias). Dezoito pacientes receberam corticosteroides sistêmicos e 11 dos 18 pacientes receberam tratamento com altas doses de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Cinquenta e três pacientes necessitaram de outra terapia (tiamazol, carbimazol, propiltiouracil, perclorato, bloqueador dos canais de cálcio ou betabloqueador). Um paciente interrompeu o tratamento devido ao hipertireoidismo. A resolução ocorreu em 47 pacientes.

Em pacientes recebendo STRIDE, hipertireoidismo imunomediado ocorreu em 21 (4,5%) pacientes, incluindo grau 3 em 1 (0,2%) paciente. O tempo médio de início foi de 30 dias (intervalo: 13-60 dias). Quatro pacientes receberam corticosteroides sistêmicos e todos os quatro pacientes receberam tratamento com altas doses de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Vinte pacientes necessitaram de outra

terapia (tiamazol, carbimazol, propiltiouracil, perclorato, bloqueador dos canais de cálcio ou betabloqueador). Um paciente interrompeu o tratamento devido ao hipertireoidismo. A resolução ocorreu em 17 pacientes.

Tireoidite imunomediada

Em pacientes recebendo **IMFINZI** em monoterapia, a tireoidite imunomediada ocorreu em 21 (0,5%) pacientes, incluindo Grau 3 em 2 (<0,1%) pacientes. O tempo médio de início foi de 57 dias (intervalo: 14-217 dias). Dos 21 pacientes, 18 receberam terapia de reposição hormonal, 6 receberam corticosteroides sistêmicos, 3 dos 6 pacientes receberam altas doses de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Um paciente interrompeu **IMFINZI** devido a tireoidite imunomediada. Ocorreu resolução em 8 pacientes.

Na base de dados de segurança combinada com **IMFINZI** em associação com tremelimumabe (n=2280), ocorreu tireoidite imunomediada em 15 (0,7%) pacientes, incluindo Grau 3 em 1 (< 0,1%) paciente. O tempo médio para início foi de 57 dias (intervalo: 22-141 dias). Cinco pacientes receberam corticosteroides sistêmicos e 2 dos 5 pacientes receberam tratamento com altas doses de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Treze pacientes necessitaram de outra terapia, incluindo terapia de reposição hormonal, tiamazol, carbimazol, propiltiouracil, perclorato, bloqueador dos canais de cálcio ou betabloqueador. Nenhum paciente interrompeu o tratamento devido a tireoidite imunomediada. A resolução ocorreu em 5 pacientes.

Em pacientes recebendo STRIDE, tireoidite imunomediada ocorreu em 6 (1,3%) pacientes. O tempo médio de início foi de 56 dias (intervalo: 7-84 dias). Dois pacientes receberam corticosteroides sistêmicos e 1 dos 2 pacientes recebeu tratamento com altas doses de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Todos os pacientes necessitaram de outra terapia, incluindo terapia de reposição hormonal, tiamazol, carbimazol, propiltiouracil, perclorato, bloqueador dos canais de cálcio ou betabloqueador. A resolução ocorreu em 2 pacientes.

Insuficiência adrenal imunomediada

Em pacientes recebendo **IMFINZI** em monoterapia, insuficiência adrenal imunomediada ocorreu em 24 (0,5%) pacientes, incluindo Grau 3 em 8 (0,2%) pacientes. O tempo médio para início foi 157,5 dias (intervalo: 20-547 dias). Todos os 24 pacientes receberam corticosteroides sistêmicos; 8 dos 24 pacientes receberam tratamento de alta dose de corticosteroide (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Um paciente descontinuou o uso de **IMFINZI** devido insuficiência adrenal imunomediada. Ocorreu resolução em 6 pacientes.

Na base de dados de segurança combinada com **IMFINZI** em associação com tremelimumabe (n=2280), ocorreu insuficiência adrenal imunomediada em 33 (1,4%) pacientes, incluindo Grau 3 em 16 (0,7%) pacientes e Grau 4

em 1 (<0,1%) paciente. O tempo médio para início foi de 105 dias (intervalo: 20-428 dias). Trinta e dois pacientes receberam corticosteroides sistêmicos e 11 dos 32 pacientes receberam tratamento com altas doses de corticosteróides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). O tratamento foi interrompido em um paciente. A resolução ocorreu em 11 pacientes.

Em pacientes recebendo STRIDE, ocorreu insuficiência adrenal imunomediada em 6 (1,3%) pacientes, incluindo Grau 3 em 1 (0,2%) paciente. O tempo médio de início foi de 64 dias (intervalo: 43-504 dias). Todos os pacientes receberam corticosteroides sistêmicos e 1 dos 6 pacientes recebeu tratamento com altas doses de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). A resolução ocorreu em 2 pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1 imunomediada

Em pacientes que receberam **IMFINZI** em monoterapia, diabetes mellitus tipo 1 imunomediada ocorreu em 5 (0,1%) pacientes, incluindo Grau 3 em 3 (0,1%) e Grau 4 em 1 (<0,1%). O tempo mediano de início foi de 43 dias (intervalo: 29-631 dias). Todos os cinco pacientes necessitaram de terapia de insulina. Um paciente descontinuou **IMFINZI** devido a diabetes mellitus tipo 1 imunomediada. Ocorreu resolução em 2 pacientes.

Na base de dados de segurança combinada com **IMFINZI** em associação com tremelimumabe (n=2280), ocorreu diabetes tipo 1 imunomediada em 6 (0,3%) pacientes, incluindo Grau 3 em 1 (<0,1%) paciente e Grau 4 em 2 (<0,1%) pacientes. O tempo médio para início foi de 58 dias (intervalo: 7-220 dias). Todos os pacientes necessitaram de insulina. O tratamento foi interrompido em 1 paciente. A resolução ocorreu em 1 paciente.

Não foi observado diabetes mellitus tipo 1 imunomediado em pacientes recebendo STRIDE.

Hipofisite/hipopituitarismo imunomediado

Em pacientes recebendo **IMFINZI** em monoterapia, hipofisite/hipopituitarismo imunomediado ocorreu em 6 (0,1%) pacientes, incluindo Grau 3 em 5 (0,1%) pacientes. O tempo mediano de início dos eventos foi de 85 dias (intervalo: 44-225 dias). Todos os 6 pacientes receberam corticosteroides sistêmicos, 3 dos 6 pacientes receberam tratamento com alta dose de corticosteroide (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia) e 3 pacientes descontinuaram o uso de **IMFINZI** devido a hipofisite/hipopituitarismo imunomediado. Ocorreu resolução em 1 paciente.

Na base de dados de segurança combinada com **IMFINZI** em associação com tremelimumabe (n=2280), ocorreu hipofisite/hipopituitarismo imunomediado em 16 (0,7%) pacientes, incluindo Grau 3 em 8 (0,4%) pacientes. O tempo médio para início dos acontecimentos foi de 123 dias (intervalo: 63-388 dias). Todos os pacientes

receberam corticosteroides sistêmicos e 8 dos 16 pacientes receberam tratamento com altas doses de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Quatro pacientes também necessitaram de terapia endócrina. O tratamento foi interrompido em 2 pacientes. A resolução ocorreu em 7 pacientes.

Em pacientes recebendo STRIDE, ocorreu hipofisite/hipopituitarismo imunomediado em 5 (1,1%) pacientes. O tempo médio para o início dos eventos foi de 149 dias (intervalo: 27-242 dias). Quatro pacientes receberam corticosteroides sistêmicos e 1 dos 4 pacientes recebeu tratamento com altas doses de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Três pacientes também necessitaram de terapia endócrina. A resolução ocorreu em 2 pacientes.

Nefrite imunomediada

Em pacientes recebendo **IMFINZI** em monoterapia, nefrite imunomediada ocorreu em 17 (0,4%) pacientes, incluindo Grau 3 em 4 (0,1%) pacientes e Grau 4 em 1 (<0,1%) paciente. O tempo médio para o início foi de 84 dias (intervalo: 4-393 dias). Todos os 17 pacientes receberam corticosteroides sistêmicos, 12 dos 17 pacientes receberam tratamento com altas doses de corticosteroide (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia) e um paciente também recebeu micofenolato. **IMFINZI** foi descontinuado em 7 pacientes. Resolução ocorreu em 8 pacientes.

Na base de dados de segurança combinada com **IMFINZI** em associação com tremelimumabe (n=2280), ocorreu nefrite imunomediada em 9 (0,4%) pacientes, incluindo Grau 3 em 1 (< 0,1%) paciente. O tempo médio para início foi de 79 dias (intervalo: 39-183 dias). Todos os pacientes receberam corticosteroides sistêmicos e 7 pacientes receberam tratamento com altas doses de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). O tratamento foi interrompido em 3 pacientes. A resolução ocorreu em 5 pacientes

Em pacientes recebendo STRIDE, nefrite imunomediada ocorreu em 4 (0,9%) pacientes, incluindo Grau 3 em 2 (0,4%) pacientes. O tempo médio para início foi de 53 dias (intervalo: 26-242 dias). Todos os pacientes receberam corticosteroides sistêmicos e 3 dos 4 receberam tratamento com altas doses de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). O tratamento foi descontinuado em 2 pacientes. A resolução ocorreu em 3 pacientes.

Erupção cutânea imunomediada

Nos pacientes que receberam **IMFINZI** em monoterapia, ocorreram erupções cutâneas ou dermatites imunomediadas (incluindo penfigoide) em 74 (1,6%) pacientes, incluindo Grau 3 em 20 (0,4%) pacientes. O tempo médio de início foi de 56 dias (intervalo: 4-600 dias). Todos os 74 pacientes receberam corticosteroides

sistêmicos, 37 dos 74 pacientes foram tratados com corticosteroide em altas doses (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). **IMFINZI** foi descontinuado em 5 pacientes. Resolução ocorreu em 46 pacientes.

Na base de dados de segurança combinada com **IMFINZI** em associação com tremelimumabe (n=2280), ocorreu erupção cutânea imunomediada ou dermatite (incluindo penfigoide) em 112 (4,9%) pacientes, incluindo Grau 3 em 17 (0,7%) pacientes. O tempo médio para início foi de 35 dias (intervalo: 1-778 dias). Todos os pacientes receberam corticosteroides sistêmicos, e 59 dos 112 pacientes receberam tratamento de alta dose de corticosteroide (ao menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). O tratamento foi descontinuado em 10 pacientes. A resolução ocorreu em 65 pacientes.

Em pacientes que receberam STRIDE, erupção cutânea ou dermatite imunomediada (incluindo penfigoide) ocorreu em 26 (5,6%) pacientes, incluindo Grau 3 em 9 (1,9%) pacientes e Grau 4 em 1 (0,2%) paciente. O tempo médio de início foi de 25 dias (intervalo: 2-933 dias). Todos os pacientes receberam corticosteroides sistêmicos e 14 dos 26 pacientes receberam tratamento com altas doses de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Um paciente recebeu outros imunossupressores. O tratamento foi descontinuado em 3 pacientes. A resolução ocorreu em 19 pacientes.

Reações relacionadas com infusão

Em pacientes recebendo **IMFINZI** em monoterapia, reações relacionadas com infusão ocorreram em 70 (1,5%) pacientes, incluindo Grau 3 em 6 (0,1%) pacientes. Não houve eventos de Grau 4 ou 5.

Na base de dados de segurança combinada de **IMFINZI** em associação com tremelimumabe (n=2280), ocorreram reações relacionadas com infusão em 45 (2,0%) pacientes, incluindo Grau 3 em 2 (< 0,1%) pacientes. Não houve eventos de Grau 4 ou 5.

Reações relacionadas à infusão ocorreram em 7 (1,5%) pacientes recebendo STRIDE.

Anormalidades laboratoriais

Em pacientes tratados com **IMFINZI** em monoterapia, a proporção de pacientes que apresentaram uma mudança no valor basal para uma anormalidade laboratorial de Grau 3 ou 4 foi a seguinte: 2,4% para alanina aminotransferase aumentada, 3,6% aspartato aminotransferase aumentado, 0,5% para creatinina sanguínea aumentada, 5,7% para amilase aumentada e 5,6% para lipase aumentada. A proporção de pacientes que

apresentaram uma mudança de TSH desde o valor basal $\leq$ LSN para qualquer grau $>$ LSN foi de 18,8% e uma mudança de TSH desde o valor basal que foi $\geq$ LIN para qualquer grau $<$ LIN foi de 18,1%.

Em pacientes tratados com **IMFINZI** em combinação com quimioterapia, a proporção de pacientes que apresentaram uma mudança na linha de base para uma anormalidade laboratorial de Grau 3 ou 4 foi a seguinte: 6,4% para alanina aminotransferase aumentada, 6,5% para aspartato aminotransferase aumentado, 4,2% para creatinina sanguínea aumentada, 6,4% para amilase aumentada e 11,7% para lipase aumentada. A proporção de pacientes que apresentaram uma mudança de TSH desde o valor basal $\leq$ LSN para qualquer grau $>$ LSN foi de 20,3% e uma mudança de TSH desde o valor basal que foi $\geq$ LIN para qualquer grau $<$ LIN foi de 24,1%.

Em pacientes tratados com **IMFINZI** em combinação com tremelimumabe e quimioterapia à base de platina, a proporção de pacientes que apresentaram uma mudança na linha de base para uma anormalidade laboratorial de Grau 3 ou 4 foi a seguinte: 6,2% para alanina aminotransferase aumentada, 5,2% para aspartato aminotransferase aumentado, 4,0% para creatinina sanguínea aumentada, 9,4% para amilase aumentada e 13,6% para lipase aumentada. A proporção de pacientes que apresentaram uma mudança de TSH em relação ao valor basal que foi $\leq$ LSN para $>$ LSN foi de 24,8% e uma mudança de TSH em relação ao valor basal que foi $\geq$ LIN para $<$ LIN foi de 32,9%.

Em pacientes tratados com **IMFINZI** em combinação com tremelimumabe, a proporção de pacientes que apresentaram uma mudança na linha de base para uma anormalidade laboratorial de Grau 3 ou 4 foi a seguinte: 5,1% para alanina aminotransferase aumentada, 5,8% para aspartato aminotransferase, 1,0% para creatinina sanguínea aumentada, 5,9% para amilase aumentada e 11,3% para lipase aumentada. A proporção de pacientes que apresentaram uma mudança de TSH em relação ao valor basal que foi $\leq$ LSN para $>$ LSN foi de 4,2% e uma mudança de TSH em relação ao valor basal que foi $\geq$ LIN para $<$ LIN foi de 17,2%.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há tratamento específico em caso de superdose de durvalumabe, e os sintomas da superdose não estão estabelecidos. Em caso de uma superdose, os médicos devem seguir as medidas gerais de suporte e devem tratar sintomaticamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1618.0266

Importado e Registrado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 – Cotia – SP – CEP 06707-000

CNPJ: 60.318.797/0001-00

Produzido por: Catalent Indiana, LLC – Bloomington – Estados Unidos da América

ou

Produzido por: AstraZeneca AB (Gärtunavägen) – Södertälje – Suécia

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

IMF067

Este texto de bula foi aprovado pela ANVISA em 04/05/2026.



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/05/2018	0377514/18-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/02/2017	0334139/17-5	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	26/12/2018	Bula Inicial	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
			11/05/2018	0377514/18-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/05/2018	Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Advertências e Precauções Reações Adversas Dizeres Legais	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/07/2018	0561954/18-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/08/2017	1859539/17-1	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	02/07/2018	Indicações Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Advertências e Precauções Posologia e Modo de usar Reações Adversas	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
04/09/2018	0866362/18-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/09/2018	0866362/18-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/09/2018	Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Advertências e Precauções Posologia e Modo de usar	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/12/2018	1155175/18-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/12/2018	1155175/18-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/12/2018	Dizeres Legais	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
10/10/2019	2420151/19-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/12/2018	1201096/18-1	11343 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de texto de bula relacionada a dados clínicos	25/09/2019	Resultados de Eficácia	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
			10/10/2019	2420151/19-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2019	Advertências e Precauções Posologia e Modo de usar Reações Adversas	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/12/2019	3425569/19-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/12/2019	3425569/19-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/12/2019	Características Farmacológicas Advertências e Precauções Interações Medicamentosas Posologia e Modo de Usar Reações Adversas	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
14/01/2020	0089273/20-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/01/2020	0089273/20-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/01/2020	Reações Adversas	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
19/02/2020	0515472/20-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/07/2019	0640218/19-6	1513 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração dos cuidados de conservação	27/01/2020	Cuidados de Armazenamento	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/06/2020	1924715200	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/06/2020	1924715200	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/06/2020	Dizeres Legais	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
08/10/2020	3465340206	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/10/2019	2514001/19-9	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	08/09/2020	Indicações Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Interações Medicamentosas Reações Adversas	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
			15/10/2019	2514002/19-7	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	08/09/2020	Posologia e Modo de usar	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
			20/12/2019	3546536/19-1	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	08/09/2020	Advertências e Precauções Posologia e Modo de usar Reações Adversas	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
			07/10/2020	3447474/20-9	1688 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Secundária	07/10/2020	Dizeres Legais	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
23/11/2020	4133505/20-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/11/2020	4133505/20-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/11/2020	Resultados de Eficácia	VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/09/2021	3582889/21-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/09/2021	3582889/21-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/09/2021	Resultados de Eficácia Advertências e Precauções Posologia e Modo de usar Reações Adversas	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
07/01/2022	0092855/22-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/01/2022	0092855/22-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/01/2022	Posologia e Modo de usar Reações Adversas	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
04/04/2022	1524122/22-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/11/2020	3845595/20-1	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	14/03/2022	Resultados de Eficácia Posologia e Modo de usar	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
28/07/2022	4470278/22-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2022	4470278/22-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2022	Posologia e Modo de usar	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
13/10/2022	4816465/22-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/10/2022	4816465/22-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/10/2022	Posologia e Modo de usar Dizeres Legais	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/10/2022	4852576/22-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2022	1417238/22-1	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	17/10/2022	Indicações Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Posologia e Modo de Usar Reações Adversas	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
10/05/2023	0468465/23-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/10/2022	4815439/22-3	11968 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77b. Exclusão de indicação terapêutica	10/04/2023	Indicações Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Advertências e Precauções Posologia e Modo de Usar Reações Adversas	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/06/2023	0558767/23-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/04/2022	2548296/22-3	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	29/05/2023	Indicações Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Advertências e Precauções Interações Medicamentosas Posologia e Modo de Usar Reações Adversas	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
19/07/2023	0748795/23-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/07/2023	0748795/23-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/2012	19/07/2023	Resultados de Eficácia Posologia e Modo de usar Reações adversas	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/11/2023	1277249/23-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/09/2022	4753621/22-7	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	13/11/2023	Indicações Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Advertências e Precauções Interações Medicamentosas Posologia e Modo de Usar Reações Adversas	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
04/12/2023	1372079/23-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/03/2023	0298005/23-3	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	27/11/2023	Resultados de Eficácia Advertências e Precauções Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
			04/12/2023	1372079/23-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/12/2023	Posologia e Modo de Usar Reações Adversas		

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/01/2024	0055429/24-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/01/2024	0055429/24-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	16/01/2024	Resultados de Eficácia	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
28/03/2024	0392138/24-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/11/2023	1228380/23-1	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	25/03/2024	Indicações Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Advertências e Precauções Interações Medicamentosas Posologia e Modo de Usar Reações Adversas	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
19/06/2024	0834986/24-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/09/2023	1009228/23-5	11930 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Maior	20/05/2024	Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Reações Adversas Dizeres Legais	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/12/2024	1671619/24-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2024	0879523/24-1	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	02/12/2024	Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Advertências e Precauções Posologia e Modo de Usar Reações Adversas	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
10/01/2025	0040302/25-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/01/2025	0040302/25-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/01/2025	Indicações Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Advertências e Precauções Interações medicamentosas Posologia e Modo de Usar Reações Adversas	VP/VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
		10456 - PRODUTO			10456 - PRODUTO		Advertências e		Solução injetável para

07/02/2025	0172083257	BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/02/2025	0172083/25-7	BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/02/2025	Precauções Dizeres Legais	VP/ VPS	infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
18/03/2025	0362810/25-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/10/2024	1405661/24-5	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	17/03/2025	Indicações Resultados de eficácia Características Farmacológicas Posologia e modo de usar Reações adversas	VP/ VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
05/06/2025	0763913/25-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/06/2025	0763913/25-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/06/2025	Dizeres Legais	VP / VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
02/09/2025	1169648/25-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/07/2023	0768537/23-8	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	01/09/2025	Indicações Resultados de Eficácia Advertências e Precauções Posologia e Modo de Usar Reações Adversas	VP / VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
05/12/2025	1569818/25-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/12/2025	1569818/25-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/12/2025	Reações Adversas	VP / VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL

12/12/2025	1593890/25-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/2025	1593890/25-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/2025	Resultados de Eficácia	VP / VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
23/02/2026	0175116/26-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/06/2025	0753213250	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	23/02/2026	Indicações Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Interações Medicamentosas Posologia e Modo de Usar Reações Adversas	VP / VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL
-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/08/2025	1027263/25-1	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	04/05/2026	Indicações Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Interações Medicamentosas Posologia e Modo de Usar Reações Adversas	VP / VPS	Solução injetável para infusão intravenosa 500 mg/10 mL e 120 mg/2,4 mL

IMFINZI[®]
(durvalumabe)

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Solução injetável para infusão intravenosa

50 mg/mL

Informações adicionais da Bula para o
Profissional de Saúde
(disponível apenas eletronicamente)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Este documento contém informações adicionais referentes à seção “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA” presentes na bula do medicamento para o profissional de saúde.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica

A posologia de **IMFINZI** de 10 mg/kg a cada 2 semanas, 1120 mg a cada 3 semanas ou 1500 mg a cada 4 semanas foi avaliada em estudos clínicos em CPNPC, CPPC-EE, câncer de endométrio e CBMI. Com base na modelagem e simulação da exposição, relações de exposição-segurança e comparações de dados de exposição-eficácia, não se antecipou diferenças clinicamente significativas na eficácia e segurança entre as posologias de **IMFINZI** de 10 mg/kg a cada 2 semanas, 1120 mg a cada 3 semanas ou e 1500 mg a cada 4 semanas, conforme indicado.

Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) ressecável

Estudo AEGEAN

AEGEAN foi um estudo de Fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico, desenhado para avaliar a eficácia de **IMFINZI** em combinação com quimioterapia à base de platina como tratamento neoadjuvante, seguida da continuação de **IMFINZI** em monoterapia após a cirurgia, em pacientes com CPNPC ressecável.

AEGEAN não foi desenhado para isolar o efeito do **IMFINZI** em cada fase (neoadjuvante ou adjuvante) do tratamento.

