

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

IMFINZI 50 mg/ml concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 50 mg de durvalumab.

Um frasco para injetáveis de 2,4 ml de concentrado contém 120 mg de durvalumab.

Um frasco para injetáveis de 10 ml de concentrado contém 500 mg de durvalumab.

Durvalumab é produzido em células de mamíferos (ovário de hamster chinês) por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Solução límpida a opalescente, incolor a ligeiramente amarela, isenta de partículas visíveis. A solução tem um pH aproximado de 6,0 e uma osmolaridade aproximada de 400 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cancro do Pulmão de Não-Pequenas Células (CPNPC)

IMFINZI em associação com quimioterapia baseada em platina como tratamento neoadjuvante, seguido de IMFINZI em monoterapia como tratamento adjuvante, é indicado para o tratamento de adultos com CPNPC ressecável com elevado risco de recorrência e sem mutações do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou rearranjos ALK (para critérios de seleção, ver secção 5.1).

IMFINZI em monoterapia é indicado para o tratamento do cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) irressecável, localmente avançado em adultos cujos tumores expressam PD-L1 em $\geq 1\%$ das células do tumor e cuja doença não progrediu após quimiorradioterapia baseada em platina (ver secção 5.1).

IMFINZI em associação com tremelimumab e quimioterapia baseada em platina é indicado para o tratamento de primeira linha em adultos com CPNPC metastático sem mutações sensibilizantes EGFR ou mutações ALK positivas.

Cancro do Pulmão de Pequenas Células (CPPC)

IMFINZI em monoterapia é indicado para o tratamento de adultos com cancro do pulmão de pequenas células com doença limitada (CPPC-DL), cuja doença não progrediu após quimiorradioterapia baseada em platina.

IMFINZI em associação com etoposido e carboplatina ou cisplatina é indicado para o tratamento de primeira linha em adultos com cancro do pulmão de pequenas células, doença extensa (CPPC-DE).

Cancro das Vias Biliares (CVB)

IMFINZI em associação com gemcitabina e cisplatina é indicado para o tratamento de primeira linha em adultos com cancro das vias biliares (CVB) irressecável ou metastático.

Carcinoma Hepatocelular (CHC)

IMFINZI em monoterapia é indicado para o tratamento de primeira linha em adultos com carcinoma hepatocelular (CHC) avançado ou irresssecável.

IMFINZI em associação com tremelimumab é indicado para o tratamento de primeira linha em adultos com carcinoma hepatocelular (CHC) avançado ou irresssecável.

Cancro do Endométrio

Imfinzi em associação com carboplatina e paclitaxel é indicado para o tratamento de primeira linha em adultas com cancro do endométrio primário avançado ou recorrente que são candidatas a terapêutica sistémica, seguida de tratamento de manutenção com:

- IMFINZI em monoterapia no cancro do endométrio com deficiência de reparação de incompatibilidades (dMMR)
- IMFINZI em associação com olaparib no cancro do endométrio com proficiência de reparação de incompatibilidades (pMMR).

Cancro da Bexiga Muscular Invasivo (CBMI)

IMFINZI em associação com gemcitabina e cisplatina como tratamento neoadjuvante, seguido de IMFINZI em monoterapia como tratamento adjuvante após cistectomia radical, é indicado para o tratamento de adultos com cancro da bexiga muscular invasivo (CBMI) ressecável.

Adenocarcinoma Gástrico ou da Junção Gastroesofágica (AG/AJGE)

IMFINZI em associação com quimioterapia FLOT como tratamento neoadjuvante e adjuvante, seguido de IMFINZI em monoterapia adjuvante, é indicado para o tratamento de adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica ressecável.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento tem de ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento de cancro.

Teste ao PD-L1 para doentes com CPNPC localmente avançado

Doentes com CPNPC localmente avançado devem ser considerados para tratamento com base na expressão de PD-L1 no tumor confirmada por um teste validado (ver secção 5.1).

Teste de MMR para doentes com cancro do endométrio

Doentes com cancro do endométrio devem ser consideradas para tratamento com base no estado de MMR do tumor confirmado por um teste validado (ver secção 5.1).