Os seguintes critérios de seleção definem pacientes com alto risco de recidiva que estão incluídos na indicação terapêutica e refletem a população de pacientes com Estadiamento IIA até alguns casos selecionados de Estágio IIIB, conforme o sistema de estadiamento AJCC/UICC, 8ª edição:

- qualquer paciente com tumor de tamanho ≥ 4 cm;

- qualquer paciente com doença N1 ou N2 (independentemente do tamanho do tumor primário), incluindo doença N2 em múltiplos níveis;
- pacientes com múltiplos nódulos tumorais no mesmo lobo ou tumores que envolvem o brônquio principal, ou tumores que invadem a pleura visceral, parede torácica (incluindo pleura parietal e tumores de sulco superior), nervo frênico ou pericárdio parietal; ou tumores associados a atelectasia ou pneumonia obstrutiva que se estende até a região hilar ou envolve parte ou todo o pulmão.

O estudo incluiu pacientes previamente não tratados com CPNPC escamoso ou não escamoso documentado, sem exposição prévia a terapia mediada por imunidade, com status de performance da OMS/ECOG de 0 ou 1 e pelo menos uma lesão-alvo conforme RECIST 1.1. Antes da randomização, os pacientes tiveram o status de expressão tumoral de PD-L1 confirmado pelo teste VENTANA PD-L1 (SP263).

O estudo excluiu pacientes com doença autoimune ativa ou já documentada anteriormente, ou uso de medicação imunossupressora nos 14 dias anteriores à primeira dose de durvalumabe. A população do estudo utilizada para análise de eficácia (intenção de tratamento modificada [mITT]) excluiu pacientes com mutações conhecidas de EGFR ou rearranjos de ALK. Após uma emenda ao protocolo, passou a ser obrigatório teste local para ALK (exceto em histologia escamosa) e teste central para EGFR. Foram randomizados e tratados no estudo 51 pacientes com mutações de EGFR e 11 pacientes com rearranjos de ALK; no entanto, esses pacientes não foram incluídos na análise de eficácia mITT e não é possível tirar conclusões robustas em relação a pacientes com mutações de EGFR ou rearranjos de ALK.

A randomização foi estratificada pelo estágio da doença (Estágio II vs. Estágio III) e pelo status de expressão de PD-L1 (TC < 1% vs. TC ≥ 1%).

A radioterapia pós-operatória (PORT) foi permitida para pacientes para os quais fosse indicada, segundo a orientação local. A PORT deveria ser iniciada dentro de 8 semanas após a cirurgia, e o durvalumabe/placebo adjuvante deveria ser iniciado até 3 semanas após a conclusão da PORT.

O estudo AEGEAN randomizou 802 pacientes em uma proporção de 1:1 para receber **IMFINZI** perioperatório (Braço 1) ou placebo (Braço 2) em combinação com quimioterapia neoadjuvante. Não foi permitido cruzamento entre os braços do estudo.

- Braço 1: **IMFINZI** 1.500 mg + quimioterapia a cada 3 semanas por até 4 ciclos antes da cirurgia, seguido de **IMFINZI** 1.500 mg a cada 4 semanas por até 12 ciclos após a cirurgia.

- Braço 2: Placebo + quimioterapia a cada 3 semanas por até 4 ciclos antes da cirurgia, seguido de Placebo a cada 4 semanas por até 12 ciclos após a cirurgia.

Nos 2 braços de tratamento, os pacientes receberam um dos seguintes esquemas quimioterápicos, de acordo com a histologia:

- CPNPC escamoso
 - Carboplatina + paclitaxel: carboplatina AUC 6 e paclitaxel 200 mg/m² por infusão intravenosa no Dia 1 de cada ciclo de 3 semanas, por 4 ciclos.
- CPNPC escamoso
 - Cisplatina + gemcitabina: cisplatina 75 mg/m² por infusão intravenosa no Dia 1 de cada ciclo de 3 semanas, por 4 ciclos, e gemcitabina 1250 mg/m² por infusão intravenosa nos Dias 1 e 8 de cada ciclo de 3 semanas, por 4 ciclos.
- CPNPC não escamoso
 - Pemetrexede + cisplatina: pemetrexede 500 mg/m² e cisplatina 75 mg/m² por infusão intravenosa no Dia 1 de cada ciclo de 3 semanas, por 4 ciclos.
- CPNPC não escamoso
 - Pemetrexede + carboplatina: pemetrexede 500 mg/m² e carboplatina AUC 5 por infusão intravenosa no Dia 1 de cada ciclo de 3 semanas, por 4 ciclos.

Em caso de tolerabilidade desfavorável, os pacientes podiam mudar da terapia com cisplatina para carboplatina em qualquer momento e, para pacientes com comorbidades ou incapazes de tolerar cisplatina conforme julgamento do investigador, a carboplatina AUC 5 podia ser administrada desde o primeiro ciclo.

Uma avaliação tumoral RECIST 1.1 foi realizada no basal e no término do período neoadjuvante (antes da cirurgia). A primeira tomografia computadorizada ou ressonância magnética pós-cirúrgica do tórax e abdome (incluindo todo o fígado e ambas as adrenais) foi obtida 5 semanas $\pm$ 2 semanas após e antes da cirurgia, mas o mais próximo possível do início da terapia adjuvante. As avaliações tumorais foram então realizadas a cada 12 semanas (em relação à data da cirurgia) até a semana 48, a cada 24 semanas (em relação à data da cirurgia) até a semana 192 (aproximadamente 4 anos) e, após isso, a cada 48 semanas (em relação à data da cirurgia) até a progressão radiológica definida por RECIST 1.1, retirada do consentimento ou óbito. As avaliações de sobrevida foram realizadas nos meses 2, 3 e 4 após a interrupção do tratamento e, depois, a cada 2 meses até o mês 12, seguidas de avaliações trimestrais.

Os desfechos primários do estudo foram resposta patológica completa (pCR), avaliada por revisão central cega de patologia, e sobrevida livre de eventos (EFS), por avaliação cega central independente (BICR). A sobrevida global (OS) foi um desfecho secundário chave.

A análise de eficácia foi conduzida com base em 740 pacientes da população mITT: 366 no braço 1 e 374 no braço 2. As características demográficas e clínicas da população foram: homens (71,6%), mulheres (28,4%), idade ≥ 65 anos (51,6%), idade mediana 65 anos (faixa: 30 a 88), status de performance ECOG/OMS 0 (68,4%), ECOG/OMS 1 (31,6%), brancos (53,6%), asiáticos (41,5%), negros ou afro-americanos (0,9%), nativos americanos ou nativos do Alasca (1,4%), outras raças (2,6%), hispânicos ou latinos (16,1%), não hispânicos ou latinos (83,9%), fumantes atuais ou ex-fumantes (85,5%), nunca fumantes (14,5%), histologia escamosa (48,6%) e não escamosa (50,7%), Estágio II (28,4%), Estágio III (71,6%), expressão de PD-L1 TC $\geq 1\%$ (66,6%), expressão de PD-L1 TC $< 1\%$ (33,4%).

Na população mITT, 295 (80,6%) pacientes no braço 1 foram submetidos à cirurgia com intenção curativa, comparado a 302 (80,7%) no braço 2. O número de pacientes submetidos à PORT foi de 26 (7,1%) no braço 1 e 24 (6,4%) no braço 2.

Na análise primária (pré-especificada) de EFS (data de corte de dados: 10 de novembro de 2022), com maturidade de 31,9% e seguimento mediano de EFS nos pacientes censurados de 11,7 meses, o estudo mostrou uma melhora estatisticamente significativa no braço de **IMFINZI** em relação ao braço de placebo [HR = 0,68 (IC 95%: 0,53-0,88), $p = 0,003902$].

Na análise atualizada (pré-especificada) de EFS (data de corte de dados: 10 de maio de 2024), o seguimento mediano de EFS nos pacientes censurados foi de 25,9 meses. Nesta análise, a OS não foi formalmente testada para significância estatística; o HR para OS foi de 0,89 (IC 95%: 0,70-1,14) para o braço de **IMFINZI** comparado ao braço de placebo.

Tabela 20. Resultados de Eficácia do Estudo AEGEAN (mITT)

	IMFINZI + quimioterapia (N=366)	Placebo + quimioterapia (N = 374)
EFS^a		
Número de eventos, n (%)	124 (33,9)	165 (44,1)
EFS mediana (IC 95%) (meses)	NR (42,3; NR)	30 (20,6, NR)

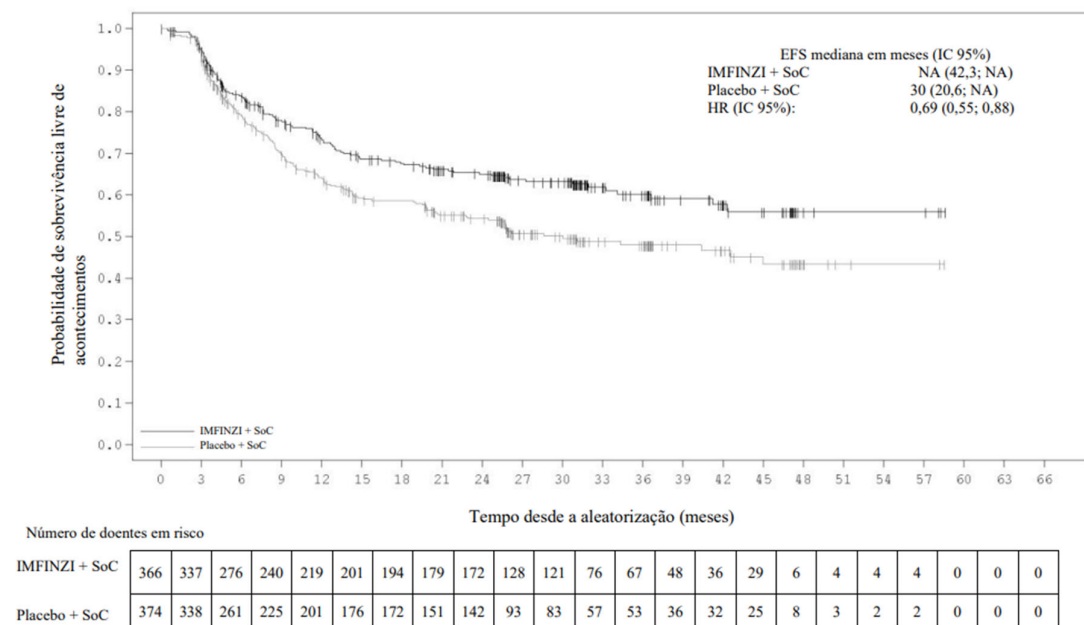
Razão de risco (IC 95%)	0,69 (0,55; 0,88)	
pCR ^{a,b,c}		
Número de pacientes com resposta	63	16
Taxa de resposta	17,21 (13,49; 21,48)	4,28 (2,46, 6,85)
Diferença nas proporções, % (IC 95%)	12,96 (8,67; 17,57)	

^a Os resultados são baseados na análise atualizada (pré-especificada) de EFS (DCO: 10 de maio de 2024) e na análise final de pCR (DCO: 10 de novembro de 2022).

^b Com base em uma análise interina pré-especificada de pCR (DCO: 14 de janeiro de 2022) em n=402, a taxa de pCR foi estatisticamente significativa (p=0,000036) em comparação com o nível de significância de 0,0082%.

^c O valor de p bilateral para pCR foi calculado com base em um teste CMH estratificado. O valor de p bilateral para EFS foi calculado com base em um teste log-rank estratificado. Os fatores de estratificação incluíram PD-L1 basal e estágio da doença. O limite para declarar significância estatística para cada desfecho de eficácia foi determinado por uma função de gasto de alfa Lan-DeMets que aproxima a abordagem de O'Brien Fleming (EFS=0,9899%, pCR=0,0082%, bilateral).

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier da análise atualizada de EFS (DCO: 10 de maio de 2024)



Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC)

Estudo PACIFIC

A eficácia de **IMFINZI** foi avaliada no estudo PACIFIC (NCT02125461), um estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo em pacientes com CPNPC estágio III irressecável. Neste estudo que suportou o registro desta indicação, **IMFINZI** foi administrado em pacientes que apresentaram um status de desempenho ECOG de 0 ou 1 após terem sido tratados por no mínimo 2 ciclos de quimioterapia à base de platina concomitante à radioterapia, que deveriam ter sido concluídos dentro de 42 dias antes da administração da primeira dose de **IMFINZI**. O ciclo final de quimioterapia deveria ter terminado antes ou concomitantemente à dose final de radioterapia. A consolidação da quimioterapia após radioterapia não foi permitida, mas a administração de quimioterapia antes da radioterapia foi aceitável.

O estudo excluiu os pacientes que tiveram progressão após a terapia de quimiorradiação concomitante, pacientes com doença autoimune ativa ou previamente documentada dentro de 2 anos após o início do estudo ou pacientes com condições médicas que requereram imunossupressão sistêmica. A randomização foi estratificada por gênero, idade (<65 anos *versus* ≥ 65 anos) e tabagismo (fumante *versus* não fumante). Os pacientes foram randomizados na proporção 2:1 para receber **IMFINZI** 10 mg/kg ou placebo por infusão intravenosa a cada 2 semanas por até 12 meses ou até toxicidade inaceitável ou progressão confirmada da doença por RECIST v1.1. As avaliações dos status tumorais foram realizadas a cada 8 semanas. Os desfechos primários do estudo foram a PFS conforme avaliado por BICR de acordo com critério RECIST 1.1 e OS. Os desfechos de eficácia secundários incluíram a ORR e DoR avaliadas por BICR.

Um total de 713 pacientes foram randomizados: 476 pacientes para o braço de **IMFINZI** e 237 para o braço do placebo. As características da população do estudo foram: idade mediana de 64 anos (faixa de 23 a 90); 70% homens; 69% brancos e 27% asiáticos; 16% atualmente fumantes, 75% ex-fumantes e 9% nunca fumantes; 51% com status de desempenho da OMS de 1; 53% com Estágio IIIA e 45% foram Estágio IIIB; 46% com histologia escamosa e 54% com histologia não escamosa. Todos os pacientes receberam radioterapia definitiva conforme o protocolo, dos quais 92% receberam uma dose de radiação total de 54 Gy a 66 Gy; 99% dos pacientes receberam quimioterapia concomitante à base de platina (55% quimioterapia baseada em cisplatina, 42% em carboplatina e 2% alternada entre cisplatina e carboplatina).

Em uma análise pré-especificada para OS com base em 299 eventos (61% do total de eventos planejados), o estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na OS em pacientes randomizados para **IMFINZI** comparado ao placebo. A análise pré-especificada da PFS com base em 371 eventos (81% do total de eventos planejados) demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na PFS em pacientes randomizados para **IMFINZI** em comparação com placebo. Na análise de acompanhamento de 5 anos, com um acompanhamento

médio de 34,2 meses, **IMFINZI** continuou a demonstrar melhora da OS e PFS em comparação ao placebo. Os resultados são apresentados na Tabela abaixo e nas Figuras 2 e 3.

Tabela 21. Resultados de Eficácia para o Estudo PACIFIC

	Análise Primária ¹		Análise de acompanhamento de 5 anos ²	
Desfecho	IMFINZI (n=476) ³	Placebo (n=237) ³	IMFINZI (n=476)	Placebo (n=237)
Sobrevida global (OS) ⁴				
Número de óbitos	183 (38%)	116 (49%)	264 (55,5%)	155 (65,4%)
Mediana em meses (IC 95%)	NA (34,7; NA)	28,7 (22,9; NA)	47,5 (38,1; 52,9)	29,1 (22,1; 35,1)
Razão de Risco (HR) (IC 95%) ⁵	0,68 (0,53; 0,87)		0,72 (0,59; 0,89)	
Valor-p bicaudal ^{5,6}	0,00251			
OS em 24 meses (IC 95%)	66,3% (61,7%; 70,4%)	55,6% (48,9%; 61,8%)	66,3% (61,8%; 70,4%)	55,3% (48,6%; 61,4%)
Valor de p	0,005			
OS em 48 meses (IC 95%)	NA		49,7% (45,0%; 54,2%)	36,3% (30,1%; 42,6%)
OS em 60 meses (IC 95%)	NA		42,9% (38,2%; 47,4%)	33,4% (27,3%; 39,6%)
Sobrevida livre de progressão (PFS) ^{7,8}				
Número (%) de pacientes com evento	214 (45%)	157 (66%)	268 (56,3%)	175 (73,8%)
Mediana em meses (IC 95%)	16,8 (13; 18,1)	5,6 (4,6; 7,8)	16,9 (13,0; 23,9)	5,6 (4,8; 7,7)
Razão de Risco (HR) (IC 95%) ^{5,9}	0,52 (0,42; 0,65)		0,55 (0,45; 0,68)	
Valor de p (log-rank) ^{5,10}	<0,0001			
PFS em 12 meses (IC 95%)	55,9% (51,0%; 60,4%)	35,3% (29,0%; 41,7%)	55,7% (51,0%; 60,2%)	34,5% (28,3%; 40,8%)
PFS em 18 meses (IC 95%)	44,2% (37,7%; 50,5%)	27,0% (19,9%; 34,5%)	49,1% (44,2%; 53,8%)	27,5% (21,6%; 33,6%)
PFS em 60 meses (IC 95%)	NA	NA	33,1% (28,0%; 38,2%)	19,0% (13,6%; 25,2%)

¹ Análise primária de OS no corte de dados em 22 de março de 2018. A análise primária de PFS no corte de dados em 13 de fevereiro de 2017

² Acompanhamento da análise de OS e PFS no corte de dados em 11 de janeiro de 2021

³ Entre a população com intenção de tratamento (ITT), 7% no braço **IMFINZI** e 10% no grupo placebo apresentaram doença não mensurável avaliada por BICR de acordo com RECIST v1.1

⁴ Os resultados do OS são baseados na análise interina de OS realizada em 299 eventos do OS, que ocorreram 46 meses após o início do estudo

⁵ Estratificados por gênero, idade e tabagismo

⁶ Comparado com α atribuído de 0,00274 (função de consumo Lan-DeMets que se aproxima do limite de O'Brien Fleming) para análise interina

⁷ Conforme avaliado por BICR RECIST v1.1

⁸ Os resultados do PFS são baseados na análise interina do PFS, realizada em 371 eventos do PFS, que ocorreram 33 meses após o início do estudo

⁹ Estimador Pike

¹⁰ Comparado com α atribuído de 0,011035 (função de consumo de Lan-DeMets aproximando o limite de O'Brien Fleming) para análise interina

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier da Sobrevida Global (OS) no estudo PACIFIC (DCO 11 de janeiro de 2021)

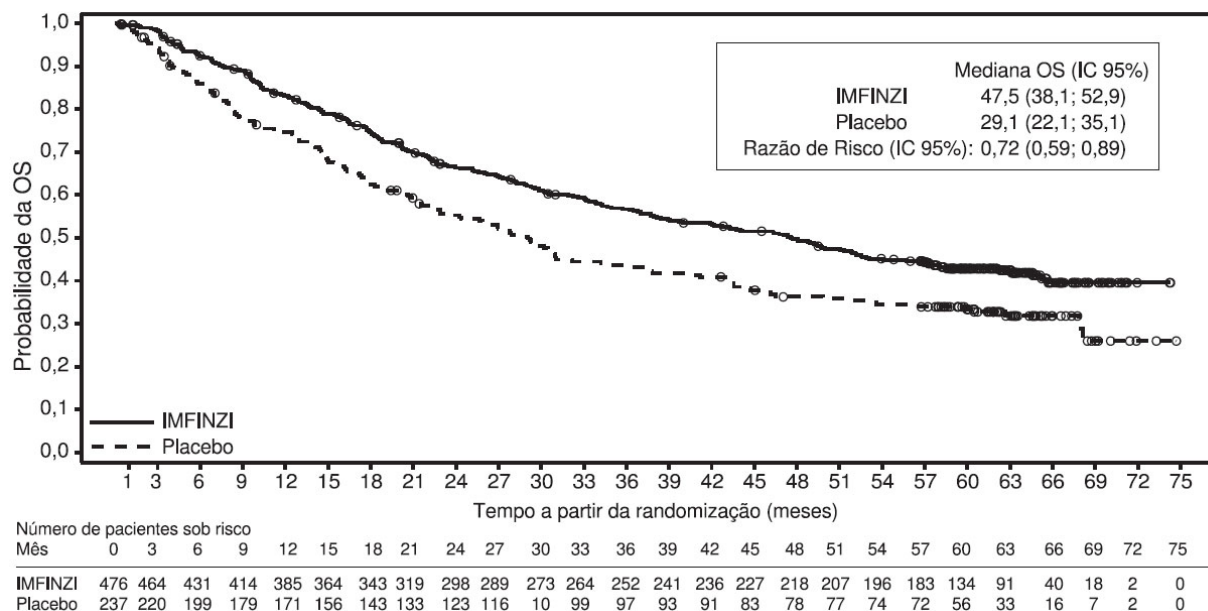
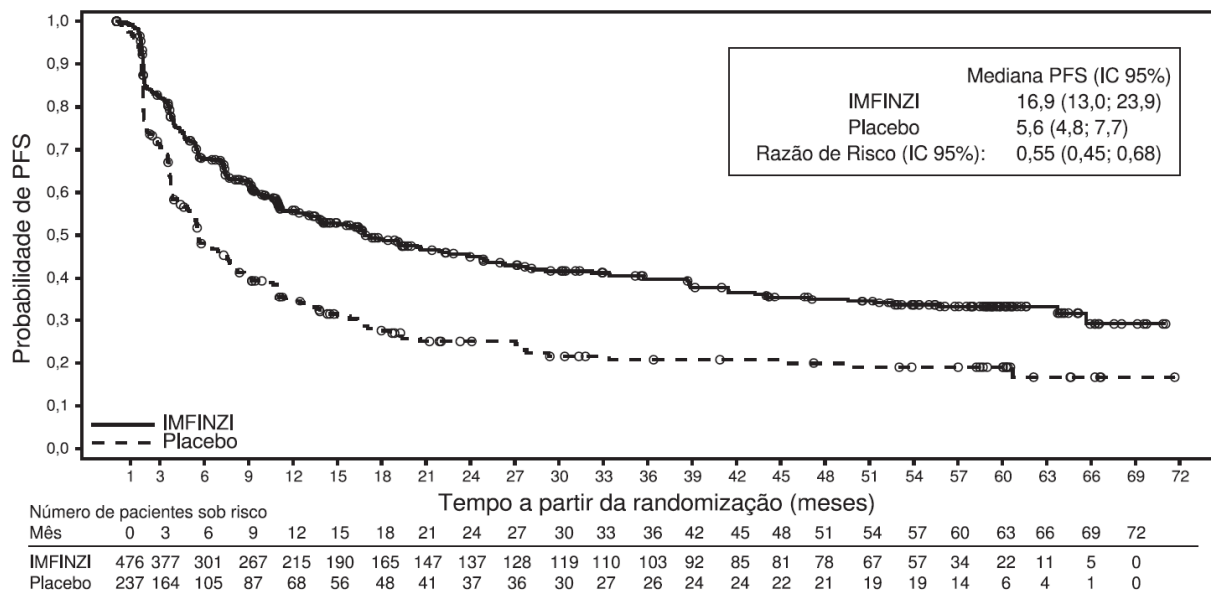


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier da Sobrevida livre de progressão (PFS) no estudo PACIFIC (DCO 11 de janeiro de 2021)



Estudo POSEIDON

POSEIDON foi um estudo desenhado para avaliar a eficácia de **IMFINZI** com ou sem tremelimumabe em combinação com quimioterapia à base de platina. POSEIDON foi um estudo randomizado, aberto e multicêntrico com 1013 pacientes com CPNPC metastático sem mutação sensibilizante do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou mutações tumorais genômicas da quinase do linfoma anaplásico (ALK). Pacientes com CPNPC metastático documentado histológica ou citologicamente foram elegíveis para inclusão. Os pacientes não receberam quimioterapia prévia ou qualquer outra terapia sistêmica para CPNPC metastático. Antes da randomização, os pacientes tinham o status tumoral PD-L1 confirmado usando o Ensaio Ventana PD-L1 (SP263). Os pacientes tinham um status de desempenho da Organização Mundial da Saúde (OMS)/Grupo Cooperativo de Oncologia Oriental (ECOG) de 0 ou 1 no momento da inscrição.

O estudo excluiu pacientes com doença autoimune ativa ou previamente documentada; metástases cerebrais ativas e/ou não-tratadas; história de imunodeficiência; administração de imunossupressão sistêmica em até 14 dias antes do início de **IMFINZI** ou tremelimumabe, exceto dose fisiológica de corticosteroides sistêmicos; tuberculose ativa ou hepatite B ou C ou infecção por HIV; ou pacientes recebendo vacina vivo-atenuada dentro de 30 dias antes ou após o início de **IMFINZI** e/ou tremelimumabe (vide seção 5. ADEVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

A randomização foi estratificada pela expressão de PD-L1 de células tumorais (TC) ($TC \geq 50\%$ vs. $TC < 50\%$), estágio da doença (estágio IVA vs. estágio IVB, pela 8ª edição do Comitê Conjunto Americano de Câncer), e histologia (não-escamosa e escamosa).

Os pacientes foram randomizados 1:1:1 para receber:

- Braço 1: **IMFINZI** 1500 mg com tremelimumabe 75 mg e quimioterapia à base de platina a cada 3 semanas por 4 ciclos, seguido por **IMFINZI** 1500 mg a cada 4 semanas como monoterapia. Uma quinta dose de 75 mg de tremelimumabe foi dada na semana 16 junto à sexta dose de **IMFINZI**.
- Braço 2: **IMFINZI** 1500 mg e quimioterapia à base de platina a cada 3 semanas por 4 ciclos, seguido de **IMFINZI** 1500 mg a cada 4 semanas como monoterapia.
- Braço 3: quimioterapia à base de platina a cada 3 semanas por 4 ciclos. Pacientes podiam receber 2 ciclos adicionais (com o total de 6 ciclos após a randomização), conforme indicação clínica, a critério do investigador.

Nos três braços de tratamento, os pacientes receberam um dos seguintes regimes de quimioterapia baseados em histologia:

- CPNPC não-escamoso:
 - Pemetrexede 500mg/m² com carboplatina AUC 5-6 ou cisplatina 75 mg/m² a cada 3 semanas. A menos que contraindicado pelo investigador, a manutenção com pemetrexede poderia ser administrada.
- CPNPC escamoso:
 - Gencitabina 1000 ou 1250 mg/m² nos Dias 1 e 8 com cisplatina 75 mg/m² ou carboplatina AUC 4-6 no Dia 1 a cada 3 semanas.
- CPNPC não-escamoso ou escamoso:
 - Nab-paclitaxel 100 mg/m² nos Dias 1, 8 e 15 com carboplatina AUC 5-6 no Dia 1 a cada 3 semanas.

Tremelimumabe foi administrado até um máximo de 5 doses, a menos que houvesse progressão da doença ou toxicidade inaceitável. **IMFINZI** e terapia de manutenção de pemetrexede baseada na histologia (quando aplicável) foi continuada até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A análise tumoral foi conduzida na semana 6 e na semana 12 a partir da data de randomização, e então a cada 8 semanas até confirmação objetiva da progressão da doença. Análises de sobrevida foram conduzidas a cada 2 meses após a descontinuação do tratamento.

Os dois desfechos primários do estudo foram Sobrevida Livre de Progressão (PFS) e Sobrevida Global (OS) para **IMFINZI** + quimioterapia à base de platina vs. quimioterapia à base de platina isolada. Os desfechos secundários do estudo foram PFS e OS para **IMFINZI** + tremelimumabe + quimioterapia à base de platina e quimioterapia à base de platina isolada. Os desfechos secundários incluíram Taxa de Resposta Objetiva (ORR) e Duração da Resposta (DoR). PFS, ORR e DoR foram avaliados usando a Revisão Central Cega Independente (BICR) de acordo com RECIST v1.1.

As características basais demográficas e da doença foram bem balanceadas entre os braços do estudo. Os dados demográficos basais da população geral do estudo foram os seguintes: homens (76,0%), idade ≥ 65 anos (47,1%), idade ≥ 75 anos (11,3%) e idade mediana de 64 anos (intervalo: 27 a 87 anos), brancos (55,9%), asiáticos (34,6%), negros ou afro-americanos (2,0%), outros (7,6%), não-hispânicos ou latinos (84,2%), fumantes atuais ou ex-fumantes (78,0%), OMS/ECOG OS 0 (33,4%), OMS/ECOG OS 1 (66,5%). As características da doença foram as seguintes: Estágio IVA (50,05%), Estágio IVB (49,6%), subgrupos histológicos de escamoso (36,9%), não-escamoso (62,9%), metástases cerebrais (10,5%), expressão de PD-L1 TC $\geq 50\%$ (28,8%), expressão de PD-L1 de CT $< 50\%$ (71,1%).

O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na OS com **IMFINZI** + tremelimumabe + quimioterapia à base de platina versus quimioterapia à base de platina. **IMFINZI** + tremelimumabe + quimioterapia à base de platina demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na PFS versus quimioterapia à base de platina isolada. Os resultados são apresentados abaixo:

Tabela 22. Resultados de eficácia para o estudo POSEIDON

	Braço 1: IMFINZI+tremelimumabe +quimioterapia à base de platina (n=338)	Braço 3: Quimioterapia à base de platina (n=337)
OS ^a		
Número de mortes (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
OS mediana (meses) (IC 95%)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
Razão de risco (HR) (IC 95%) ^b	0,77 (0,650; 0,916)	
Valor de p ^c	0,00304	
PFS ^a		
Número de eventos (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
PFS mediana (meses)	6,2	4,8

	Braço 1: IMFINZI+tremelimumabe +quimioterapia à base de platina (n=338)	Braço 3: Quimioterapia à base de platina (n=337)
(IC 95%)	(5,0; 6,5)	(4,6; 5,8)
HR (IC 95%) ^b	0,72 (0,600; 0,860)	
Valor de p ^c	0,00031	
ORR n (%) ^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Resposta Completa n (%)	2 (0,6)	0
Resposta Parcial n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
DoR Mediana (meses) (IC 95%) ^{d,e}	9,5 (7,2; NA)	5,1 (4,4; 6,0)

^a Análise da PFS na data de corte dos dados em 24 de julho de 2019 (acompanhamento médio de 10,15 meses). Análise da OS na data de corte dos dados em 12 de março de 2021 (acompanhamento médio de 34,86 meses). Os limites para declarar eficácia (Braço 1 vs. Braço 3: PFS 0,00735, OS 0,00797; 2 lados) foram determinados por uma função de gasto alfa Lan-DeMets que se aproxima de uma abordagem de O'Brien Fleming. A PFS foi avaliada pelo BICR de acordo com RECIST v1.1.

^b HR é derivada usando um modelo de pH de Cox estratificado por PD-L1, histologia e estágio da doença.

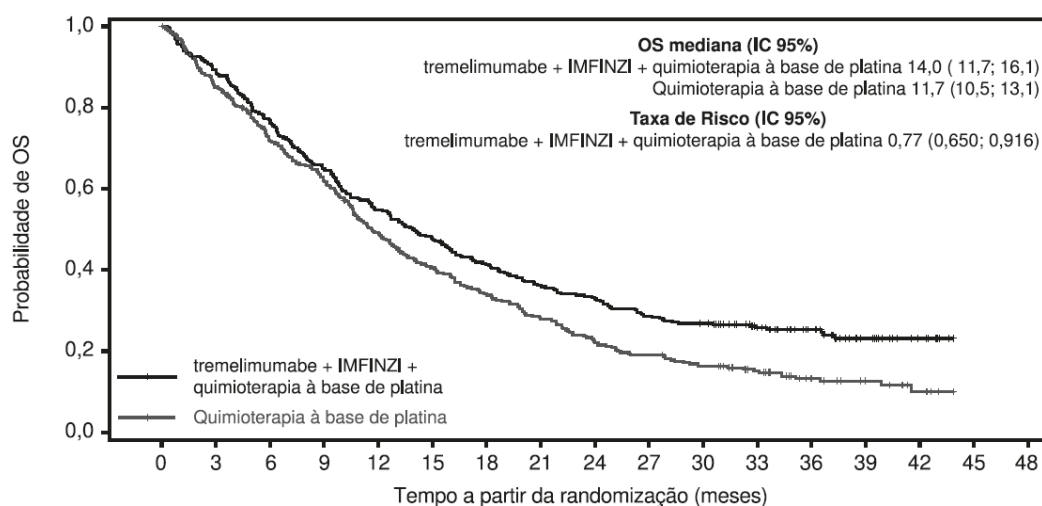
^c Valor de p bilateral baseado em um teste log-rank estratificado por PD-L1, histologia e estágio da doença.

^d Resposta objetiva confirmada.

^e Análise post-hoc

NA= Não Atingido, IC = Intervalo de Confiança

Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de OS



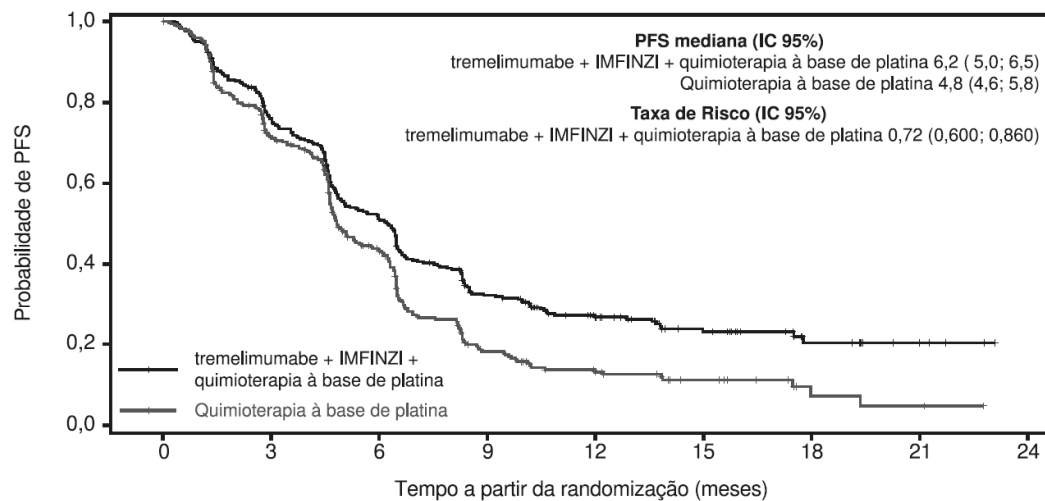
Número de pacientes em risco

tremelimumabe + IMFINZI +

quimioterapia à base de platina 338 298 256 217 183 159 137 120 109 95 88 64 41 20 9 0

Quimioterapia à base de platina 337 284 236 204 160 132 111 91 72 62 52 38 21 13 6 0

Figura 5. Curva de Kaplan-Meier de PFS

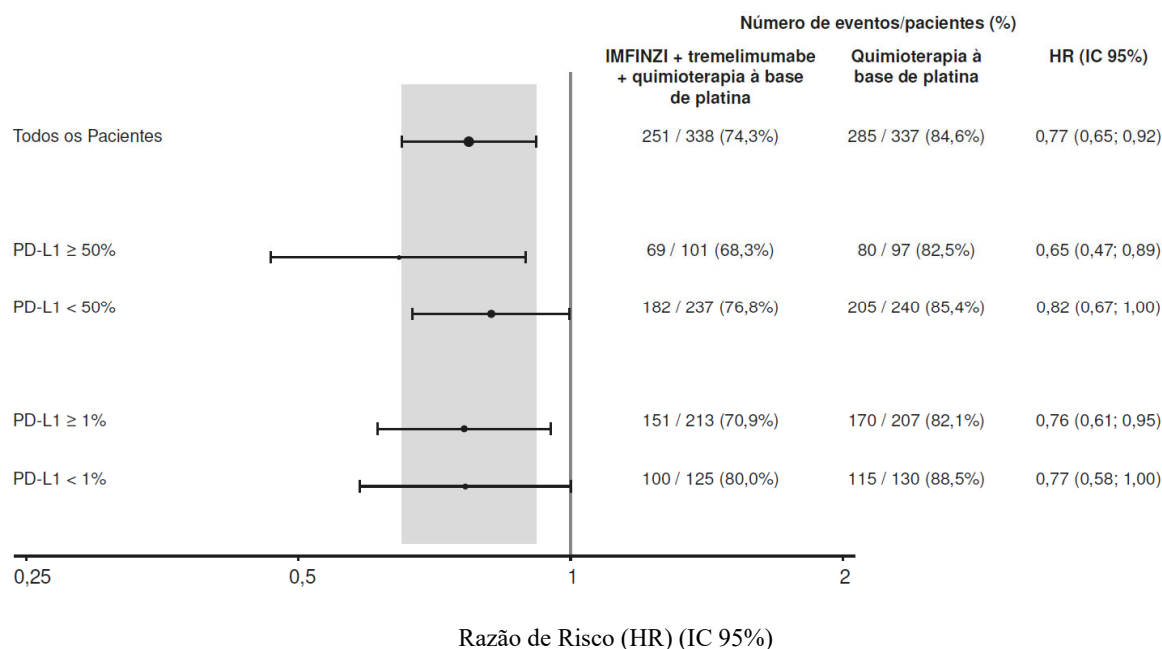


Número de pacientes em risco

tremelimumabe + IMFINZI + quimioterapia à base de platina	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Quimioterapia à base de platina	337	219	121	43	23	12	3	2	0

A figura 6 resume os resultados de eficácia de OS por expressão tumoral de PD-L1 em análises de subgrupos pré-especificados.

Figura 6. Forest plot de OS pela expressão de PD-L1 para IMFINZI + tremelimumabe + quimioterapia à base de platina vs. quimioterapia à base de platina



População idosa

Um total de 75 pacientes com idade ≥ 75 anos foram incluídos nos braços de **IMFINZI** em combinação com tremelimumabe e quimioterapia (n= 35) e de quimioterapia à base de platina isolada (n = 40) do estudo POSEIDON. Foi observado uma HR exploratória de 1,05 (IC 95%: 0,64; 1,71) para OS para **IMFINZI** em combinação com tremelimumabe e quimioterapia à base de platina vs. quimioterapia à base de platina neste subgrupo do estudo. Devido à natureza exploratória desta análise de subgrupo, não podem ser tiradas conclusões definitivas, mas sugere-se cautela ao considerar este regime para pacientes idosos.

Câncer de Pulmão de Pequenas Células (CPPC)

Estudo ADRIATIC

O estudo ADRIATIC foi desenhado para avaliar a eficácia do **IMFINZI** com ou sem tremelimumabe. ADRIATIC foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com 730 pacientes

com CPPC-EL confirmado histologicamente ou citologicamente (estágio I a III de acordo com AJCC, 8ª edição) que não progrediram após terapia de quimiorradiação concomitante. Os pacientes que estavam no Estágio I ou II deveriam estar clinicamente inoperáveis, conforme determinado pelo investigador. Os pacientes completaram 4 ciclos de quimiorradiação definitiva à base de platina, com 60-66 Gy uma vez ao dia durante 6 semanas ou 45 Gy duas vezes ao dia durante 3 semanas, dentro de 1 a 42 dias antes da primeira dose do tratamento do estudo. A irradiação craniana profilática (ICP) poderia ser realizada a critério do investigador após a terapia de quimiorradiação e dentro de 1 a 42 dias antes da primeira dose do tratamento do estudo.

O estudo excluiu pacientes com doença autoimune ativa ou previamente documentada dentro de 5 anos do início do estudo; histórico de imunodeficiência primária ativa; histórico de pneumonite de grau ≥ 2 ou tuberculose ativa ou infecção por hepatite B ou C ou HIV e pacientes com doença pulmonar intersticial ativa. Pacientes com histologia mista de CPPC e CPNPC também foram excluídos.

A randomização foi estratificada pelo estágio da doença (I/II *versus* III) e pelo recebimento de ICP (sim *versus* não). Os pacientes foram randomizados 1:1:1 para receber:

- Braço 1: **IMFINZI** 1500 mg + placebo a cada 4 semanas por 4 ciclos, seguido de **IMFINZI** 1500 mg a cada 4 semanas.
- Braço 2: Placebo + segundo placebo a cada 4 semanas por 4 ciclos, seguido de placebo único a cada 4 semanas.
- Braço 3: **IMFINZI** 1500 mg + tremelimumabe 75 mg a cada 4 semanas por 4 ciclos, seguido de **IMFINZI** 1500 mg a cada 4 semanas.

Após a randomização dos 600 pacientes nos três braços, os pacientes subsequentes foram randomizados 1:1 para qualquer um dos braços 1 ou 2 e receberam **IMFINZI** 1500 mg a cada 4 semanas ou placebo a cada 4 semanas.

O tratamento continuou até à progressão da doença, até toxicidade inaceitável, ou durante um período máximo de 24 meses. As avaliações do tumor foram realizadas a cada 8 semanas durante as primeiras 72 semanas, depois a cada 12 semanas até 96 semanas e, a partir de então, a cada 24 semanas.

As características demográficas e da doença basal foram bem equilibradas entre os braços do estudo. As características demográficas e da doença basal dos braços de **IMFINZI** e placebo foram as seguintes: homens (69,1%), idade ≥ 65 anos (39,2%), brancos (50,4%), negros ou afro-americanos (0,8%), asiáticos (47,5%), outros (1,3%), hispânicos ou latinos (4,2%), atualmente fumantes (22,3%), ex-fumantes (68,5%), nunca fumantes

(9,2%), status de desempenho OMS/ECOG de 0 (48,7%), status de desempenho OMS/ECOG de 1 (51,3%), Estágio I (3,6%), Estágio II (9,1%), Estágio III (87,4%).

Antes da randomização, todos os pacientes receberam quimioterapia à base de platina (66,2% cisplatina-etoposido, 33,8% carboplatina-etoposido); 72,1% dos pacientes receberam radiação uma vez ao dia (dos quais 92,4% receberam $\geq 60 - \leq 66$ Gy uma vez ao dia); 27,9% receberam radiação duas vezes ao dia (dos quais 96,6% receberam 45 Gy duas vezes ao dia) e 53,8% dos pacientes receberam ICP. A resposta à quimiorradiação (QRT) foi a seguinte: resposta completa (12,3%), resposta parcial (73,8%), doença estável (14,0%).

Os objetivos primários duplos do estudo foram OS (sobrevida global) e PFS (sobrevida livre de progressão) de **IMFINZI** *versus* placebo. Os desfechos secundários de eficácia incluíram ORR (taxa de resposta completa) de **IMFINZI** *versus* placebo. PFS e ORR foram avaliados pelo BICR de acordo com RECIST v1.1.

Em uma análise interina planejada, o estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa e clinicamente importante na OS para **IMFINZI** em comparação com placebo [HR=0,73 (IC 95%: 0,569; 0,928), $p=0,01042$]. O estudo também demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa e clinicamente importante na PFS para **IMFINZI** em comparação com o placebo [HR=0,76 (IC 95%: 0,606; 0,950), $p=0,01608$]. Os resultados são apresentados na Tabela abaixo, Figura 7 e Figura 8.

Tabela 23. Resultados de eficácia para o Estudo ADRIATIC

	Braço 1: IMFINZI (n=264)	Braço 2: Placebo (n=266)
Sobrevida global (OS)^a		
Número de mortes (%)	115 (43,6)	146 (54,9)
OS mediana (meses) (IC 95%)^b	55,9 (37,3; NR)	33,4 (25,5; 39,9)
Razão de Risco (HR) (IC 95%) ^c	0,73 (0,569; 0,928)	
Valor de p^d	0,01042	
OS em 24 meses (%) (IC 95%)^b	68,0 (61,9; 73,3)	58,5 (52,3; 64,3)
OS em 36 meses (%) (IC 95%)^b	56,5 (50,0; 62,5)	47,6 (41,3; 53,7)
Sobrevida Livre de Progressão (PFS)^e		

	Braço 1: IMFINZI (n=264)	Braço 2: Placebo (n=266)
Número de eventos (%)	139 (52,7)	169 (63,5)
PFS mediana (meses) (IC 95%)^b	16,6 (10,2; 28,2)	9,2 (7,4; 12,9)
Razão de Risco (HR) (IC 95%) ^f	0,76 (0,606; 0,950)	
Valor de p ^d	0,01608	
PFS em 18 meses (%) (IC 95%)^b	48,8 (42,2; 55,0)	36,1 (29,9; 42,2)
PFS em 24 meses (%) (IC 95%)^b	46,2 (39,6; 52,5)	34,2 (28,2; 40,3)
Taxa de resposta completa (ORR)^e		
ORR^g n (%)	53/175 (30,3)	54/169 (32,0)
Resposta completa n (%)	5 (2,9)	4 (2,4)
Resposta parcial n (%)	48 (27,4)	50 (29,6)
Razão de probabilidade (IC 95%)	-1,2 (-11,0; 8,5)	
Duração de resposta (DoR)^{b,e} (meses) (IC 95%)	33,0 (22,4; NR)	27,7 (9,6; NR)
Proporção de pacientes em resposta aos 12 meses ^{b,e} (%) (IC 95%)	73,7 (59,0; 83,8)	60,3 (44,5; 72,9)
Proporção de pacientes em resposta aos 18 meses ^{b,e} (%) (IC 95%)	71,5 (56,6; 82,0)	55,2 (39,4; 68,5)

^a A duração média do acompanhamento da OS em pacientes censurados foi de 37,19 meses no braço **IMFINZI** e 37,24 meses no braço placebo.