Posologia

A dose recomendada para IMFINZI em monoterapia e IMFINZI em terapêutica de associação é apresentada na Tabela 1. IMFINZI é administrado por perfusão intravenosa durante 1 hora.

Quando IMFINZI é administrado em associação com outros agentes terapêuticos, consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) dos agentes terapêuticos para mais informações.

Tabela 1. Dose recomendada de IMFINZI em monoterapia e em terapêutica de associação

Indicação	Dose recomendada de IMFINZI	Duração da terapêutica
Monoterapia		
CPNPC localmente avançado	10 mg/kg a cada 2 semanas ou 1500 mg a cada 4 semanas ^a	Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou um máximo de 12 meses ^b
CPPC-DL	1500 mg a cada 4 semanas ^a	Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou um máximo de 24 meses

Indicação	Dose recomendada de IMFINZI	Duração da terapêutica
CHC	1500 mg a cada 4 semanas ^a	Até progressão da doença ou até toxicidade inaceitável
Terapêutica de associação		
CPNPC ressecável	1500 mg^c em associação com quimioterapia baseada em platina a cada 3 semanas até 4 ciclos antes da cirurgia, seguido de 1500 mg em monoterapia a cada 4 semanas até 12 ciclos após a cirurgia.	Fase neoadjuvante: até progressão da doença que impeça a cirurgia definitiva ou toxicidade inaceitável. Fase adjuvante: até recorrência, toxicidade inaceitável, ou um máximo de 12 ciclos após a cirurgia.
CPNPC metastático	Durante a quimioterapia de platina: 1500 mg^d em associação com tremelimumab 75 mg^d e quimioterapia baseada em platina a cada 3 semanas (21 dias) durante 4 ciclos (12 semanas) Após a quimioterapia de platina: 1500 mg a cada 4 semanas como monoterapia e terapêutica de manutenção com pemetrexedo baseado na histologia^e a cada 4 semanas Deve ser administrada uma quinta dose de tremelimumab 75 mg^{f,g} na semana 16 juntamente com IMFINZI	Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável
CPPC-DE	1500 mg^h em associação com quimioterapia a cada 3 semanas (21 dias) durante 4 ciclos, seguido de 1500 mg a cada 4 semanas em monoterapia	Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável
CVB	1500 mgⁱ em associação com quimioterapia a cada 3 semanas (21 dias) até 8 ciclos, seguido de 1500 mg a cada 4 semanas em monoterapia	Até progressão da doença ou até toxicidade inaceitável
CHC	IMFINZI 1500 mg^j administrado em associação com 300 mg^j de tremelimumab em dose única no Ciclo 1/Dia 1, seguido por IMFINZI em monoterapia a cada 4 semanas	Até progressão da doença ou até toxicidade inaceitável
Cancro do endométrio	1120 mg em associação com carboplatina e paclitaxel a cada 3 semanas (21 dias) durante um	Até progressão da doença ou até toxicidade inaceitável

Indicação	Dose recomendada de IMFINZI	Duração da terapêutica
	mínimo de 4 e um máximo de 6 ciclos, seguido de IMFINZI 1500 mg ^k a cada 4 semanas em monoterapia (doentes dMMR) ou em associação com olaparib 300 mg duas vezes por dia (doentes pMMR)	
CBMI	1500 mg ^l em associação com quimioterapia a cada 3 semanas durante 4 ciclos antes da cirurgia, seguido de 1500 mg ^l a cada 4 semanas em monoterapia até 8 ciclos após a cirurgia	Fase neoadjuvante: até progressão da doença que impeça a cirurgia definitiva ou toxicidade inaceitável Fase adjuvante: até recorrência, toxicidade inaceitável, ou um máximo de 8 ciclos após a cirurgia
AG/AJGE	1500 mg ^m em associação com quimioterapia FLOT a cada 4 semanas até 2 ciclos antes da cirurgia, seguido de 1500 mg ^m , com quimioterapia FLOT, a cada 4 semanas até 2 ciclos e, posteriormente, 1500 mg em monoterapia a cada 4 semanas até 10 ciclos, num total de até 12 ciclos após a cirurgia	Fase neoadjuvante: até progressão da doença que impeça a cirurgia definitiva ou toxicidade inaceitável Fase adjuvante: até progressão ou recorrência, toxicidade inaceitável, ou um máximo de 12 ciclos após a cirurgia

^a Os doentes com um peso corporal de 30 kg ou menos têm de receber uma dose de IMFINZI baseada no peso, equivalente a 10 mg/kg a cada 2 semanas ou 20 mg/kg a cada 4 semanas em monoterapia até o peso aumentar para valores acima de 30 kg.