^b Calculado pela técnica de Kaplan Meier. IC para mediana foi derivado do método Brookmeyer-Crowley.

^c A análise para HR foi realizada utilizando um modelo estratificado de riscos proporcionais de Cox e o valor p bilateral é baseado num teste log-rank estratificado, ambos ajustados para recebimento de ICP.

^d Valor de p baseado nos resultados da análise interina pré-planejada. Com base em um limite do tipo O'Brien Fleming da função de gasto alfa Lan-DeMets e no número real de eventos observados, o limite para declarar significância estatística para OS foi 0,01679 para um alfa geral de 4,5%, e para PFS foi 0,02805 para uma função de gasto alfa geral de 5% (Lan and DeMets 1983).

^e Avaliado pelo BICR de acordo com RECIST v1.1.

^f A análise para HR foi realizada utilizando um modelo estratificado de riscos proporcionais de Cox e o valor p bilateral é baseado em um teste log-rank estratificado, ambos ajustados para o estágio da doença e recebimento de ICP.

^g Com base no subgrupo do conjunto de análise completo com doença mensurável na linha de base de acordo com RECIST v1.1; **IMFINZI** (n=175), Placebo (n=169).

IC = Intervalo de confiança; NR = Não atingido

Figura 7. Curva de Kaplan-Meier de OS para IMFINZI vs. Placebo

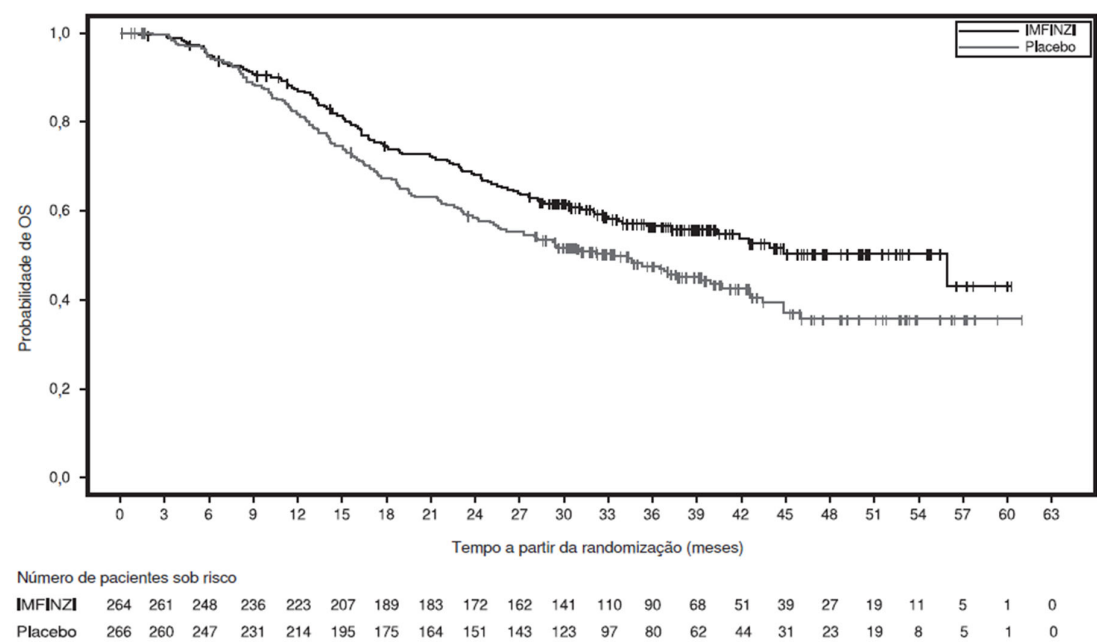
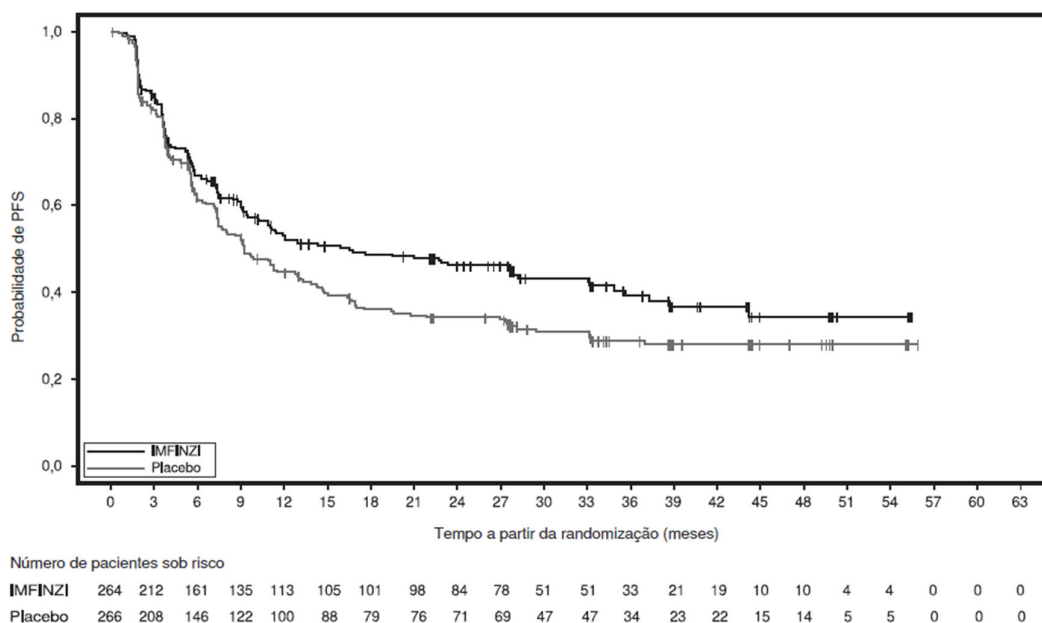


Figura 8. Curva de Kaplan-Meier de PFS para IMFINZI vs. Placebo



A melhora na OS e PFS nos pacientes recebendo **IMFINZI** em comparação com aqueles que receberam placebo foram geralmente consistentes em todos os subgrupos pré-definidos analisados.

Resultados relatados pelo paciente

Os sintomas e função relatados pelos pacientes e a qualidade de vida relacionada a saúde (HRQoL) foram coletados pelos questionários EORTC QLQ-C30 e pelo módulo de câncer de pulmão (EORTC ELQ13). As pontuações LC13 e C30 foram avaliadas basalmente, semanalmente durante as primeiras 8 semanas (apenas LC13, C30 foi avaliado a cada 4 semanas), seguido de avaliação a cada 4 semanas até a conclusão do período de tratamento ou descontinuação do medicamento em estudo devido à toxicidade ou progressão da doença. No basal, a função e os sintomas relatados pelo paciente foram comparáveis entre os braços **IMFINZI** e placebo.

Ao longo da duração do estudo até a semana 48, não houve diferença clinicamente significativa entre os braços **IMFINZI** e placebo em sintomas, função e QVRS (conforme avaliado por uma diferença maior ou igual a 10 pontos).

Estudo CASPIAN

O estudo CASPIAN (NCT03043872) foi desenhado para avaliar a eficácia de **IMFINZI** em combinação com etoposídeo e carboplatina ou cisplatina. CASPIAN foi um estudo randomizado, aberto, multicêntrico com 805 pacientes com câncer de pulmão de pequenas células em estágio extensivo (CPPC-EE) que não receberam tratamento prévio e com status de desempenho OMS de 0 ou 1, aptos a receberem um regime de quimioterapia à base de platina como tratamento de primeira linha para CPPC, com expectativa de vida ≥ 12 semanas, pelo menos uma lesão alvo pelo RECIST 1.1 com funções de órgãos e da medula óssea adequados. Pacientes com metástases cerebrais assintomáticas ou tratadas foram elegíveis. O estudo excluiu pacientes com histórico de radioterapia torácica; histórico de imunodeficiência primária ativa; distúrbios autoimunes incluindo síndrome paraneoplásica (SPN); distúrbios autoimunes ou inflamatórios ativos ou previamente documentados; uso de imunossuppressores sistêmicos dentro de 14 dias antes da primeira dose do tratamento, exceto dose fisiológica de corticosteroides sistêmicos; tuberculose ativa ou infecção por hepatite B ou C ou HIV; ou pacientes que receberam vacina viva atenuada dentro de 30 dias antes ou após o início de **IMFINZI**.

A randomização foi estratificada pela terapia planejada à base de platina no ciclo 1 (carboplatina ou cisplatina). A avaliação da eficácia de CPPC baseou-se na comparação entre:

- **IMFINZI** 1500 mg + carboplatina (ASC 5 ou 6 mg/mL/min) ou cisplatina (75-80 mg/m²) no Dia 1 e etoposídeo (80-100 mg/m²) por via intravenosa nos Dias 1, 2 e 3 de cada ciclo de 21 dias por um máximo de 4 ciclos, seguidos por **IMFINZI** 1500 mg a cada 4 semanas até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou
- carboplatina (ASC 5 ou 6 mg/mL/min) ou cisplatina (75-80 mg/m²) no Dia 1 e etoposídeo (80-100 mg/m²) por via intravenosa nos Dias 1, 2 e 3 de cada ciclo de 21 dias, por 4-6 ciclos.

Para os pacientes que receberam **IMFINZI** em combinação com etoposídeo e carboplatina ou cisplatina, o etoposídeo, a carboplatina ou cisplatina foram limitados a 4 ciclos a cada 3 semanas após a randomização. A monoterapia com **IMFINZI** continuou até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A administração de **IMFINZI** em monoterapia foi permitida, além da progressão da doença se o paciente estivesse clinicamente estável e obtendo benefício clínico conforme determinado pelo investigador.

O grupo randomizado para receber carboplatina ou cisplatina e etoposídeo foi autorizado a receber um total de até 6 ciclos de etoposídeo e carboplatina ou cisplatina. Após a conclusão da quimioterapia, a irradiação craniana profilática (ICP) foi permitida apenas no grupo recebendo carboplatina ou cisplatina e etoposídeo, a critério do

investigador. As avaliações do tumor foram realizadas na semana 6 e na semana 12 a partir da data da randomização, e então a cada 8 semanas até a progressão objetiva confirmada da doença. As avaliações de sobrevida foram realizadas a cada 2 meses após a descontinuação do tratamento.

Os desfechos primários do estudo foram Sobrevida Global (OS) de **IMFINZI** + quimioterapia vs. quimioterapia isolada. O principal desfecho secundário foi a sobrevida livre de progressão (PFS). Outros desfechos secundários foram taxa de resposta objetiva (ORR), OS em 18 meses, PFS em 6 e em 12 meses e resultados relatados pelo paciente (PRO). A PFS e a ORR foram avaliadas usando as avaliações do Investigador de acordo com o RECIST v1.1.

Em uma análise interina (primária) planejada, **IMFINZI** + quimioterapia vs quimioterapia atingiu o limiar de eficácia do desfecho primário de OS. Os resultados estão resumidos abaixo.

As características demográficas e basais da doença foram bem equilibradas entre os braços do estudo (268 pacientes no grupo com **IMFINZI** + quimioterapia e 269 pacientes no grupo com carboplatina ou cisplatina ou etoposídeo). Os dados demográficos basais da população geral do estudo foram os seguintes: homens (69,6%), idade ≥ 65 anos (39,6%), idade mediana 63 anos (intervalo: 28 a 82 anos), brancos (83,8%), asiáticos (14,5%), negros ou afro-americanos (0,9%), outros (0,6%), não hispânicos ou latinos (96,1%), tabagista atual ou ex-tabagista (93,1%), não tabagista (6,9%), OMS/ECOG PS 0 (35,2%), OMS/ECOG PS 1 (64,8%), estágio IV 90,3%, 24,6% dos pacientes receberam cisplatina e 74,1% dos pacientes receberam carboplatina. No grupo recebendo carboplatina ou cisplatina e etoposídeo, 56,8% dos pacientes receberam 6 ciclos de quimioterapia e 7,8% dos pacientes receberam ICP.

Na análise primária, o estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa e clinicamente importante na OS com **IMFINZI** + quimioterapia vs. quimioterapia isolada [HR = 0,73 (IC 95%: 0,591, 0,909), $p = 0,0047$]. **IMFINZI** + quimioterapia demonstrou uma melhora na PFS versus quimioterapia isolada [HR = 0,78 (IC 95%: 0,645, 0,936) valor p nominal = 0,0078].

Na análise de acompanhamento a longo prazo, com um acompanhamento médio de 39,3 meses, **IMFINZI** + etoposídeo + platina vs. etoposídeo + platina continuaram a demonstrar melhoria sustentada na OS. Os resultados são apresentados na Tabela abaixo, Figura 9 e Figura 10.

Tabela 24. Resultados de eficácia para o Estudo CASPIAN

	Análise primária ^a		Análise de acompanhamento a longo prazo ^b	
Desfechos	IMFINZI + etoposídeo e carboplatina ou cisplatina (n=268)	etoposídeo e carboplatina ou cisplatina (n=269)	IMFINZI + etoposídeo e carboplatina ou cisplatina (n=268)	etoposídeo e carboplatina ou cisplatina (n=269)
Sobrevida Global (OS)				
Número de mortes (%)	155 (57,8)	181 (67,3)	221 (82,5)	248 (92,2)
Mediana em meses (95% IC)	13,0 (11,5; 14,8)	10,3 (9,3; 11,2)	12,9 (11,3; 14,7)	10,5 (9,3; 11,2)
Razão de Risco (HR) (95% IC) ^c	0,73 (0,591; 0,909)		0,71 (0,595; 0,858)	
valor de p ^d	0,0047			
OS em 12 meses (%) (95% IC)	53,7 (47,4; 59,5)	39,8 (33,7; 45,8)	52,8 (46,6; 58,5)	39,3 (33,4; 45,1)
OS em 18 meses (%) (95% IC)	33,9 (26,9; 41,0)	24,7 (18,4; 31,6)	32,0 (26,5; 37,7)	24,8 (19,7; 30,1)
OS em 24 meses (%) (95% IC)	NA	NA	22,9 (18,1; 28,2)	13,9 (10,1; 18,4)
OS em 36 meses (%) (95% IC)	NA	NA	17,6 (13,3; 22,4)	5,8 (3,4; 9,1)
Sobrevida Livre de Progressão (PFS)				
Número de eventos (%)	226 (84,3)	233 (86,6)	NA	NA
Mediana PFS meses (95% IC)	5,1 (4,7; 6,2)	5,4 (4,8; 6,2)	NA	NA
Razão de Risco (HR) (95% IC) ^c	0,78 (0,645; 0,936)		NA	
valor de p ^e	0,0078		NA	
PFS em 6 meses (%) (95% IC)	45,4 (39,3; 51,3)	45,6 (39,3; 51,7)	NA	NA
PFS em 12 meses (%) (95% IC)	17,5 (13,1; 22,5)	4,7 (2,4; 8,0)	NA	NA
Taxa de Resposta Objetiva (ORR)				
ORR n (%) (95% IC) ^f	182 (67,9)	155 (57,6)	NA	NA
Resposta completa n (%)	6 (2,2)	2 (0,7)	NA	NA
Resposta parcial (%)	176 (65,7)	153 (56,9)	NA	NA
Razão de Probabilidade (95% IC) ^g	1,56 (1,095; 2,218)		NA	
valor de p ^e	0,0136		NA	
Duração de Resposta (DoR)				
Mediana (DoR) (meses) (95% IC) ^f	5,1 (4,9; 5,3)	5,1 (4,8; 5,3)	NA	NA
DoR em 12 meses (%) ^f	22,7	6,3	NA	NA

^a Análise primária de OS, PFS, ORR e DoR no corte de dados em 11 de março de 2019.

^b Análise de sobrevida de longo prazo no corte de dados em 22 de março de 2021. Os dados RECIST não foram coletados neste DCO (Data de Corte) de acompanhamento.

^c A análise foi realizada usando o teste log-rank estratificado, ajustando para terapia de platina planejada no Ciclo 1 (carboplatina ou cisplatina) e usando os testes de classificação da abordagem de associação.

^d Com base na função de gasto alfa de Lan-DeMets com limite do tipo O'Brien Fleming com o número real de eventos observados, o limite para declarar significância estatística é 0,0178 (Lan-DeMets 1983).

^e Valor de p nominal. A SLP foi incluída na hierarquia de Procedimento de Testagem Múltipla (PTM) no segundo nível. Não foi possível testá-lo no PTM, visto que todos os braços precisavam alcançar significância estatística antes de passar para a PFS. A ORR não foi incluída no PTM.

^f Resposta objetiva confirmada

^g A análise foi realizada usando um modelo de regressão logística ajustando a terapia planejada no Ciclo 1 (carboplatina ou cisplatina) com IC 95% calculado por probabilidade de perfil.

Figura 9. Curva de Kaplan-Meier de Sobrevida Global (OS) (DCO 22 de março de 2021)

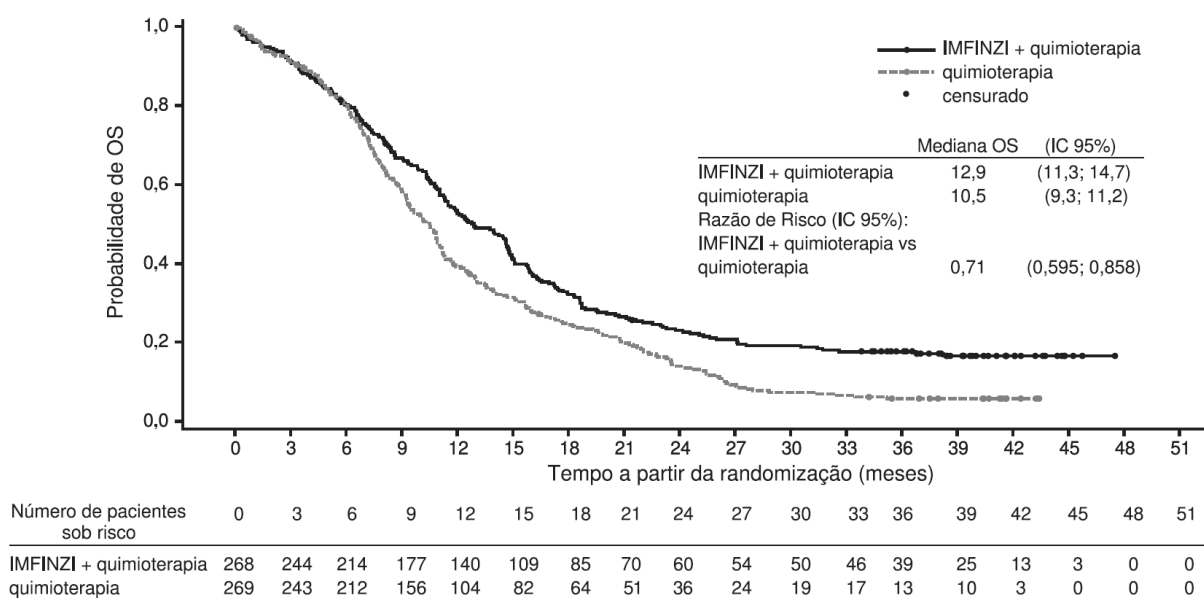
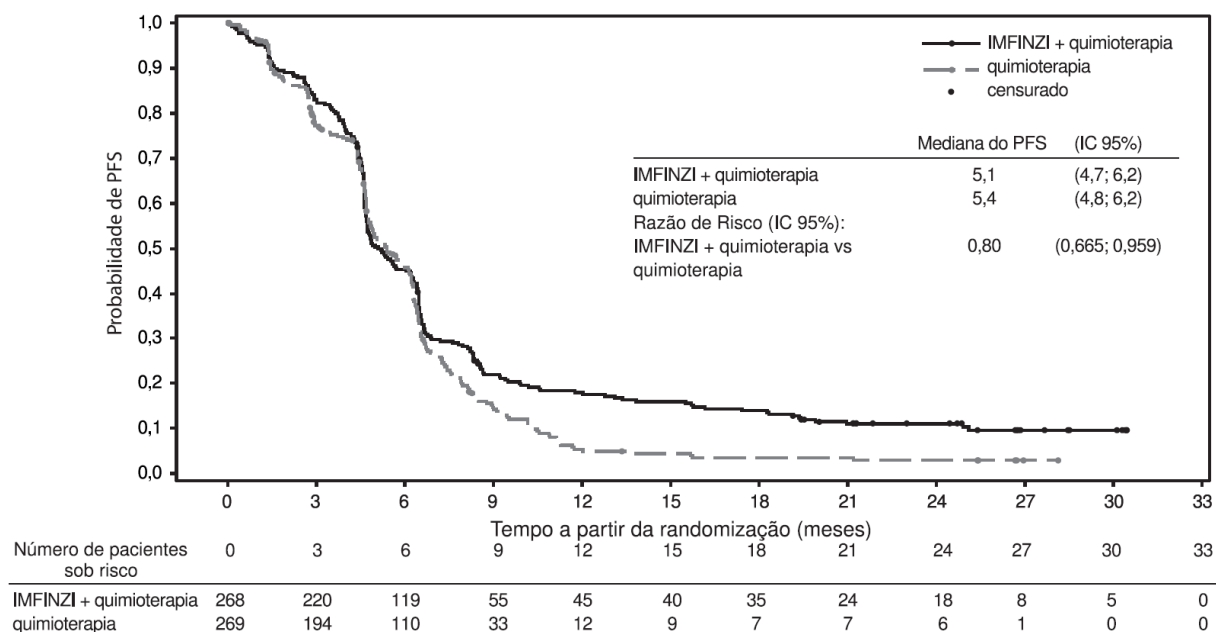


Figura 10. Curva de Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão (PFS) (DCO 27 de janeiro de 2020)



Análise de subgrupos

As melhorias na Sobrevida Global em favor de pacientes que receberam **IMFINZI** + quimioterapia em comparação com aqueles que receberam quimioterapia isolada, foram consistentemente observadas nos subgrupos pré-especificados com base na demografia, região geográfica, uso de carboplatina ou cisplatina e características da doença.

Resultados relatados pelo paciente

Os sintomas, função e qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) relatados pelos pacientes foram coletados usando o EORTC QLQ-C30 e seu módulo de câncer de pulmão (EORTC QLQ-LC13). Ambos os questionários foram aplicados até a segunda sobrevida livre de progressão (SLP2) ou óbito (o que ocorresse primeiro). No início, os sintomas notificados pelo paciente, as pontuações de funcionamento ou de QVRS foram comparáveis entre os braços do estudo. A conformidade foi 60% ou superior ao longo de 84 semanas no braço **IMFINZI** + quimioterapia e 20 semanas no braço apenas de quimioterapia.

Atraso no tempo de deterioração dos sintomas, funcionamento e estado de saúde global/QV

IMFINZI + quimioterapia demonstrou melhora no atraso da deterioração de uma ampla gama de sintomas, funções e estado de saúde global/QV relatados pelos pacientes em comparação com a quimioterapia isolada (ver Tabelas abaixo).

Tabela 25. Atraso no tempo médio da deterioração do estado de saúde global / QV e da função (EORTC QLQ-C30)^a

	Tempo até à deterioração (meses) Braço IMFINZI + quimioterapia (N=261) vs. quimioterapia isolada (N=260)
Estado Global da Saúde / QdV	8,4 vs. 7,2 0,81 (0,63; 1,05); p=0,1166
Física	8,5 vs. 6,5 0,75 (0,58; 0,97); p=0,0276
Cognitiva	8,4 vs. 6,0 0,61 (0,47; 0,78); p=<0,00001
Funcional	7,4 vs. 5,9 0,71 (0,55; 0,90); p=0,0059
Emocional	12,9 vs. 7,3 0,61 (0,46; 0,80); p=0,0003
Social	7,6 vs. 6,2 0,70 (0,55; 0,90); p=0,0048

^a Valores de p para o tempo de deterioração com base no teste de log-rank estratificado, não ajustados para multiplicidade

Tabela 26. Atraso do tempo médio da deterioração dos sintomas (EORTC QLQ-C30 e QLQ-LC13)^a

Escala de sintomas	Atraso no tempo de deterioração (meses) Braço IMFINZI + quimioterapia (N=261) vs. quimioterapia isolada (N=260)
Tosse	9,3 vs. 7,7 0,78 (0,60; 1,03); p=0,0747
Dispneia (QLQC30)	9,0 vs. 7,4 0,75 (0,57; 0,99); p=0,0406
Dispneia (QLQLC13)	6,5 vs. 5,5 0,79 (0,63; 1,01); p=0,0578
Dor	7,8 vs. 6,7 0,79 (0,62; 1,02); p=0,0718
Dor no peito	10,6 vs. 7,8 0,76 (0,58; 1,00); p=0,0464
Dor no braço ou ombro	9,9 vs. 7,5 0,70 (0,54; 0,92); p=0,0088
Dor em outras partes do corpo	7,8 vs. 6,4 0,72 (0,56; 0,92); p=0,0096
Fadiga	5,5 vs. 4,3

	0,82 (0,65; 1,03); p=0,0835
Insônia	8,6 vs. 7,3 0,75 (0,57; 0,98); p=0,0349
Perda de apetite	8,3 vs. 6,6 0,70 (0,54; 0,90); p=0,0054
Constipação	11,1 vs. 7,3 0,65 (0,50; 0,86); p=0,0018
Diarreia	14,6 vs. 7,7 0,59 (0,44; 0,77); p=0,0002
Náusea/vômito	8,4 vs. 6,6 0,80 (0,63; 1,03); p=0,0809
Hemoptise	18,3 vs. 10,5 0,64 (0,47; 0,88); p=0,0049

^a Valores de p para o tempo de deterioração com base no teste de log-rank estratificado, não ajustados para multiplicidade

Alteração nos sintomas de câncer de pulmão ao longo de 12 meses (modelo misto para medidas repetidas)

IMFINZI + quimioterapia melhorou a perda de apetite, demonstrando uma diferença estatisticamente significativa na mudança média do basal *versus* quimioterapia sozinha durante o período geral de randomização até 12 meses (diferença média estimada -4,5; IC 99% -9,04; -0,04; p = 0,009). Ambos os braços de tratamento demonstraram redução numérica dos sintomas de tosse, dor no peito, dispneia e fadiga no mesmo período de tempo.

Os resultados relatados pelo paciente devem ser interpretados no contexto do desenho do estudo aberto.

Câncer do Trato Biliar (CTB)

O estudo TOPAZ-1 foi desenhado para avaliar a eficácia de **IMFINZI** em combinação com gencitabina e cisplatina. TOPAZ-1 foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em 685 pacientes com CTB localmente avançado ou metastático confirmado histologicamente e status de desempenho ECOG de 0 ou 1. Foram incluídos pacientes que desenvolveram doença recorrente mais de 6 meses após a cirurgia e/ou conclusão da terapia adjuvante. Os pacientes deviam ter tido pelo menos uma lesão alvo pelo RECIST v1.1 e função adequada de órgãos e medula óssea.

O estudo excluiu pacientes com carcinoma ampular, distúrbios autoimunes ou inflamatórios ativos ou previamente documentados, infecção por HIV ou infecções ativas, incluindo tuberculose ou hepatite C ou pacientes em uso atual ou prévio de medicação imunossupressora dentro dos 14 dias que antecederam a primeira dose de **IMFINZI**.

A randomização foi estratificada pelo estado da doença e localização do tumor primário.

Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber:

- Braço 1: **IMFINZI** 1500 mg administrado por via intravenosa no Dia 1 + gencitabina 1000 mg/m² e cisplatina 25 mg/m² (cada um administrado nos Dias 1 e 8) a cada 3 semanas (21 dias) por até 8 ciclos, seguido por **IMFINZI** 1500 mg a cada 4 semanas, enquanto fosse observado benefício clínico ou até toxicidade inaceitável, ou
- Braço 2: Placebo administrado por via intravenosa no Dia 1 + gencitabina 1000 mg/m² e cisplatina 25 mg/m² (cada um administrado nos Dias 1 e 8) a cada 3 semanas (21 dias) por até 8 ciclos, seguido de placebo a cada 4 semanas enquanto fosse observado benefício clínico ou até toxicidade inaceitável.

As avaliações do tumor foram realizadas a cada 6 semanas, durante as primeiras 24 semanas após a data de randomização e, em seguida, a cada 8 semanas até a progressão objetiva confirmada da doença.

O desfecho primário do estudo foi Sobrevida Global (OS) e o secundário principal foi Sobrevida Livre de Progressão (PFS). Outros desfechos secundários foram Taxa de Resposta Objetiva (ORR), Duração da Resposta (DoR) e Resultados Relatados pelo Paciente (PRO). PFS, ORR e DoR foram avaliados pelo Investigador de acordo com RECIST v1.1.

As características demográficas e da doença de base foram bem equilibradas entre os dois braços do estudo (341 pacientes no Braço 1 e 344 pacientes no Braço 2). Os dados demográficos basais da população geral do estudo foram os seguintes: homens (50,4%), idade <65 anos (53,3%), brancos (37,2%), asiáticos (56,4%), negros ou afro-americanos (2,0%), outros (4,2 %), não hispânicos ou latinos (93,1%), ECOG PS 0 (49,1%), vs. PS 1 (50,9%), localização do tumor primário colangiocarcinoma intra-hepático (55,9%), colangiocarcinoma extra-hepático (19,1%) e câncer de vesícula biliar (25,0%), estado da doença recorrente (19,1%) vs. inicialmente irressecável (80,7%), metastático (86,0%) vs. localmente avançado (13,9%).

O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa e clinicamente significativa em OS e PFS em uma análise interina pré-planejada (primária). Os resultados em OS foram [HR=0,80, (IC 95%: 0,66, 0,97), p=0,021] e em PFS [HR=0,75, (IC 95%: 0,63, 0,89), p=0,001]. A maturidade para OS foi de 61,9% e a maturidade para PFS foi de 83,6%. Os resultados desta análise são apresentados na Tabela abaixo e Figura 11.

Uma análise adicional de OS foi realizada 6,5 meses após a análise interina com uma maturidade de OS de 76,9%. O efeito do tratamento observado foi consistente com a análise interina. A OS HR foi de 0,76 (IC 95%: 0,64,

0,91) e a sobrevida mediana foi de 12,9 meses (IC 95%: 11,6, 14,1) para o braço **IMFINZI** + gencitabina e cisplatina. Os resultados desta análise são apresentados na Tabela abaixo e na Figura 11.

Tabela 27. Resultados de eficácia do Estudo TOPAZ-1

	Análise primária^a		Análise de acompanhamento^b	
	IMFINZI + gencitabina e cisplatina (n=341)	Placebo + gencitabina e cisplatina (n=344)	IMFINZI + gencitabina e cisplatina (n=341)	Placebo + gencitabina e cisplatina (n=344)
Sobrevida Global (OS)				
Número de mortes (%)	198 (58,1)	226 (65,7)	248 (72,7)	279 (81,1)
Mediana em meses (95% IC)^c	12,8 (11,1; 14)	11,5 (10,1; 12,5)	12,9 (11,6; 14,1)	11,3 (10,1; 12,5)
Razão de Risco HR (95% IC) ^d	0,80 (0,66; 0,97)		0,76 (0,64; 0,91)	
valor de p ^{d,e}	0,021			
OS em 12 meses (%) (95% IC)^c	54,1 (48,4; 59,4)	48 (42,4; 53,4)	54,3 (48,8; 59,4)	47,1 (41,7; 52,3)
OS em 18 meses (%) (95% IC)^c	35,1 (29,1; 41,2)	25,6 (19,9; 31,7)	34,8 (29,6; 40,0)	24,1 (19,6; 28,9)
OS em 24 meses (%) (95% IC)^c	24,9 (17,9; 32,5)	10,4 (4,7; 18,8)	23,6 (18,7; 28,9)	11,5 (7,6; 16,2)
Sobrevida Livre de Progressão (PFS)				
Número de eventos (%)	276 (80,9)	297 (86,3)	NA	NA
Mediana PFS meses (95% IC)^c	7,2 (6,7; 7,4)	5,7 (5,6; 6,7)	NA	NA
Razão de Risco (HR) (95% IC) ^d	0,75 (0,63; 0,89)			NA
valor de p ^{d,f}	0,001			NA
PFS em 9 meses (%) (95% IC)^c	34,8 (29,6; 40,0)	24,6 (20,0; 29,5)	NA	NA
PFS em 6 meses (%) (95% IC)^c	16,0 (12,0; 20,6)	6,6 (4,1; 9,9)	NA	NA
Taxa de Resposta Objetiva (ORR n (%)^g	91 (26,7)	64 (18,7)	NA	NA
Resposta completa n (%)	7 (2,1)	2 (0,6)	NA	NA
Resposta parcial n (%)	84 (24,6)	62 (18,1)	NA	NA

Razão de probabilidade (95 % IC) ^h	1,60 (1,11; 2,31)		NA	NA
valor de p ^h	0,011		NA	NA
Duração de Resposta (DoR)^g				
Mediana (DoR) meses) (95% IC)^c	6,4 (5,9; 8,1)	6,2 (4,4; 7,3)	NA	NA
DoR em 9 meses (%)^c	32,6	25,3	NA	NA
DoR em 12 meses (%)^c	26,1	15,0	NA	NA

DCO = Data de Corte

^a Análise final de OS, PFS, ORR e DoR no corte de dados em 11 de agosto de 2021.

^b Análise de OS de acompanhamento no corte de dados em 25 de fevereiro de 2022.

^c Calculado pela técnica de Kaplan Meier. IC para mediana derivada com base no método Brookmeyer Crowley.

^d A análise para HR foi realizada usando um modelo de risco proporcional de Cox estratificado e o valor p de 2 lados é baseado em um teste de log-rank estratificado, ambos são ajustados para o status da doença e localização do tumor primário.

^e Valor de p baseado nos resultados da análise interina pré-planejada (primária). Com base em uma função de gasto alfa de Lan-DeMets com limite do tipo O'Brien Fleming para OS e o número real de eventos observados, o limite para declarar significância estatística foi de 0,03 para um alfa geral de 4,9% (Lan-DeMets 1983).

^f Valor de p baseado nos resultados da análise interina pré-planejada (primária). Com base em uma função de gasto alfa Lan-DeMets com limite do tipo Pocock e o número real de eventos observados, o limite para declarar significância estatística foi de 0,0481 para um alfa geral de 4,9% (Lan-DeMets 1983).

^g Resposta objetiva confirmada pelo Investigador por RECIST 1.1. Com base em pacientes com doença mensurável no início do estudo **IMFINZI** + gencitabina e cisplatina (n = 341), placebo + gencitabina e cisplatina (n = 343).

^h A análise foi realizada usando um teste CMH estratificado com fatores para o estado da doença e localização do tumor. Valor p nominal de 2 lados.

Figura 11. Curva de Kaplan-Meier de Sobrevida Global (OS) (DCO: 25 Feb 2022)

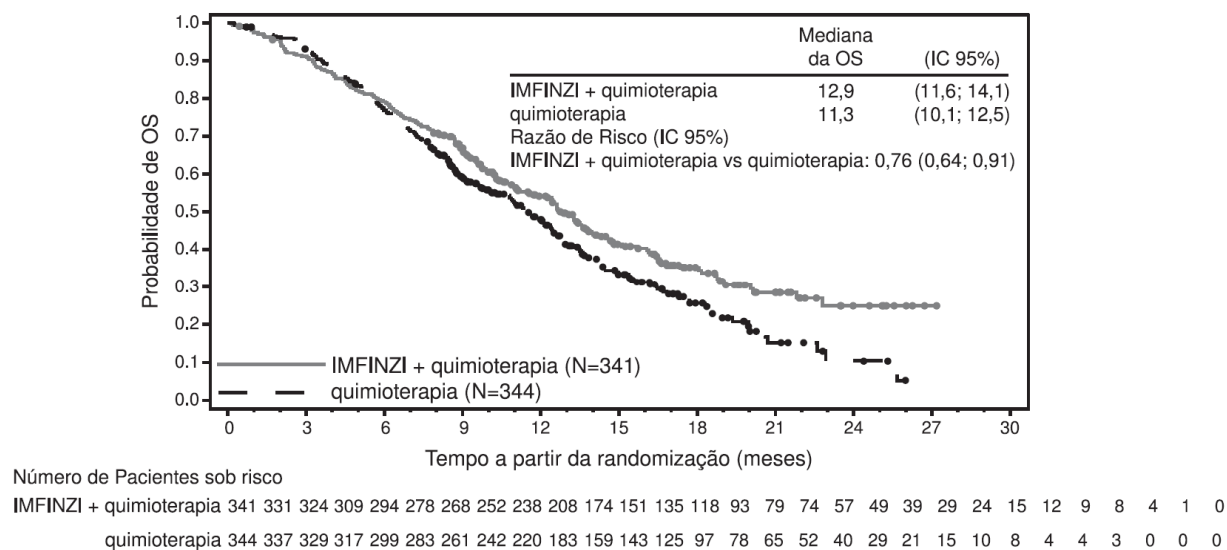
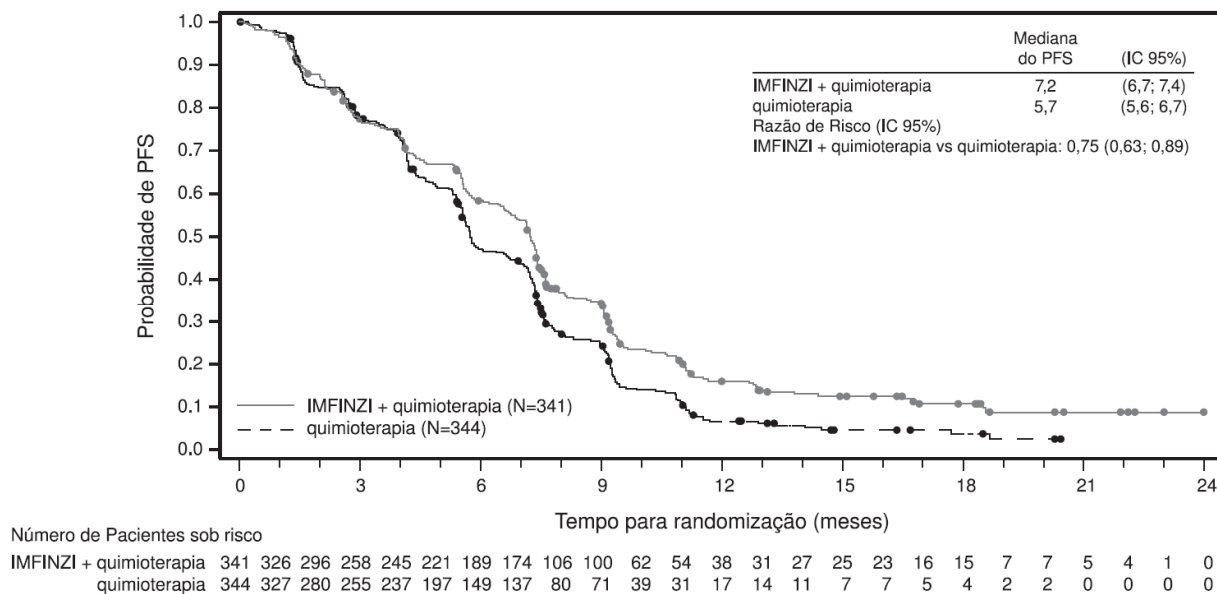


Figura 12. Curva de Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão (PFS) (DCO: 11 Ago 2021)



Análise de subgrupo

As melhorias em OS e PFS em favor dos pacientes que receberam **IMFINZI** + quimioterapia em comparação com aqueles que receberam placebo + quimioterapia foram consistentemente observadas nos subgrupos pré-

especificados com base em dados demográficos, região geográfica, localização do tumor primário, status da doença, ECOG PS e níveis de expressão de PD-L1.

Câncer Hepatocelular (CHC)

A eficácia da administração única de tremelimumabe e durvalumabe em intervalos regulares (sigla em inglês STRIDE, de *Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab*) foi avaliada no estudo HIMALAYA, um estudo randomizado, aberto, multicêntrico, em pacientes com CHC que não receberam tratamento anterior sistêmico para CHC. O estudo incluiu pacientes com câncer de fígado estágios BCLC B (não elegíveis para terapia locorregional) e BCLC C seguindo critérios de Barcelona e classificação Child-Pugh Classe A.

O estudo excluiu pacientes com coinfeção de hepatite viral B e C; sangramento gastrointestinal (GI) ativo ou documentado em período de 12 meses anteriores; ascite necessitando de intervenção não farmacológica no período de 6 meses; encefalopatia hepática no período de 12 meses antes do início do tratamento; distúrbios autoimunes ou inflamatórios ativos ou anteriormente documentados.

Pacientes com varizes esofágicas foram incluídos, exceto aqueles com sangramento GI ativo ou documentado em período de 12 meses anteriores à admissão ao estudo.

A randomização foi estratificada por invasão macrovascular (IMV) (sim ou não), etiologia da hepatopatia (vírus da hepatite B confirmado ou vírus da hepatite C confirmado ou outros) e escala de performance ECOG (0 vs. 1).

O estudo HIMALAYA randomizou 1171 pacientes em 1:1:1 para receber:

- **IMFINZI**: durvalumabe 1500 mg a cada 4 semanas
- STRIDE: administração única de tremelimumabe 300 mg e **IMFINZI** 1500 mg; seguida da administração de **IMFINZI** 1500 mg a cada 4 semanas
- S: Sorafenibe 400 mg duas vezes ao dia

O tratamento continuou enquanto foi observado benefício clínico ou até toxicidade inaceitável. Os pacientes em todos os braços puderam continuar recebendo tratamento após evidência de progressão da doença se, na opinião do Investigador, estivessem se beneficiando do medicamento em estudo e atendido todos os critérios de inclusão e exclusão para tratamento após progressão. Além disso, os pacientes do braço STRIDE que continuaram tratamento após progressão puderam retornar ao tratamento uma vez com dose única adicional de tremelimumabe 300 mg após o quinto ciclo de **IMFINZI**. Dos 182 pacientes incluídos no braço STRIDE que receberam **IMFINZI** após progressão, a sobrevida global (OS) mediana foi de 19,5 meses (IC de 95%:15,4, 23,4). Dos 30

pacientes incluídos no braço STRIDE que retomaram o tratamento com tremelimumabe, a OS mediana foi de 30,4 meses (IC de 95%: 23,4, NR).

Foram realizadas avaliações tumorais a cada 8 semanas nos primeiros 12 meses e posteriormente a cada 12 semanas. Também foram realizadas avaliações mensais de sobrevida nos primeiros 3 meses após descontinuação do tratamento e posteriormente a cada 2 meses.

O desfecho primário foi a OS. Os desfechos secundários principais foram sobrevida livre de progressão (PFS), taxa de resposta objetiva (ORR) e duração da resposta (DoR) avaliadas pelo Investigador de acordo com RECIST v1.1. Os resultados relatados pelos pacientes (PROs) também foram avaliados.

As características demográficas e da doença basal foram no geral representativas dos pacientes com CHC irressecável. Os dados demográficos basais da população geral do estudo foram os seguintes: homens (83,7%), idade <65 anos (50,4%), brancos (44,6%), asiáticos (50,7%), negros ou afrodescendentes (1,7%), outros (2,3%), escala de performance ECOG 0 (62,6%); classificação de Child-Pugh Classe A (99,5%), BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) grau B (19,2%), BCLC grau C (80,8%), invasão macrovascular (25,2%), disseminação extra-hepática (53,4%), etiologia viral; hepatite B (30,6%), hepatite C (27,2%), não infectado (42,2%).

O estudo demonstrou uma melhora estatística e clinicamente significativa na OS no braço STRIDE quando comparado ao braço S [HR=0,78 [IC de 95% 0,66, 0,92]; p=0,0035]. Os resultados de eficácia para o Estudo HIMALAYA são ilustrados na Tabela abaixo e Figura 13.