^b Recomenda-se a continuação do tratamento para doentes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença até confirmação da progressão da doença.

^c Doentes com CPNPC ressecável com um peso corporal de 30 kg ou menos têm de receber uma dose de IMFINZI baseada no peso de 20 mg/kg. Em associação com a dose de quimioterapia baseada em platina de 20 mg/kg a cada 3 semanas (21 dias) antes da cirurgia, seguida de monoterapia a 20 mg/kg a cada 4 semanas após a cirurgia até o peso aumentar para valores acima de 30 kg.

^d Os doentes com CPNPC metastático com um peso corporal de 30 kg ou menos têm de receber uma dose de IMFINZI baseada no peso, equivalente a 20 mg/kg até o peso aumentar para valores acima de 30 kg. Os doentes com um peso corporal de 34 kg ou menos têm de receber uma dose de tremelimumab baseada no peso, equivalente a 1 mg/kg até o peso aumentar para valores acima de 34 kg.

^e Considerar a administração de manutenção de pemetrexedo para doentes com tumores não-escamosos que receberam tratamento com pemetrexedo e carboplatina/cisplatina durante a fase de quimioterapia baseada em platina.

^f Em caso de atraso(s) da dose, pode ser administrada uma quinta dose de tremelimumab após a Semana 16, juntamente com IMFINZI.

^g Caso os doentes recebam menos de 4 ciclos de quimioterapia baseada em platina, os restantes ciclos de tremelimumab (até um total de 5) juntamente com IMFINZI devem ser administrados durante a fase após a quimioterapia de platina.

^h Os doentes com CPPC-DE com um peso corporal de 30 kg ou menos têm de receber uma dose de IMFINZI baseada no peso de 20 mg/kg. Em associação com a dose de quimioterapia a cada 3 semanas (21 dias), seguida de 20 mg/kg a cada 4 semanas em monoterapia até o peso aumentar para mais de 30 kg.

ⁱ Os doentes com CVB com um peso corporal de 36 kg ou menos têm de receber uma dose de IMFINZI baseada no peso de 20 mg/kg. Em associação com a dose de quimioterapia a cada 3 semanas (21 dias), seguida de 20 mg/kg a cada 4 semanas em monoterapia até o peso aumentar para mais de 36 kg.

^j Os doentes com CHC com um peso corporal de 30 kg ou menos têm de receber uma dose de IMFINZI baseada no peso equivalente a 20 mg/kg até o peso aumentar para valores acima de 30 kg. Os doentes com um peso corporal de 40 kg ou menos têm de receber uma dose de tremelimumab baseada no peso, equivalente a 4 mg/kg até o peso aumentar para valores acima de 40 kg.

^k As doentes com cancro do endométrio com um peso corporal de 30 kg ou menos durante a fase de manutenção têm de receber uma dose de IMFINZI baseada no peso equivalente a 20 mg/kg até o peso aumentar para valores acima de 30 kg.

^l Os doentes com CBMI com um peso corporal de 30 kg ou menos têm de receber uma dose de IMFINZI baseada no peso de 20 mg/kg.

^m Os doentes com AG/AJGE com um peso corporal de 30 kg ou menos têm de receber uma dose de IMFINZI baseada no peso de 20 mg/kg.

Não se recomenda aumento ou redução de dose. Pode ser necessário suspender ou descontinuar o tratamento com base na segurança e tolerabilidade individuais, ver Tabela 2.

As recomendações para a gestão de reações adversas imunomediadas e não imunomediadas estão descritas na Tabela 2 (consultar a seção 4.4, para mais recomendações de gestão, monitorização e avaliação da informação).