Tabela 28. Resultados de Eficácia do Estudo HIMALAYA para STRIDE vs. S e IMFINZI vs. S

	STRIDE (n=393)	S (n=389)	IMFINZI (n=389)
Duração do acompanhamento			
Acompanhamento médio	33,2	32,2	32,6
Variação	(31,7-34,5)	(30,4-33,7)	(31,6-33,7)
OS			
Número de mortes (%)	262 (66,7)	293 (75,3)	280 (72,0)
OS mediana (meses)	16,4	13,8	16,6
(IC de 95%)	(14,2-19,6)	(12,3-16,1)	(14,1-19,1)
HR (IC de 95%)	0,78 (0,66; 0,92)		NA
Valor de p ^a	0,0035		NA

HR (IC de 95%) ^b	NA	0,86 (0,73; 1,02)	
OS aos 12 meses (%) (IC de 95%)	60,2 (55,2 - 64,9)	56,2 (51,0 - 61,0)	59,3 (54,2-64,0)
OS aos 18 meses (%) (IC de 95%)	48,7 (43,6-53,5)	41,5 (36,5-46,4)	47,4 (42,4-52,3)
OS aos 24 meses (%) (IC de 95%)	40,5 (35,6-45,3)	32,6 (27,9-37,4)	39,6 (34,8-44,5)
OS aos 36 meses (%) (IC de 95%)	30,7 (25,8-35,7)	20,2 (15,8-25,1)	24,7 (20,0-29,8)
Valor de p	0,0029		0,1926
Número de pacientes tratados após a progressão	182	192	188
PFS			
Número de eventos (%)	335 (85,2)	327 (84,1)	345 (88,7)
PFS mediana (meses) (IC de 95%)	3,78 (3,68-5,32)	4,07 (3,75-5,49)	3,65 (3,19-3,75)
HR (IC de 95%)	0,90 (0,77 - 1,05)		NA
Valor de P ^c	0,1625		NA
HR (IC de 95%)	NA	1,02 (0,88-1,19)	
Valor de P ^c	NA	0,7736	
ORR			
ORR n (%)^{c,d}	79 (20,1)	20 (5,1)	66 (17,0)
Resposta Completa n (%)	12 (3,1)	0	6 (1,5)
Resposta Parcial n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)	60 (15,4)
Razão de probabilidade (IC de 95%)	4,69 (2,85; 8,04)		NA
	NA	3,8 (2,3; 6,6)	
Valor de p ^c	<0,0001		NA
Valor de p ^c	NA	<0,0001	
DoR^d			
DoR mediana (meses)	22,3	18,4	16,9
Tamanho da amostra (n)	79	20	66
% com duração de ≥ 6 meses	82,3	78,9	81,8
% com duração de ≥ 12 meses	65,8	63,2	57,8

^a Baseado na função de gasto alfa de Lan-DeMets com limite do tipo O'Brien Fleming com o número real de eventos observados, o limite para declaração de significância estatística para STRIDE vs. S foi 0,0398 para um total de 4,9% de 4,9% nos dois lados (Lan-DeMets 1983).

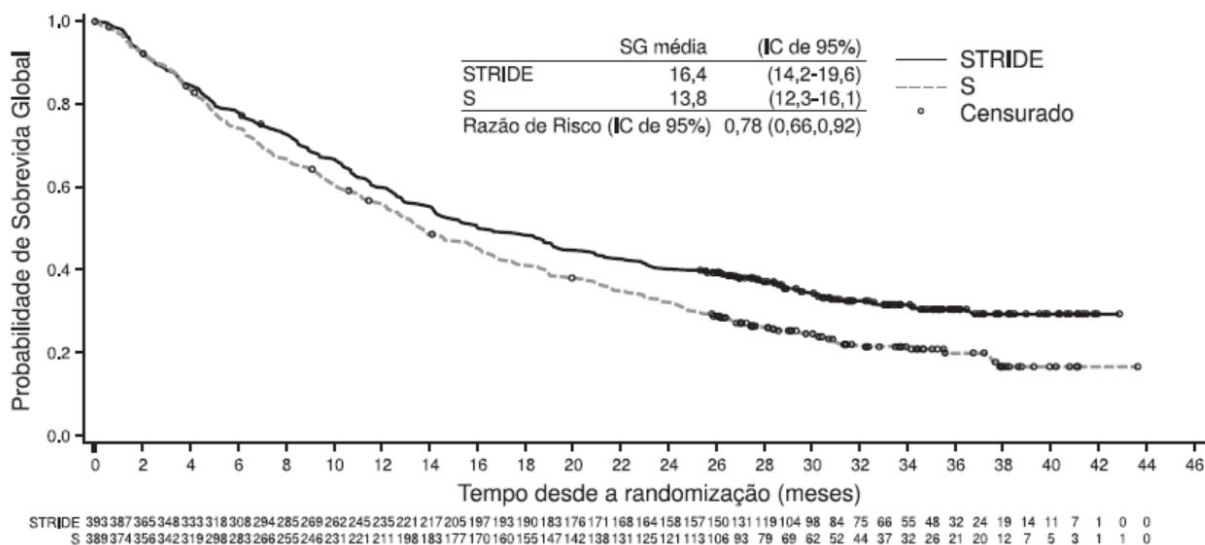
^b Baseado no modelo de Cox estratificado. A margem de não inferioridade para HR (**IMFINZI** vs. S) é de 1,08 usando um intervalo de confiança de 95,67% (nível alfa ajustado com base em uma função de gasto alfa Lan-DeMets)

^c Valor de p nominal. PFS e ORR não foram incluídos no Procedimento Estatístico de Múltiplos Testes (MTP).

^d Resposta completa confirmada.

NA=Não atingido; IC=Intervalo de Confiança

Figura 13. Curva de Kaplan-Meier da Sobrevida Global (OS)



Resultados relatados pelo paciente

Os resultados relatados pelos pacientes, função e qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) foram coletados com uso do EORTC QLQ-C30 e seu módulo de carcinoma hepatocelular (EORTC QLQ-CHC18). No basal, os resultados relatados pelos pacientes, função ou pontuações de HRQoL foram comparáveis entre os braços de estudo.

Atraso na deterioração dos sintomas, função e estado global de saúde/QoL

O braço STRIDE demonstrou uma melhora clinicamente significativa ao postergar o tempo até deterioração em uma ampla gama de sintomas relatados pelos pacientes, função e nível de saúde global/QoL em comparação a braço S. Um tempo mais longo até a deterioração dos sintomas (mediana em meses) foi observado no braço STRIDE em comparação ao braço S para os seguintes sintomas: nível de saúde global (7,5 vs. 5,7 meses, HR 0,76, $p = 0,0306$); função física (12,9 vs. 7,4 meses, HR 0,68; $p = 0,0020$), fadiga (7,4 vs. 5,4 meses, HR 0,71; $p = 0,0026$), náusea (25,0 vs. 11,0 meses, HR 0,65; $p = 0,0033$), perda de apetite (12,6 vs. 6,9 meses, HR 0,59; $p = 0,0026$).

<0,0001), dor abdominal (16,8 vs. 8,9 meses, HR 0,61; $p = 0,0008$) e inchaço abdominal (20,9 vs. 11,1 meses, HR 0,74; $p = 0,0431$).

Alteração desde o valor basal nos sintomas relatados pelos pacientes (modelo misto para medidas repetidas)

O braço STRIDE melhorou a HRQoL relatada pelo paciente para funcionalidade e diarreia demonstrando uma diferença nominal e uma mudança média clinicamente significativa desde o valor basal quando comparado ao braço S, desde a randomização até 8 meses (diferença média estimada aos 8 meses: -18,5 IC de 95%:-23,24, -13,84 e valor p :<0,0001).

Os resultados dos desfechos reportados pelos pacientes devem ser interpretados no contexto do desenho de estudo aberto.

CHC – Estudo 22

A segurança e eficácia de STRIDE foram avaliadas no Estudo 22, um estudo aberto, de várias partes e multicêntrico em 75 pacientes virgens de tratamento com imunoterapia que apresentavam CHC irressecável cuja doença progrediu com o uso de sorafenibe, ou eram intolerantes ao uso de sorafenibe ou recusaram o uso de sorafenibe. O estudo incluiu pacientes com BCLC Estágio C ou B (não elegíveis para terapia locorregional), escala de performance ECOG de 0 ou 1 e Classificação Child-Pugh Classe A.

O estudo excluiu pacientes com coinfeção por hepatite viral B e hepatite C; sangramento GI ativo ou documentado no período de 12 meses anterior; ascite necessitando de intervenção não farmacológica no período de 6 meses; encefalopatia hepática no período de 12 meses antes do início do tratamento; distúrbios autoimunes ou inflamatórios ativos ou anteriores documentados.

O tratamento continuou enquanto foi observado benefício clínico ou até toxicidade inaceitável. Os pacientes que concluíram os ciclos de administração estabelecidos e, segundo opinião do Investigador, estavam se beneficiando da droga em estudo e subsequentemente apresentaram evidência de progressão da doença durante a fase de monoterapia com **IMFINZI**, puderam retomar o tratamento com tremelimumabe 300 mg.

Foram realizadas avaliações tumorais a cada 8 semanas.

O desfecho primário foi a segurança e tolerabilidade. Os principais desfechos secundários incluíram OS, ORR e DoR. Os desfechos de ORR e DoR se basearam nas avaliações do Investigador e BICR de acordo com RECIST 1.1.

Os dados demográficos basais da população do estudo (STRIDE) foram os seguintes: homens (86,7%), idade <65 anos (45,3%), brancos (36,0%), asiáticos (58,7%), negros ou afrodescendentes (5,3%), outros (0%), escala de performance ECOG 0 (61,3%); Pontuação/Classe de Child-Pugh A/5 (68,0%), Pontuação/Classe de Child-Pugh A/6 (30,7%), invasão macrovascular (21,3%), disseminação extra-hepática (70,7%), etiologia viral; hepatite B (36,0%), hepatite C (28,0%), não infectado (36,0%); terapia sistêmica prévia (73,3%).

Os resultados de eficácia do Estudo 22 são apresentados na Tabela abaixo.

Tabela 29. Resultados de eficácia do Estudo 22^a

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

^a DCO (data de coleta de dados) da Análise final: 6 Nov 2020.

^b Confirmado por BICR de acordo com RECIST v1.1.

^c Resposta completa confirmada.

NA=Não atingido; IC=Intervalo de Confiança

Câncer de Endométrio – Estudo DUO-E

DUO-E foi um estudo de Fase III randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, de paclitaxel e carboplatina em combinação com **IMFINZI**, seguida de manutenção com **IMFINZI** em monoterapia ou em combinação com olaparibe em pacientes com câncer de endométrio avançado ou recorrente. Para pacientes com doença recorrente, a quimioterapia prévia foi permitida apenas se fosse administrada no contexto adjuvante e houvesse pelo menos 12 meses desde a data da última dose da administração quimioterapia até a data da recaída subsequente. O estudo incluiu pacientes com carcinomas epiteliais do endométrio de todas as histologias, incluindo carcinossarcomas. Foram excluídas pacientes com sarcoma endometrial.

A randomização foi estratificada pelo status (proficiente versus deficiente) das enzimas do sistema de reparo do DNA *mismatch repair* - MMR, estágio da doença (recorrente versus recém-diagnosticada) e região geográfica (Ásia versus resto do mundo). Os pacientes foram randomizados 1:1:1 para um dos seguintes braços:

- Braço 1 (paclitaxel e carboplatina): paclitaxel e carboplatina com placebo de durvalumabe a cada 3 semanas por um máximo de 6 ciclos. Após a conclusão do tratamento quimioterápico, as pacientes sem progressão objetiva da doença receberam placebo de durvalumabe a cada 4 semanas e comprimidos de placebo de olaparibe duas vezes ao dia como tratamento de manutenção até a progressão da doença.
- Braço 2 (paclitaxel e carboplatina + **IMFINZI**): paclitaxel e carboplatina com 1120 mg de **IMFINZI** a cada 3 semanas por um máximo de 6 ciclos. Após a conclusão do tratamento quimioterápico, as pacientes sem progressão objetiva da doença receberam 1.500 mg de durvalumabe a cada 4 semanas com comprimidos de placebo de olaparibe duas vezes ao dia como tratamento de manutenção até a progressão da doença.
- Braço 3 (paclitaxel e carboplatina + **IMFINZI** + olaparibe): paclitaxel e carboplatina com 1120 mg de **IMFINZI** a cada 3 semanas por um máximo de 6 ciclos. Após a conclusão do tratamento quimioterápico, as pacientes sem progressão objetiva da doença receberam 1500 mg de durvalumabe a cada 4 semanas com comprimidos de 300 mg de olaparibe duas vezes ao dia como tratamento de manutenção até a progressão da doença.

As pacientes que descontinuaram qualquer um dos produtos (durvalumabe/placebo ou olaparibe/placebo) por razões diferentes além da progressão da doença, poderiam continuar o tratamento com outro produto, se apropriado, com base em considerações de toxicidade e no critério do investigador.

O tratamento continuou até progressão da doença definida pelo RECIST v1.1 ou toxicidade inaceitável. As avaliações do tumor foram realizadas a cada 9 semanas durante as primeiras 18 semanas, em relação à randomização, e a cada 12 semanas a partir de então.

Os dados demográficos e as características iniciais da doença foram geralmente bem equilibrados entre os três braços do estudo (241 pacientes no Braço 1, 238 pacientes no Braço 2 e 239 pacientes no Braço 3). Os dados demográficos iniciais foram os seguintes: idade ≥ 65 anos (47%), idade mediana de 64 anos (variação: 22 a 86 anos), brancos (57%), asiáticos (30%), negros (5%) e outros (4%). As características da doença foram as seguintes: PS 0 (67%) da OMS/ECOG vs. PS 1 (33%), 47% de doença recentemente diagnosticada e 53% de doença recorrente; 80% com status tumoral pMMR e 20% com status tumoral dMMR.

Os subtipos histológicos foram endometrióide (60%), seroso (21%), carcinosarcoma (7%), epitelial misto (4%), células claras (3%), indiferenciado (2%), mucinoso ($<1\%$) e outros (3%).

O desfecho primário foi sobrevida livre de progressão (PFS), determinado pela avaliação do investigador utilizando RECIST 1.1. Os desfechos secundários de eficácia incluíram OS, PFS2, TFST, TDT, TSST, ORR e DoR.

O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na PFS para pacientes tratadas com paclitaxel e carboplatina + **IMFINZI**+ olaparibe, e para pacientes tratadas com paclitaxel e carboplatina + **IMFINZI** em comparação com paclitaxel e carboplatina isoladamente (vide Tabela abaixo, Figuras 14 e 15). Os resultados da PFS de acordo com a avaliação do BICR foram consistentes. O tempo médio de acompanhamento em pacientes foi de 15,4 meses no braço de paclitaxel e carboplatina + **IMFINZI** + olaparibe, 15,4 meses no braço de paclitaxel e carboplatina + **IMFINZI** e 12,6 meses no braço de paclitaxel e carboplatina. No momento da análise da PFS, os dados provisórios da OS estavam 28% maduros, com eventos em 199 dos 718 pacientes.

Tabela 30. Resultados de eficácia do Estudo DUO-E

	Paclitaxel e carboplatina + IMFINZI + olaparibe n=239	Paclitaxel e carboplatina + IMFINZI n=238	Paclitaxel e carboplatina n=241
PFS^a (DCO: 12 de abril 2023)			
Número de eventos (%)	126 (52,7)	139 (58,4)	173 (71,8)
Mediana^b PFS (meses) (95% IC)	15,1 (12,6-20,7)	10,2 (9,7-14,7)	9,6 (9,0-9,9)
HR ^c (95% IC)	0,55 (0,43-0,69)	0,71 (0,57-0,89)	NA
valor de p ^d	<0,0001	0,003	NA
PFS em 12 meses (%) (95% IC)	61,5 (54,9-67,4)	48,5 (41,8-54,9)	41,1 (34,6-47,5)
PFS em 18 meses (%) (95% IC)	46,3 (39,2-53,0)	37,8 (31,0-44,5)	21,7 (16,0-27,9)
OS (DCO: 12 de abril 2023)			
Número de eventos (%)	52 (21,8)	65 (27,3)	82 (34,0)
Mediana^b OS (meses) (95% IC)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)	25,9 (23,9; NR)
HR ^c (95% IC)	0,59 (0,42-0,83)	0,77 (0,56-1,07)	NA
valor de p ^{d,e}	0,003 (NS)	0,120 (NS)	NA
OS em 12 meses (%) (95% IC)	87,7 (82,7; 91,3)	84,2 (78,9; 88,3)	79,7 (74,0; 84,3)
OS em 18 meses (%) (95% IC)	79,4 (73,2; 84,3)	74,6 (68,0; 80,1)	69,0 (62,3; 74,8)
PFS2 (DCO: 12 de abril 2023)			
Número de eventos (%)	64 (26,8)	85 (35,7)	96 (39,8)
Mediana^b PFS2 (meses) (95% IC)	NR (NR-NR)	22,2 (18,7-NR)	19,1 (16,4-22,9)
HR (95% IC)	0,55 (0,40-0,76)	0,80 (0,59-1,07)	NA
TFST (DCO: 12 de abril 2023)			
Número de eventos (%)	105 (43,9)	128 (53,8)	160 (66,4)
Mediana^b TFST (meses) (95% IC)	21,4 (18,1-NR)	14,0 (11,5-19,8)	11,1 (10,2-12,7)

HR (95% IC)	0,50 (0,39-0,64)	0,72 (0,57-0,91)	NA
TD^f (DCO: 12 de abril 2023)			
Número de eventos (%)	139 (58,2)	163 (68,5)	198 (82,2)
Mediana^b TDT (meses) (95% IC)	15,1 (12,5-18,6)	9,9 (8,8-11,2)	8,8 (7,6-9,7)
HR (95% IC)	0,51 (0,41-0,63)	0,74 (0,60-0,91)	NA
TSST^g (DCO: 12 de abril 2023)			
Número de eventos (%)	57 (23,8)	75 (31,5)	93 (38,6)
Mediana^b TSST (meses) (95% IC)	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)	23,9 (21,6-NR)
HR (95% IC)	0,57 (0,40-0,78)	0,77 (0,57-1,05)	NA
ORR (DCO: 12 de abril 2023)			
ORR^h n (%)	117/184 (63,6)	125/202 (61,9)	109/198 (55,1)
Resposta completa n (%)	30 (16,3)	26 (12,9)	19 (9,6)
Resposta Parcial n (%)	87 (47,3)	99 (49,0)	90 (45,5)
DoR (DCO: 12 de abril 2023)			
Mediana DoR^b (meses) (95% IC)	21,3 (12,9-NR)	13,1 (10,4-NR)	7,7 (7,4-10,3)

Numa análise exploratória pré-planejada da PFS de paclitaxel e carboplatina + **IMFINZI** + olaparibe em comparação com paclitaxel e carboplatina + **IMFINZI**, o HR foi de 0,78 (IC 95%, 0,61; 0,99).

^a Avaliação do investigador.

^b Calculado pela técnica de Kaplan-Meier.

^c Uma HR menor que 1 favorece o braço paclitaxel e carboplatina + **IMFINZI** + olaparibe ou o braço paclitaxel e carboplatina + **IMFINZI** versus paclitaxel e carboplatina.

^d valor de p calculado usando um teste log-rank.

^e Não significativo em um nível de significância bilateral de 0,0006 para paclitaxel e carboplatina + **IMFINZI** + olaparibe vs. paclitaxel e carboplatina e 0,0011 para o braço paclitaxel e carboplatina + **IMFINZI** vs. paclitaxel e carboplatina.

^f O TDT é definido como o tempo desde a randomização até à descontinuação do tratamento ou morte.

^g TSST é definido como o tempo desde a randomização até a segunda terapia subsequente ou morte.

^h Resposta: Melhor resposta objetiva como resposta completa confirmada ou resposta parcial.

IC=Intervalo de confiança, NR=Não atingido, NS=Não significativo

Figura 14. Curva de Kaplan-Meier da Sobrevida livre de progressão (PFS)

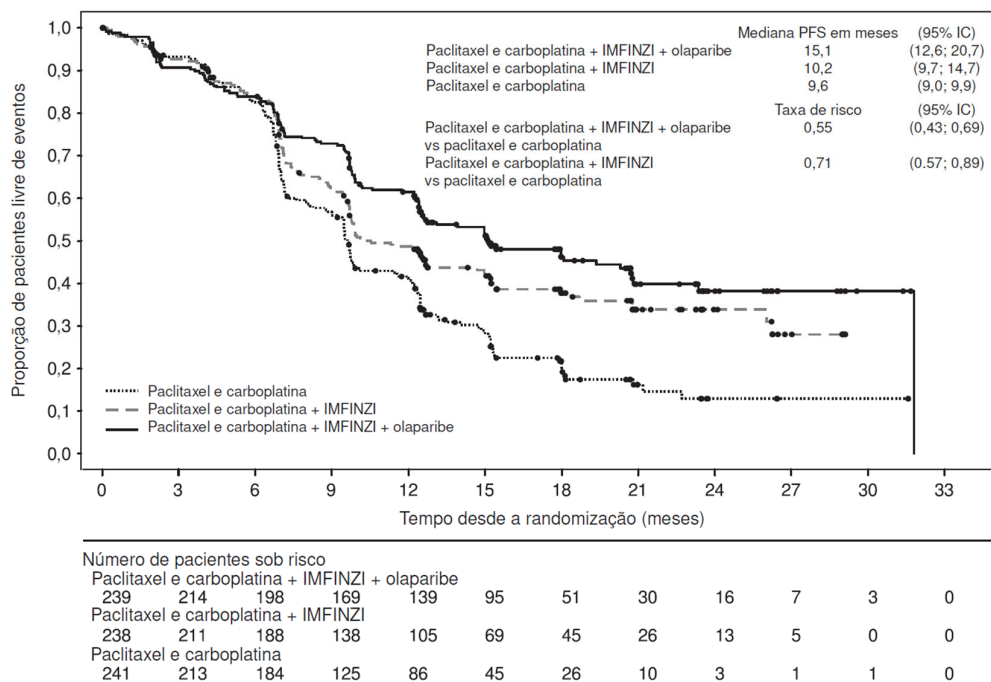
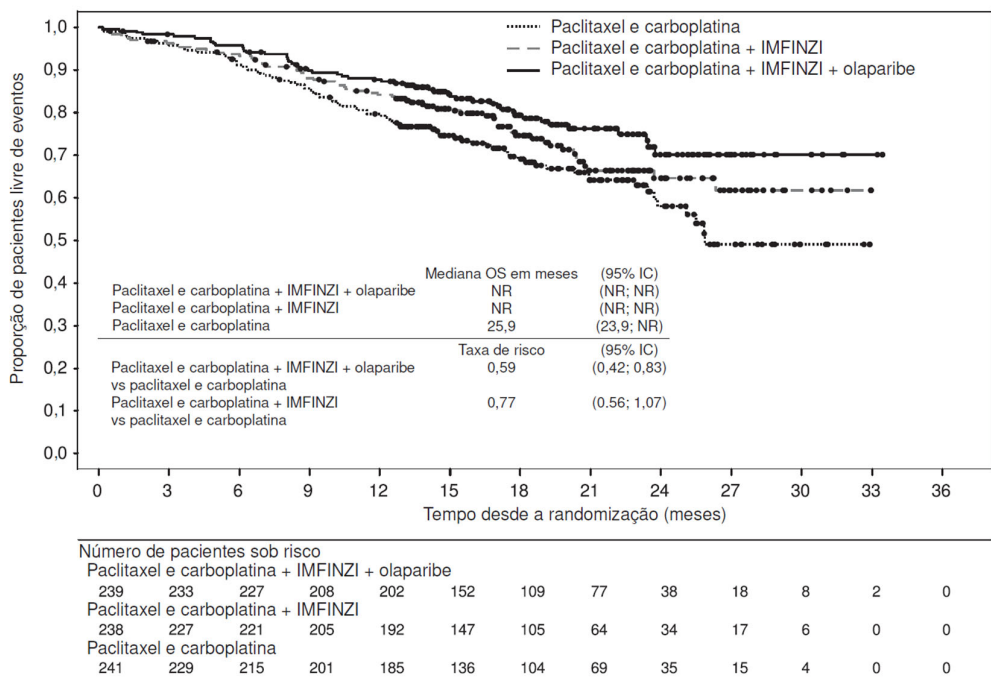


Figura 15. Curva de Kaplan-Meier da Sobrevida Global (OS)



As análises de eficácia por status de MMR são apresentadas na Tabela abaixo.

Tabela 31. Análises de subgrupos de eficácia por status MMR em pacientes com câncer de endométrio recém-diagnosticado avançado ou recorrente no estudo DUO-E

	Paclitaxel e carboplatina + IMFINZI + olaparibe	Paclitaxel e carboplatina + IMFINZI	Paclitaxel e carboplatina
MMR			
PFS^a (DCO: 12 de abril 2023)			
pMMR	N=191	N=192	N=192
Número de eventos (%)	108 (56,5)	124 (64,6)	148 (77,1)
Mediana^b PFS (meses) (95% IC)	15,0 (12,4-18,0)	9,9 (9,44-12,5)	9,7 (9,2-10,1)
HR ^c (95% IC)	0,57 (0,44-0,73)	0,77 (0,60-0,97)	NA
PFS em 12 meses (%) (95% IC)	59,4 (52,0-66,0)	44,4 (37,1-51,4)	40,8 (33,6-47,8)
PFS em 18 meses (%) (95%)	42,0 (34,1-49,6)	31,3 (24,2-38,6)	20,0 (14,1-26,7)
dMMR	N=48	N=46	N=49
Número de eventos (%)	18 (37,5)	15 (32,6)	25 (51,0)
Mediana^b PFS (meses) (95% IC)	31,8 (12,4-NR)	NR (NR-NR)	7,0 (6,7-14,8)
HR ^c (95% IC)	0,41 (0,21-0,75)	0,42 (0,22-0,80)	NA
PFS em 12 meses (%) (95% IC)	70,0 (54,7-81,0)	67,9 (51,1-80,0)	43,3 (27,3-58,3)
PFS em 18 meses (%) (95% IC)	62,7 (46,9-75,0)	67,9 (51,1-80,0)	31,7 (16,7-47,9)
OS (DCO: 12 de abril 2023)			
pMMR	N=191	N=192	N=192
Número de eventos (%)	46 (24,1)	58 (30,2)	64 (33,3)

Mediana^b OS (meses) (95% IC)	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)	25,9 (25,1-NR)
HR ^c (95% IC)	0,69 (0,47-1,00)	0,91 (0,64-1,30)	NA
OS em 12 meses (%) (95% IC)	87,3 (81,7-91,3)	82,5 (76,3-87,2)	81,0 (74,6-85,9)
OS em 18 meses (%) (95% IC)	76,9 (69,5-82,7)	71,7 (64,0-78,1)	69,9 (62,3-76,2)
dMMR	N=48	N=46	N=49
Número de eventos (%)	6 (12,5)	7 (15,2)	18 (36,7)
Mediana^b OS (meses) (95% IC)	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)	23,7 (16,9-NR)
HR ^c (95% CI)	0,28 (0,10-0,68)	0,34 (0,13-0,79)	NA
OS em 12 meses (%) (95% IC)	89,2 (76,0-95,4)	91,2 (78,2-96,6)	74,4 (59,4-84,6)
OS em 18 meses (%) (95% IC)	89,2 (76,0-95,4)	86,1 (71,5-93,6)	65,8 (49,4-78,0)

^a Avaliado por um investigador.

^b Calculado pela técnica de Kaplan-Meier.

^c Uma HR inferior a 1 favorece o braço paclitaxel e carboplatina + **IMFINZI** + olaparibe ou o braço paclitaxel e carboplatina + **IMFINZI** versus paclitaxel e carboplatina.

IC=Intervalo de confiança, NR=Não atingido

Resultados relatados pelo paciente

IMFINZI em combinação com paclitaxel e carboplatina seguido de tratamento de manutenção com **IMFINZI** em monoterapia ou em combinação com olaparibe, quando comparado com paclitaxel e carboplatina, não teve efeito prejudicial sobre o câncer de endométrio ou aos sintomas da doença. As alterações de sintomas, funções e estado de saúde global/QoL relatados pelas pacientes desde o início do estudo foram semelhantes em todos os braços.

Câncer de bexiga músculo-invasivo (CBMI) – Estudo NIAGARA

NIAGARA foi um estudo de Fase III randomizado, aberto e multicêntrico, projetado para avaliar a eficácia de **IMFINZI** neoadjuvante em combinação com gencitabina e cisplatina, seguido por monoterapia adjuvante com **IMFINZI** em pacientes com CBMI. O estudo randomizou 1.063 pacientes que eram candidatos à cistectomia radical e não haviam recebido quimioterapia sistêmica prévia ou terapia imunomediada para o tratamento de CBMI. O estudo excluiu pacientes com histologia não urotelial pura, qualquer histologia de pequenas células e câncer primário urotelial não relacionado à bexiga (ou seja, ureter, uretral ou pelve renal), doença autoimune ativa ou previamente documentada, tuberculose ativa ou hepatite B ou C ou infecção por HIV, ou uso de medicação imunossupressora dentro de 14 dias da primeira dose de durvalumabe, exceto corticosteroides sistêmicos quando usados em doses fisiológicas ou como pré-medicação.

A randomização foi estratificada pelo estágio clínico do tumor T2N0 vs. > T2N0 (incluindo T2N1, T3 e T4a), função renal (função renal adequada: depuração de creatinina [CrCl] ≥ 60 mL/min vs. função renal limítrofe: CrCl ≥ 40 mL/min a < 60 mL/min) e status de expressão de PD-L1 (alto vs. baixo/negativo).

Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber **IMFINZI** perioperatório com quimioterapia neoadjuvante (Braço 1) ou quimioterapia neoadjuvante sozinha (Braço 2):

- Braço 1 (**IMFINZI** + quimioterapia): **IMFINZI** 1500 mg + gencitabina 1000 mg/m² e cisplatina 70 mg/m² no Dia 1, e então gencitabina 1000 mg/m² no Dia 8, a cada 3 semanas por 4 ciclos antes da cirurgia, seguido por **IMFINZI** 1500 mg a cada 4 semanas por até 8 ciclos após a cirurgia, ou
- Braço 2 (quimioterapia): gencitabina 1000 mg/m² e cisplatina 70 mg/m² no Dia 1, e então gencitabina 1000 mg/m² no Dia 8, a cada 3 semanas por 4 ciclos antes da cirurgia, sem tratamento pós-cirúrgico.

Pacientes com função renal limítrofe receberam dose dividida de cisplatina de 35 mg/m² nos dias 1 e 8 de cada ciclo.

Uma avaliação do tumor por RECIST 1.1 foi realizada no início do estudo e após a conclusão da terapia neoadjuvante (antes da cirurgia). Após a cirurgia, as avaliações do tumor por RECIST 1.1 foram realizadas a cada 12 semanas durante os primeiros 24 meses, depois a cada 24 semanas durante 36 meses e depois a cada 52 semanas até a progressão, o fim do estudo ou a morte.

Os desfechos primários foram resposta patológica completa (pCR) por revisão central cega de patologia e sobrevida livre de eventos (EFS), que incluiu a avaliação por revisão central cega independente (BICR). O principal desfecho secundário foi a sobrevida global (OS). Outros desfechos secundários de eficácia incluíram a proporção de pacientes que atingiram < P2 por revisão de patologia local, a proporção de pacientes que foram submetidos à cistectomia radical, sobrevida livre de metástases (MFS), EFS em 24 meses, sobrevida livre de doença (DFS) e tempo desde a randomização até a segunda progressão na terapia subsequente (PFS2).

Os dados demográficos e as características basais da doença foram geralmente bem equilibrados entre os 533 pacientes no Braço 1 e 530 pacientes no Braço 2. Os dados demográficos basais foram os seguintes: masculino (81,8%), idade < 65 anos (46,9%), branco (67%), asiático (27,9%), negro ou afro-americano (0,9%), outro (0,8%), hispânico ou latino (8,0%) e ECOG PS 0 (78,4%) vs. PS 1 (21,6%). As características da doença foram as seguintes: Estágio tumoral T2N0 (40,3%) e > T2N0a (59,7%), linfonodos regionais N0 (94,5%) e N1 (5,5%), função renal adequada (81,1%) e função renal limítrofe (18,9%) e status de expressão de PD-L1 alto (73,1%) e baixo/negativo (26,9%). Os subtipos histológicos incluíram carcinoma urotelial (84,5%), carcinoma urotelial com diferenciação escamosa (8,2%), carcinoma urotelial com histologia variante (5,0%) e carcinoma urotelial com diferenciação glandular (2,4%).

Em uma análise intermediária pré-especificada, o estudo demonstrou uma melhora estatística e clinicamente significativa na EFS no braço **IMFINZI** + quimioterapia em comparação ao braço quimioterapia [RR = 0,68 (IC 95%: 0,56, 0,82), p = <0,0001]. O estudo também demonstrou uma melhora estatística e clinicamente significativa da OS no braço **IMFINZI** + quimioterapia em comparação ao braço quimioterapia [RR = 0,75 (IC 95%: 0,59, 0,93), p = 0,0106]. Uma melhora numérica nas taxas de pCR foi observada no braço **IMFINZI** + quimioterapia [Taxa de resposta = 37,3% (IC 95%: 33,2, 41,6)] em comparação ao braço quimioterapia [Taxa de resposta = 27,5% (IC 95%: 23,8, 31,6)]. Vide Tabela abaixo, Figuras 16 e 17.

Tabela 32. Resultados de eficácia do estudo NIAGARA

	IMFINZI + quimioterapia (N=533)	Quimioterapia (N = 530)
EFS^a		
Número de eventos (%)	187 (35,1)	246 (46,4)
EFS mediana (meses) (IC 95%)^b	NA (NA, NA)	46,1 (32,2, NA)
HR (IC 95%) ^c	0,68 (0,56, 0,82)	
Valor de P bilateral ^{d,e}	<0,0001	

	IMFINZI + quimioterapia (N=533)	Quimioterapia (N = 530)
EFS em 24 meses (%) (IC 95%) ^b	67,8 (63,6, 71,7)	59,8 (55,4, 64,0)
pCR ^f		
Número de pacientes com resposta	199	146
Taxa de resposta, % (IC 95%) ^g	37,3 (33,2, 41,6)	27,5 (23,8, 31,6)
Razão de probabilidade (IC 95%) ^h	1,60 (1,23, 2,09)	
Valor de P bilateral ^{h,i}	0,0005	
OS ^a		
Número de eventos (%)	136 (25,5)	169 (31,9)
OS mediana (meses) (IC 95%) ^b	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
HR (IC 95%) ^c	0,75 (0,59, 0,93)	
Valor de P bilateral ^{d,e}	0.0106	
OS em 24 meses (%) (IC 95%) ^b	82,2 (78,7, 85,2)	75,2 (71,3, 78,8)
A proporção de pacientes submetidos à cistectomia radical ^a		
Número de pacientes submetidos à cistectomia radical	469	441
Taxa de cistectomia radical, % (IC 95%) ^g	88,0 (84,9, 90,6)	83,2 (79,7, 86,3)
Razão de probabilidade (IC 95%) ^h	1,48 (1,05, 2,10)	
Valor de P bilateral ^{h,j}	0,0265	
Proporção de pacientes que atingiram resposta patológica <P2 na cistectomia (FAS) ^a		
Número de pacientes que atingiram < P2	265	215
Taxa de resposta, % (IC 95%) ^g	49,7 (45,4, 54,0)	40,6 (36,4, 44,9)
Razão de probabilidade (IC 95%) ^h	1,47 (1,15, 1,88)	
Valor de P bilateral ^{h,j}	0,0024	
DFS em pacientes submetidos à cistectomia radical e que tiveram um exame basal adjuvante ^a		
Número de eventos (%)	78/352 (22,2)	102/337 (30,3)
DFS mediana (meses) (IC 95%) ^b	NA (NA, NA)	NA (51,3, NA)

	IMFINZI + quimioterapia (N=533)	Quimioterapia (N = 530)
HR (IC 95%) ^c	0,69 (0,51, 0,93)	
Valor de P bilateral ^{d,j}	0,0143	
PFS ^a		
Número de eventos PFS2 (%)	138 (25,9)	171 (32,3)
PFS mediana (meses) (IC 95%) ^b	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
HR (IC 95%) ^c	0,76 (0,61, 0,95)	
Valor de P bilateral ^{d,j}	0,0155	
MFS ^a		
Número de eventos (%)	152 (28,5)	201 (37,9)
MFS mediana (meses) (IC 95%) ^b	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
HR (IC 95%) ^c	0,67 (0,54, 0,83)	
Valor de P bilateral ^{d,j}	0,0002	
MFS em 24 meses (%) (IC 95%) ^b	75,1 (71,0, 78,8)	65,1 (60,6, 69,3)

^a Os resultados são baseados em uma análise interina pré-especificada (DCO: 29 de abril de 2024) que ocorreu 68 meses após o início do estudo.

^b Calculado usando a técnica de *Kaplan-Meier*.

^c Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado com estágio do tumor [T2N0 vs. > T2N0], função renal [adequada vs. limítrofe] e status PD-L1 [alto vs. baixo/negativo] como fatores de estratificação.

^d Com base no teste de log-rank estratificado com estágio do tumor [T2N0 vs. > T2N0], função renal [adequada vs. limítrofe] e status PD-L1 [alto vs. baixo/negativo] como fatores de estratificação.

^e O limite para declarar significância estatística para os desfechos primários de eficácia, taxa de pCR, EFS e o principal desfecho secundário OS, foi determinado por um procedimento de teste múltiplo com uma estratégia de reciclagem alfa-exaustiva. O alfa alocado para EFS e OS na análise intermediária foi baseado em uma função de gasto alfa de *Lan-DeMets* com abordagem *O'Brien Fleming*. (pCR = 0,001, EFS = 0,0412, OS = 0,0154, bilateral).

^f Com base em uma análise descritiva atualizada do desfecho primário. Na análise final pré-especificada anterior de pCR (DCO: 14 de janeiro de 2022), uma melhora numérica nas taxas de pCR foi observada no braço **IMFINZI** + quimioterapia [Taxa de resposta = 33,8% (IC de 95%: 29,8, 38,0)] em comparação ao braço de quimioterapia [Taxa de resposta = 25,8% (IC de 95%: 22,2, 29,8)] [Razão de probabilidade 1,49 (IC de 95%: 1,14, 1,96), p = 0,0038].

^g O IC foi calculado usando o método *Clopper Pearson*.

^h Obtido usando regressão logística ajustada para os fatores de estratificação (função renal [adequada vs. limítrofe], estágio do tumor [T2N0 vs. > T2N0] e status PD-L1 [alto vs. baixo/negativo] por Sistema interativo de resposta por voz (IVRS)).

ⁱ O valor de P é nominal.

^j O valor de P é nominal, pois o ponto final não está incluído no procedimento de teste múltiplo.
IC = Intervalo de confiança, HR = Razão de risco, NA = Não atingido

Figura 16. Curva de Kaplan-Meier do EFS

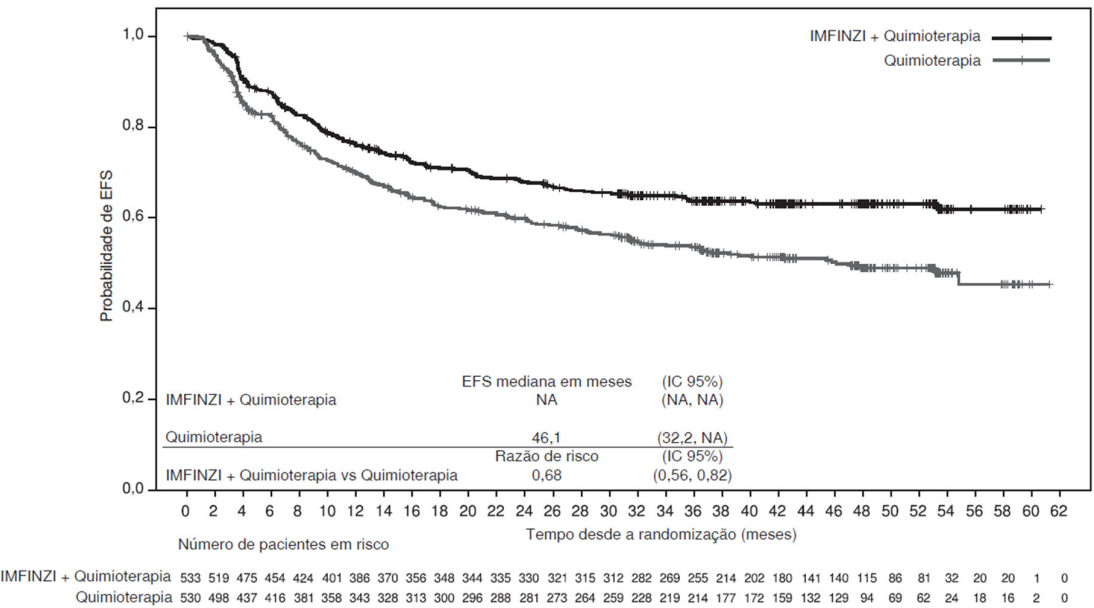
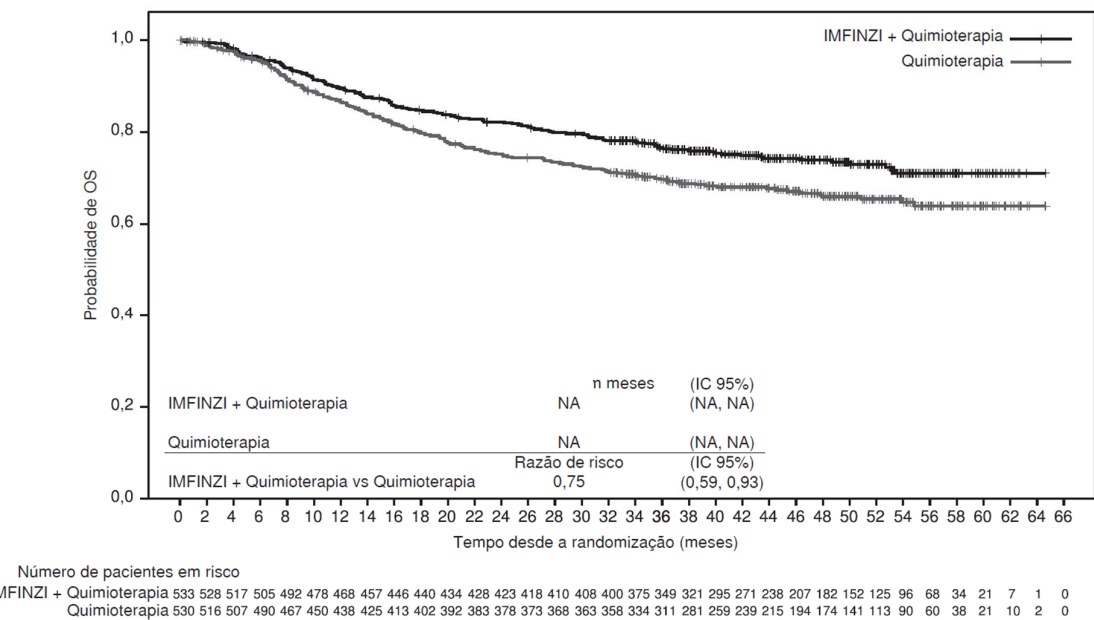


Figura 17. Curva de Kaplan-Meier do OS



Análise de subgrupos

Melhorias no EFS favorecendo pacientes no Braço 1 em comparação com pacientes no Braço 2 foram consistentes em subgrupos pré-especificados com base em características demográficas e da doença basal. Melhorias na OS favorecendo pacientes no Braço 1 em comparação com pacientes no Braço 2 foram geralmente consistentes em subgrupos pré-especificados com base em características demográficas e da doença basal.

Resultados Relatados pelo Paciente (PRO)

Sintomas relatados pelo paciente, funcionalidade e qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) foram coletados usando o EORTC QLQ-C30. O questionário deveria ser coletado no Dia 1 de cada ciclo e administrado antes da discussão da progressão da doença e dosagem. No basal, os sintomas relatados pelo paciente, funcionalidade ou pontuações de HRQoL foram comparáveis entre os braços do estudo. No geral, os dados PRO/HRQoL foram geralmente semelhantes entre os braços do tratamento durante todo o período geral do estudo. O tempo de deterioração e a mudança em relação às análises iniciais foram consistentes com nenhum prejuízo nos sintomas, funcionalidade e qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) de acordo com o EORTC QLQ-C30 no Braço 1 em comparação ao Braço 2.

Câncer de bexiga não músculo-invasivo (CBNMI) – Estudo POTOMAC

A eficácia do **IMFINZI** em combinação com o tratamento de indução e manutenção com BCG intravesical foi avaliada no estudo POTOMAC. POTOMAC foi um estudo randomizado, aberto e multicêntrico, que envolveu 1.018 pacientes com câncer de bexiga não músculo-invasivo (CBNMI) de alto risco. Um tumor de alto risco foi definido como qualquer uma das seguintes condições: Tumor invadindo a lâmina própria (estágio T1); Tumor de alto grau (grau histológico 3 - G3); Presença de carcinoma in situ (CIS); Ou tumores múltiplos, recorrentes e de grandes dimensões (com diâmetro do maior tumor igual ou superior a 3 cm), sendo necessário que todas essas características estivessem presentes para atender a este último critério. Os pacientes tinham 18 anos ou mais com diagnóstico histologicamente confirmado de CBNMI de alto risco, que eram BCG-naïve (ou seja, pacientes que não haviam recebido BCG intravesical previamente ou que haviam interrompido o tratamento há mais de 3 anos antes da entrada no estudo) e não haviam recebido terapia sistêmica prévia para CBNMI. Os pacientes deveriam ter realizado ressecção completa de toda a doença papilar Ta/T1 antes da randomização; no entanto, pacientes com CIS residual após a ressecção transuretral do tumor vesical eram elegíveis para inclusão.