Tabela 2. Alterações de tratamento para IMFINZI ou IMFINZI em associação com outros medicamentos

Reações adversas	Gravidade ^a	Alteração do tratamento
Reações adversas imunomediadas		
Pneumonite/doença pulmonar intersticial imunomediada	Grau 2	Suspender dose
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente
Hepatite imunomediada	ALT ou AST > 3 - ≤ 5 x LSN ou bilirrubina total > 1,5 - ≤ 3 x LSN	Suspender dose
	AST ou ALT > 5 - ≤ 10 x LSN	Suspender IMFINZI e descontinuar permanentemente tremelimumab (quando apropriado)
	ALT ou AST simultaneamente > 3 x LSN e bilirrubina total > 2 x LSN ^b	Descontinuar permanentemente
	ALT ou AST > 10 x LSN ou bilirrubina total > 3 x LSN	
Hepatite imunomediada no CHC (ou envolvimento tumoral secundário do fígado)	ALT ou AST > 2,5 - ≤ 5 x BLV e ≤ 20 x LSN	Suspender dose

Reações adversas	Gravidade^a	Alteração do tratamento
com valores iniciais anormais) ^c	ALT ou AST > 5 - 7 x BLV e ≤ 20 x LSN ou ALT ou AST simultaneamente 2,5 - 5 x BLV e ≤ 20 x LSN e bilirrubina total > 1,5 - < 2 x LSN ^b	Suspender IMFINZI e descontinuar permanentemente tremelimumab (quando apropriado)
	ALT ou AST > 7 x BLV ou > 20 LSN o que ocorrer primeiro ou bilirrubina > 3 x LSN	Descontinuar permanentemente
Colite ou diarreia imunomediada	Grau 2	Suspender dose
	Grau 3 para IMFINZI em monoterapia	Suspender dose
	Grau 3 para IMFINZI + tremelimumab	Descontinuar permanentemente tremelimumab ^d
	Grau 4	Descontinuar permanentemente
Perfuração intestinal ^e	Qualquer grau	Descontinuar permanentemente
Hipertiroidismo imunomediado, tiroidite	Grau 2-4	Suspender dose até clinicamente estável
Hipotiroidismo imunomediado	Grau 2-4	Sem alterações
Insuficiência suprarrenal ou hipofisite/hipofunção hipofisária imunomediada	Grau 2-4	Suspender dose até clinicamente estável
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 imunomediada	Grau 2-4	Sem alterações
Nefrite imunomediada	Grau 2 com creatinina sérica > 1,5 - 3 x (LSN ou valor inicial)	Suspender dose

Reações adversas	Gravidade ^a	Alteração do tratamento
	Grau 3 com creatinina sérica > 3 x valor inicial ou > 3-6 x LSN; Grau 4 com creatinina sérica > 6 x LSN	Descontinuar permanentemente
Erupção cutânea ou dermatite imunomediada (incluindo penfigoide)	Grau 2 durante > 1 semana	Suspender dose
	Grau 3	
	Grau 4	Descontinuar permanentemente
Miocardite imunomediada	Grau 2-4	Descontinuar permanentemente
Miosite/polimiosite imunomediada/rabdomiólise	Grau 2 ou 3	Suspender dose ^f
	Grau 4	Descontinuar permanentemente
Reações relacionadas com a perfusão	Grau 1 ou 2	Interromper ou diminuir a taxa de perfusão
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente
Infeção	Grau 3 ou 4	Suspender dose até clinicamente estável
Miastenia grave imunomediada	Grau 2-4	Descontinuar permanentemente
Mielite transversa imunomediada	Qualquer grau	Descontinuar permanentemente
Meningite imunomediada	Grau 2	Suspender dose
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente
Encefalite imunomediada	Grau 2-4	Descontinuar permanentemente
Síndrome de Guillain-Barré imunomediado	Grau 2-4	Descontinuar permanentemente
Outras reações adversas imunomediadas ^g	Grau 2 ou 3	Suspender dose
	Grau 4	Descontinuar permanentemente
Reações adversas não imunomediadas		

Reações adversas	Gravidade ^a	Alteração do tratamento
Aplasia eritrocítica pura (AEP) ^h	Qualquer grau	Descontinuar permanentemente
Outras reações adversas não imunomediadas	Grau 2 e 3	Suspender dose até $\leq$ Grau 1 ou regresso ao valor inicial
	Grau 4	Descontinuar permanentemente ⁱ

^a Critérios de Terminologia Comuns para Acontecimentos Adversos, versão 4.03. ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; LSN: limite superior da normalidade; BLV: valor inicial.

^b Para doentes com causa alternativa, seguir as recomendações para aumentos de AST ou ALT sem elevações concomitantes de bilirrubina.

^c Se a AST e a ALT forem menores ou iguais ao LSN no início do estudo em doentes com envolvimento hepático, suspender ou descontinuar permanentemente durvalumab com base nas recomendações para hepatite sem envolvimento hepático.

^d Descontinuar permanentemente tremelimumab para Grau 3; no entanto, o tratamento com durvalumab pode ser reiniciado assim que o acontecimento for resolvido.

^e Reação adversa apenas associada a IMFINZI em associação com tremelimumab.

^f Descontinuar permanentemente IMFINZI se a reação adversa não melhorar para $\leq$ Grau 1 dentro de 30 dias ou se houver sinais de insuficiência respiratória.

^g Inclui trombocitopenia imune, pancreatite, artrite imunomediada, uveíte, cistite não infecciosa e polimialgia reumática.

^h Reação adversa está apenas associada quando o tratamento de manutenção com olaparib é utilizado em associação com IMFINZI, após o tratamento com IMFINZI em associação com quimioterapia baseada em platina.

ⁱ Com exceção de alterações laboratoriais de Grau 4, sobre as quais a decisão de descontinuar se deve basear no acompanhamento de sinais/sintomas clínicos e no julgamento clínico.

Com base na gravidade da reação adversa, IMFINZI e/ou tremelimumab deve ser suspenso e devem ser administrados corticosteroides (consultar a secção 4.4). Após suspensão, IMFINZI e/ou tremelimumab 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 tremelimumab 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.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste de dose para doentes idosos (≥ 65 anos de idade) (ver secção 5.1).

Compromisso renal

Não é recomendado ajuste de dose de IMFINZI em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Os dados de doentes com compromisso renal grave são demasiado limitados para tirar conclusões sobre esta população (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é recomendado ajuste de dose de IMFINZI para doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Os dados de doentes com compromisso hepático grave são demasiado limitados para tirar conclusões sobre esta população (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de IMFINZI em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas no que diz respeito ao CPNPC, CPPC, CVB, CHC, cancro do endométrio e AG/AJGE. Não existem dados disponíveis. Fora das indicações autorizadas, IMFINZI em associação com

tremelimumab foi estudado em crianças de 1 a 17 anos com neuroblastoma, tumor sólido e sarcoma, porém os resultados do estudo não permitiram concluir que os benefícios dessa utilização superem os riscos. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 5.1 e 5.2.

Modo de administração

IMFINZI destina-se a utilização intravenosa. A solução tem de ser administrada por perfusão intravenosa durante 1 hora (ver secção 6.6).

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

IMFINZI em associação com quimioterapia

Quando IMFINZI é administrado em associação com quimioterapia, administrar IMFINZI antes da quimioterapia no mesmo dia.

IMFINZI em associação com tremelimumab e quimioterapia baseada em platina

Quando IMFINZI é administrado em associação com tremelimumab e quimioterapia baseada em platina, tremelimumab é administrado primeiro, seguido por IMFINZI e depois pela quimioterapia baseada em platina no mesmo dia da dosagem.

Quando IMFINZI é administrado em associação com uma quinta dose de tremelimumab e terapêutica de manutenção com pemetrexedo na semana 16, tremelimumab é administrado primeiro, seguido por IMFINZI e depois pela terapêutica de manutenção com pemetrexedo no mesmo dia da dosagem.