O estudo excluiu pacientes com invasão linfovascular do tumor vesical; carcinoma urotelial não músculo-invasivo extravesical concomitante; sinais ou sintomas de infecção localizada da bexiga nas 2 semanas anteriores ao início do **IMFINZI**; tratamento com antibióticos na semana anterior ao início do BCG; distúrbios autoimunes ou inflamatórios ativos ou previamente documentados; histórico de imunodeficiência; tuberculose ativa, hepatite B, hepatite C ou infecção por HIV; administração de imunossupressão sistêmica nos 14 dias anteriores ao início

do **IMFINZI**; ou pacientes que receberam vacina de vírus vivos atenuados nos 30 dias anteriores ou 90 dias após o início do **IMFINZI**.

A randomização foi estratificada por doença papilar de alto risco (sim vs. não) e CIS (sim vs. não). Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1:1 para receber:

- Braço 1: **IMFINZI** 1500 mg a cada 4 semanas por 13 ciclos + indução com BCG semanalmente por 6 semanas, seguida de manutenção com BCG semanalmente por 3 semanas nos meses 3, 6, 12, 18 e 24.
- Braço 2: **IMFINZI** 1500 mg a cada 4 semanas por 13 ciclos + indução com BCG semanalmente por 6 semanas.
- Braço 3: Indução com BCG semanalmente por 6 semanas, seguida de manutenção com BCG semanalmente por 3 semanas nos meses 3, 6, 12, 18 e 24.

Para pacientes com doença CIS persistente aos 3 meses, foi permitida uma única reindução com BCG por 6 semanas. Se os pacientes não atingissem resposta completa após a reindução, eram descontinuados do tratamento.

As avaliações tumorais foram conduzidas a cada 3 meses a partir da data de randomização até 36 meses e, depois, a cada 6 meses.

O desfecho primário foi a sobrevida livre de doença (DFS) para **IMFINZI** + indução e manutenção com BCG *versus* indução e manutenção com BCG isoladamente, segundo avaliação do investigador. A DFS foi definida como o tempo desde a data de randomização até a data da primeira recorrência de doença de alto risco ou óbito.

Entre 659 pacientes com câncer de bexiga não músculo-invasivo (CBNMI), excluindo carcinoma in situ (CIS), os dados demográficos do estudo estavam bem equilibrados entre todos os braços do estudo. Os perfis demográficos basais foram: sexo masculino (78,1%), idade $\geq$ 65 anos (60,1%), mediana de idade de 67 anos (variação: 21 a 86 anos), brancos (82,5%), asiáticos (14,3%), negros ou afro-americanos (0,3%), outros (1,7%), não hispânicos ou latinos (95,9%) e fumantes atuais ou ex-fumantes (68,1%). As características da doença foram as seguintes: CBNMI recorrente (31,3%), estágio tumoral Ta (36,3%), estágio tumoral T1 (63,6%) e grau tumoral papilar G3 (45,1%). A duração mediana de seguimento dos pacientes censurados foi de 60,8 meses (faixa: 0,03 a 78,9 meses).

A Tabela abaixo e a Figura 18 apresentam um resumo dos resultados de eficácia.

Tabela 33. Resultados de Eficácia para pacientes com CBNMI excluindo carcinoma in situ (CIS)* no estudo POTOMAC

Desfechos	IMFINZI + BCG ^a (N = 217)	BCG ^a (N = 220)
DFS^b		
Número de eventos (%)	37 (17,1)	65 (29,5)
DFS mediana (meses) (IC 95%)	NA (NA, NA)	NA (74,0, NA)
HR (IC 95%) ^c	0,56 (0,37, 0,84)	
Valor de p bilateral ^d	0,0046	

* Descreve pacientes com câncer de bexiga não músculo-invasivo (CBNMI) exclusivamente papilar.

^a BCG foi administrada como tratamento de indução e manutenção.

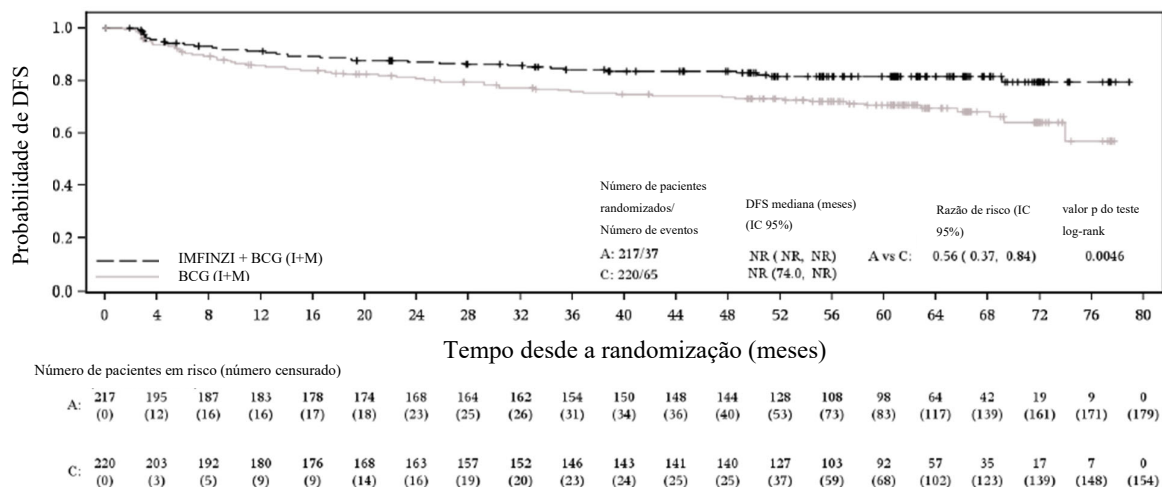
^b DFS foi avaliada pelo Investigador.

^c Baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox não estratificado, com empates tratados pela abordagem de Efron.

^d A análise foi realizada utilizando o teste de *log-rank* não estratificado

IC = Intervalo de Confiança; HR= Razão de risco; NA = Não atingido.

Figura 18. Curva de Kaplan-Meier para DFS de pacientes com CBNMI excluindo carcinoma in situ (CIS)



No momento da análise, a maturidade geral da sobrevida global (OS) era de 10%, com 28 eventos (12,9%) no braço IMFINZI + BCG e 42 eventos (19,1%) no braço BCG isolado.

Adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica (CG/CJGE) ressecável – Estudo MATTERHORN

MATTERHORN foi um estudo de Fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, projetado para avaliar a eficácia de **IMFINZI** em combinação com quimioterapia FLOT como tratamento neoadjuvante e adjuvante, seguido por monoterapia adjuvante com **IMFINZI**, em pacientes com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica ressecável (Estágio II a Estágio IVA [AJCC, 8ª edição]). O estudo incluiu pacientes não tratados previamente com CG/CJGE ressecável, sem exposição prévia à terapia imunomediada e status de desempenho WHO/ECOG de 0 ou 1. Os pacientes foram inscritos independentemente do nível de expressão PD-L1 e antes da randomização, os pacientes tiveram seus status de expressão de PD-L1 tumoral confirmado usando o estudo Ventana PD-L1 (SP263). O estudo excluiu pacientes com distúrbios autoimunes ou inflamatórios ativos ou previamente documentados, ou uso de medicação imunossupressora dentro de 14 dias da primeira dose de **IMFINZI**.

A randomização foi estratificada por região geográfica (Ásia vs. não Ásia), estado clínico dos linfonodos (positivo vs. negativo) e estado de expressão de PD-L1 (TAP < 1% vs. TAP ≥ 1%).

Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para um dos seguintes braços de tratamento. Não foi permitido o cruzamento entre os braços do estudo.

- Braço 1: **IMFINZI** 1500 mg no Dia 1 + quimioterapia FLOT nos Dias 1 e 15 a cada 4 semanas por 4 ciclos (1 dose de **IMFINZI** e 2 doses de FLOT por ciclo; 2 ciclos neoadjuvantes + 2 ciclos adjuvantes), seguido de **IMFINZI** 1500 mg no Dia 1 a cada 4 semanas por até 10 ciclos adicionais após a cirurgia por um total de 12 ciclos (1 dose por ciclo).
- Braço 2: Placebo no Dia 1 + quimioterapia FLOT nos Dias 1 e 15 a cada 4 semanas por 4 ciclos (1 dose de placebo e 2 doses de FLOT por ciclo; 2 ciclos neoadjuvantes + 2 ciclos adjuvantes), seguido de placebo no Dia 1 a cada 4 semanas por 10 ciclos adicionais após a cirurgia por um total de 12 ciclos (1 dose por ciclo).

Pacientes na fase neoadjuvante ou adjuvante que interromperam a quimioterapia FLOT por outros motivos além da progressão ou recorrência da doença poderiam, a critério do investigador, continuar o tratamento com monoterapia com **IMFINZI**, conforme descrito acima.

Uma avaliação inicial do tumor segundo o RECIST 1.1 foi realizada antes do início da terapia neoadjuvante, com uma varredura de acompanhamento antes da cirurgia, dentro de 4 semanas após a dose final de quimioterapia.

Uma varredura inicial adjuvante foi realizada 4 semanas após a cirurgia e antes do início do tratamento adjuvante. As avaliações tumorais foram realizadas a cada 12 semanas (em relação à varredura inicial adjuvante) por 2 anos e, posteriormente, a cada 24 semanas até progressão radiológica definida pelo RECIST 1.1, retirada do consentimento ou óbito.

O desfecho primário do estudo foi a sobrevida livre de eventos (EFS) por meio de revisão central independente e cega (BICR). Os principais desfechos secundários foram a sobrevida global (OS) e a taxa de resposta patológica completa (pCR) por meio de revisão patológica central e cega. Outros objetivos secundários de eficácia incluíram os resultados relatados pelo paciente (PROs).

Os dados demográficos e as características basais da doença foram geralmente bem equilibrados entre os dois braços do estudo (474 pacientes no Braço 1 e 474 pacientes no Braço 2). Os dados demográficos basais da população geral foram os seguintes: sexo masculino (71,9%), idade ≥ 65 anos (41,4%), idade mediana de 62 anos (faixa: 26 a 84), brancos (67,8%), asiáticos (20,4%), negros ou afro-americanos (1,1%), indígenas americanos ou nativos do Alasca (4,0%), outras raças (1,7%), não hispânicos ou latinos (80,0%), OMS/ECOG PS 0 (74,2%) versus PS 1 (25,8%). As características da doença foram as seguintes: Estágio II (29,4%), Estágio III (61,7%), Estágio IVA (8,8%), Gástrico (67,5%), Junção gastroesofágica (32,5%), Siewert tipo 1 (10,4%), Siewert tipo 2 (14,8%), Siewert tipo 3 (7,3%), tipo intestinal (50,9%), tipo difuso (26,3%), tipo indeterminado (22,8%), estado clínico dos linfonodos positivo (70,4%), estado clínico dos linfonodos negativo (29,2%), estado de expressão de PD-L1 TAP $\geq 1\%$ (90,0%), estado de expressão de PD-L1 TAP $< 1\%$ (10,0%).

Houve 431 (90,9%) pacientes no Braço 1 que tentaram cirurgia com intenção curativa, em comparação com 428 (90,3%) pacientes no Braço 2. Houve 412 (86,9%) pacientes no Braço 1 que concluíram a cirurgia com intenção curativa, em comparação com 400 (84,4%) pacientes no Braço 2.

Em uma análise interina pré-especificada, o estudo demonstrou uma melhora estatística e clinicamente significativas na EFS [RR = 0,71 (IC 95%: 0,58, 0,86), $p = < 0,001$] no braço **IMFINZI** em comparação ao braço placebo. O estudo também demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na taxa de pCR no braço **IMFINZI** [taxa de resposta de 19,2% (IC 95%: 15,7, 23,0)] em comparação ao braço placebo [taxa de resposta de 7,2% (IC 95%: 5,0, 9,9)]. Na análise final de sobrevida global (OS), o estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa e clinicamente relevante na OS [HR=0,78 (IC 95%: 0,63, 0,96), $p=0,021$] para o braço **IMFINZI** em comparação com o braço placebo. Vide Tabela abaixo, Figuras 19 e 20.

Tabela 34: Resultados de eficácia do estudo MATTERHORN

	IMFINZI + Quimioterapia FLOT (N=474)	Placebo + Quimioterapia FLOT (N = 474)
EFS^a		
Número de eventos, n (%)	167 (35,2%)	218 (46%)
EFS mediana (IC 95%) (meses) ^b	NR (40,7, NR)	32,8 (27,9, NR)
HR (IC 95%) ^c	0,71 (0,58, 0,86)	
Valor de p bilateral ^{d,e}	<0,001	
EFS em 24 meses, % (IC 95%) ^b	67,4 (62,9, 71,6)	58,5 (53,8, 63,0)
OS^f		
Número de mortes (%)	160 (33,8%)	192 (40,5%)
Mediana de OS (IC 95%) (meses) ^b	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
HR (IC 95%) ^c	0,78 (0,63, 0,96)	
Valor de p bilateral ^{d,g}	0,021	
OS em 24 meses, % (IC 95%) ^b	75,5 (71,3, 79,1)	70,4 (66,0, 74,3)
OS em 36 meses, % (IC 95%) ^b	68,6 (64,2, 72,6)	61,9 (57,3, 66,2)
pCR^h		
Número de pacientes com resposta	91	34
Taxa de resposta, % (IC 95%) ⁱ	19,2 (15,7, 23,0)	7,2 (5,0, 9,9)
Razão de chances, % (IC 95%)	3,08 (2,0, 4,7)	
Valor de p bilateral ^{j,k}	<0,001	

^a Os resultados são baseados em uma análise interina pré-especificada de EFS (DCO: 20 de dezembro de 2024)

^b Calculado usando a técnica de Kaplan-Meier.

^c Com base no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado por região geográfica, estado clínico dos linfonodos e estado de expressão de PD-L1 na randomização. Um HR < 1 favorece **IMFINZI**. IC calculado usando a abordagem de perfil de verossimilhança.

^d Com base no teste de log-rank estratificado, ajustado para região geográfica, estado clínico dos linfonodos e estado de expressão de PD-L1.

^e Com base em uma função de gasto alfa de Lan-DeMets com limite de O'Brien Fleming calculado usando o número real de eventos em DCO, o limite para declarar significância estatística de EFS foi 0,00239 para um alfa geral de 5% (bilateral).

^f Os resultados são baseados em uma análise final pré-especificada de OS (DCO: 01 de setembro de 2025).

^g Um alfa de 4,99% (bilateral) foi alocado para a análise final da OS, correspondendo a um limite para declaração de significância estatística de 0,0499.

^h Os resultados são baseados em uma análise final pré-especificada de pCR (DCO: 01 de fevereiro de 2023).

ⁱ O IC foi calculado usando o método de Clopper-Pearson.

^j Um alfa fixo de 0,1% (bilateral) foi alocado para a análise da taxa de pCR em DCO1, correspondendo a um limite de valor de p para declaração de significância estatística de 0,001.

^k Com base em um teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado, ajustado para região geográfica, status clínico dos linfonodos e status de expressão de PD-L1 na randomização.

IC = Intervalo de Confiança, HR = Razão de Risco, NR=Não alcançado,

Figura 19: Curva de Kaplan-Meier da EFS

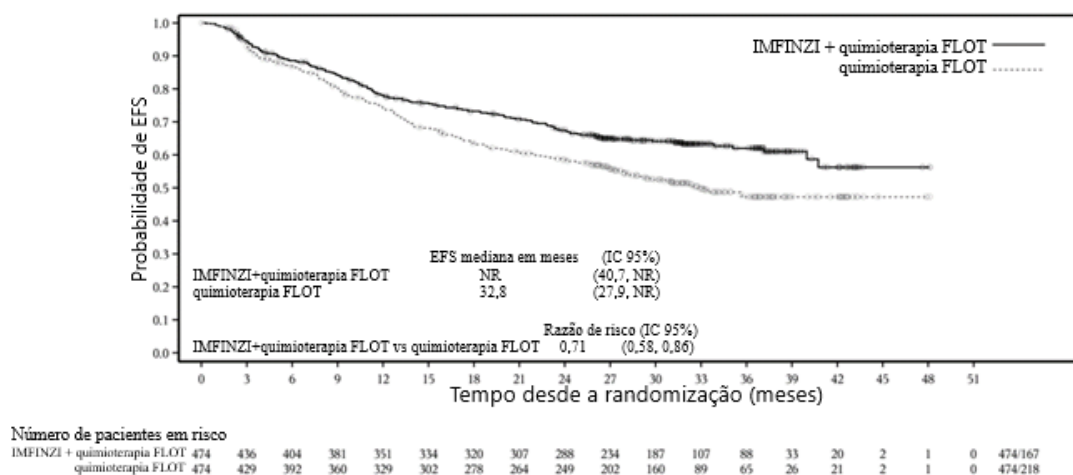
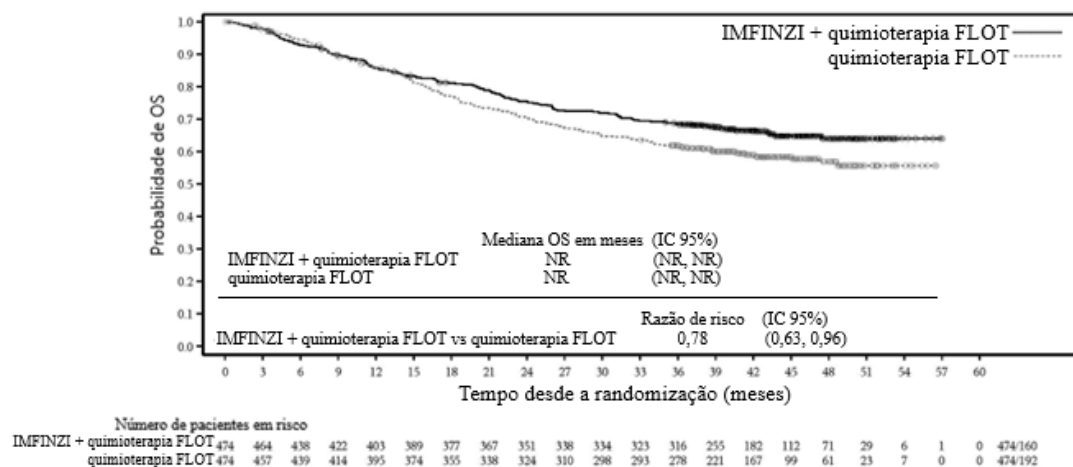


Figura 29: Curva de Kaplan-Meier da OS



Análise de subgrupos

A melhora na EFS favorecendo os pacientes no Braço 1 em comparação aos pacientes no Braço 2 foi consistentemente observada em todos os subgrupos pré-especificados com base nas características demográficas e de base da doença, incluindo sexo, idade, região geográfica, localização do tumor primário, estado clínico dos linfonodos, ECOG PS e expressão de PD L1.

Resultados Relatados pelo Paciente (PRO)

No geral, os resultados do EORTC QLQ-C30 e do EORTC QLQ-STO22 + IL38 demonstram que o tratamento com **IMFINZI** + quimioterapia FLOT não afetou negativamente a função e a carga de sintomas do paciente. Além disso, esses resultados indicam que o tratamento com **IMFINZI** + quimioterapia FLOT retardou a deterioração significativa da Função Emocional em comparação com a Placebo + quimioterapia FLOT. Uma deterioração clinicamente significativa em relação ao valor basal ocorreu em ambos os braços de tratamento, geralmente nos ciclos imediatamente após a cirurgia, seguida por um retorno a níveis não significativos durante o período adjuvante. A proporção de pacientes que relatou itens PRO-CTCAE foi comparável entre os braços de tratamento, sugerindo que ambos os tratamentos foram igualmente bem tolerados da perspectiva dos pacientes.

Referências Bibliográficas

Scott J. Antonia, Augusto Villegas, Davey Daniel, David Vicente, Shuji Murakami, Rina Hui, Takayasu Kurata, Alberto Chiappori, Ki H. Lee, Maïke de Wit, Byoung C. Cho, Maryam Bourhaba, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. The New England Journal of Medicine 2018 Sep 25. Doi: 10.1056/NEJMoa1809697.

Senan S, Okamoto I, Lee GW, et al. Design and Rationale for a Phase III, Randomized, Placebo-controlled Trial of Durvalumab With or Without Tremelimumab After Concurrent Chemoradiotherapy for Patients With Limited-stage Small-cell Lung Cancer: The ADRIATIC Study. Clin Lung Cancer. 2020 Mar;21(2):e84-e88. doi: 10.1016/j.clcc.2019.12.006. Epub 2019 Dec 28. PMID: 31948903.

Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2019 Nov 23;394(10212):1929-1939. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32222-6. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31590988.

Oh, D-Y et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin (GemCis) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC): TOPAZ-1. J Clin Oncol. 2022 40:4_suppl, 378-378.

Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evid 2022; 1 (8).

Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *Journal of Clinical Oncology* 2023 41:6, 1213-1227. Doi: 10.1200/JCO.22.00975

Westin SN, Moore K, Chon HS, Lee J-Y, Pepin JT, Sundborg M, Shai A, et al. Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. *Journal of Clinical Oncology*; DOI: 10.1200/JCO.23.02132, 2023.

Powles T, Catto JWF, Galsky MD, et al. Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *N Engl J Med*. 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2408154

Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, Winder T, Zukov R, Garbaos G, Gao S, Kuroda H, Ostoros G, Tran TV, You J, Lee KY, Antonuzzo L, Papai-Szekely Z, Akamatsu H, Biswas B, Spira A, Crawford J, Le HT, Aperghis M, Doherty GJ, Mann H, Fouad TM, Reck M; AEGEAN Investigators. Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Nov 2;389(18):1672-1684. doi: 10.1056/NEJMoa2304875. Epub 2023 Oct 23. PMID: 37870974.

Janjigian YY, Van Cutsem E, Muro K, Wainberg Z, Al-Batran SE, Hyung WJ, Molena D, Marcovitz M, Ruscica D, Robbins SH, Negro A, Tabernero J. MATTERHORN: phase III study of durvalumab plus FLOT chemotherapy in resectable gastric/gastroesophageal junction cancer. *Future Oncol*. 2022 Jun;18(20):2465-2473. doi: 10.2217/fon-2022-0093. Epub 2022 May 10. PMID: 35535555.