IMFINZI, tremelimumab e quimioterapia baseada em platina são administrados como perfusões intravenosas separadas. IMFINZI e tremelimumab são administrados cada um durante 1 hora. Para a quimioterapia baseada em platina, consultar o RCM para informação sobre a administração. Para a terapêutica de manutenção com pemetrexedo, consultar o RCM para informação sobre a administração. Devem ser utilizados sacos de perfusão e filtros em separado para cada perfusão.

Durante o ciclo 1, tremelimumab deve ser seguido por IMFINZI com um início aproximadamente de 1 hora (máximo 2 horas) após o término da perfusão de tremelimumab. A perfusão de quimioterapia baseada em platina deve ser iniciada aproximadamente 1 hora (máximo 2 horas) após o término da perfusão de IMFINZI. Caso não existam preocupações clinicamente significativas durante o ciclo 1, nesse caso, a critério do médico, os ciclos subsequentes de IMFINZI podem ser administrados imediatamente após tremelimumab e o período de tempo entre o final da perfusão de IMFINZI e o início da quimioterapia pode ser reduzido para 30 minutos.

IMFINZI em associação com tremelimumab

Quando IMFINZI é administrado em associação com tremelimumab, administrar tremelimumab antes de IMFINZI no mesmo dia. IMFINZI e tremelimumab são administrados como perfusões intravenosas separadas. Consultar o RCM de tremelimumab para informação sobre a dosagem.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Consultar a secção 4.2, Tabela 2 para alterações de tratamento recomendadas.

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 associação com tremelimumab devem ser suspensos ou descontinuados permanentemente. Deve ser iniciado tratamento com corticosteroides ou terapêutica endócrina. Para acontecimentos que necessitem de terapêutica com corticosteroides, e após melhoria para $\leq$ Grau 1,

deve ser iniciada redução gradual do corticosteroide e mantida durante pelo menos 1 mês. Considerar o aumento da dose de corticosteroides e/ou a utilização adicional de imunossuppressores sistêmicos, se houver um agravamento ou não houver melhoria.

Rastreabilidade

De forma a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do produto administrado devem ser claramente registados.

Pneumonite imunomediada

Ocorreu pneumonite ou doença pulmonar intersticial imunomediada, definida como requerendo a utilização de corticosteroides sistêmicos e sem qualquer outra etiologia evidente, em doentes a receber IMFINZI, IMFINZI em associação com tremelimumab, IMFINZI em associação com quimioterapia baseada em platina seguido por IMFINZI em associação com olaparib, ou em associação com quimioterapia (ver secção 4.8). Para acontecimentos de Grau 2, deve ser iniciada uma dose inicial de 1-2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução gradual. Para acontecimentos de Grau 3 ou 4, deve ser iniciada uma dose inicial de 2-4 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente, seguida de uma redução gradual.

Pneumonite e pneumonite por radiação

A pneumonite por radiação é frequentemente observada em doentes a receber radioterapia pulmonar e a apresentação clínica da pneumonite e pneumonite por radiação é muito semelhante. No Estudo PACIFIC, em doentes que completaram tratamento com pelo menos 2 ciclos de quimiorradioterapia concomitante no período de 1 a 42 dias que antecedeu o início do tratamento do estudo, ocorreram pneumonite ou pneumonite por radiação em 161 (33,9%) doentes no grupo de tratamento IMFINZI e 58 (24,8%) no grupo placebo, incluindo Grau 3 (3,4% vs. 3,0%) e Grau 5 (1,1% vs. 1,7%). No estudo AEGEAN, em doentes que receberam radioterapia pós-operatória (PORT), ocorreram pneumonite e pneumonite por radiação em 10 (33,3%) doentes no grupo de tratamento IMFINZI e em 3 (11,1%) doentes no grupo placebo, incluindo 2 doentes com Grau 3 máximo (6,7%) no grupo tratado com IMFINZI.

No estudo ADRIATIC, em doentes que completaram quimiorradioterapia entre 1 a 42 dias antes do início do tratamento do estudo, ocorreram pneumonite ou pneumonite por radiação em 100 (38,2%) doentes no grupo tratado com IMFINZI e em 80 (30,2%) no grupo placebo, incluindo Grau 3 (3,1% vs. 2,3%) e Grau 5 (0,4% vs. 0,0%).

Os doentes devem ser monitorizados para deteção de sinais e sintomas de pneumonite ou pneumonite por radiação. A suspeita de pneumonite deve ser confirmada com imagiologia radiográfica, e excluir outras etiologias infecciosas e relacionadas com a doença, e tratada conforme recomendado na secção 4.2.

Hepatite imunomediada

Ocorreu hepatite imunomediada, definida como requerendo a utilização de corticosteroides sistêmicos e sem outra etiologia evidente, em doentes a receber IMFINZI ou IMFINZI em associação com tremelimumab, ou em associação com quimioterapia (ver secção 4.8). Monitorize os níveis de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, bilirrubina total e fosfatase alcalina antes do início do tratamento e antes de cada perfusão subsequente. Deve ser considerada monitorização adicional com base na avaliação clínica. A hepatite imunomediada deve ser tratada conforme recomendado na secção 4.2. Os corticosteroides devem ser administrados com uma dose inicial de 1-2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução gradual para todos os graus.

Colite imunomediada

Ocorreu colite ou diarreia imunomediada, definida como requerendo a utilização de corticosteroides sistêmicos e sem outra etiologia evidente, em doentes a receber IMFINZI ou IMFINZI em associação com tremelimumab, ou em associação com quimioterapia (ver secção 4.8). Foram notificadas reações adversas de perfuração intestinal e perfuração do intestino grosso em doentes a receber IMFINZI em associação com tremelimumab. Os doentes devem ser monitorizados para deteção de sinais e sintomas

de colite/diarreia e perfuração intestinal e tratados conforme recomendado na seção 4.2. Os corticosteroides devem ser administrados com uma dose inicial de 1-2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução gradual para Graus 2-4. Consultar um cirurgião imediatamente no caso de suspeita de perfuração intestinal de QUALQUER grau.

Endocrinopatias imunomediadas

Hipotireoidismo, hipertireoidismo e tireoidite imunomediados

Ocorreram hipotireoidismo, hipertireoidismo e tireoidite imunomediados em doentes a receber IMFINZI ou IMFINZI em associação com tremelimumab, ou em associação com quimioterapia e o hipotireoidismo pode seguir-se ao hipertireoidismo (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para alterações das análises da função tiroideia no início e periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica. O hipotireoidismo, hipertireoidismo e tireoidite imunomediados devem ser tratados conforme recomendado na seção 4.2. Para hipotireoidismo imunomediado, iniciar terapêutica hormonal de substituição para Graus 2-4, conforme indicação clínica. Para hipertireoidismo/tireoidite imunomediados, a gestão sintomática pode ser implementada para Graus 2-4.

Insuficiência suprarrenal imunomediada

Ocorreu insuficiência suprarrenal imunomediada em doentes a receber IMFINZI ou IMFINZI em associação com tremelimumab, ou em associação com quimioterapia (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para deteção de sinais e sintomas de insuficiência suprarrenal. Para insuficiência suprarrenal sintomática, os doentes devem ser tratados como recomendado na secção 4.2. Os corticosteroides devem ser administrados com uma dose inicial de 1-2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução gradual e de uma terapêutica hormonal de substituição conforme indicação clínica para Graus 2-4.

Diabetes mellitus tipo 1 imunomediada

Ocorreu diabetes *mellitus* tipo 1 imunomediada, que pode inicialmente apresentar-se como cetoacidose diabética, a qual pode ser fatal se não for detetada precocemente, em doentes a receber IMFINZI ou IMFINZI em associação com tremelimumab, ou em associação com quimioterapia (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para deteção de sinais e sintomas clínicos de diabetes *mellitus* tipo 1. Para doentes com diabetes *mellitus* tipo 1 sintomática, os doentes devem ser tratados como recomendado na secção 4.2. O tratamento com insulina pode ser iniciado conforme indicação clínica para Graus 2-4.

Hipofisite/hipofunção hipofisária imunomediada

Ocorreram hipofisite ou hipofunção hipofisária imunomediadas em doentes a receber IMFINZI ou IMFINZI em associação com tremelimumab, ou em associação com quimioterapia (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para deteção de sinais e sintomas clínicos de hipofisite ou hipofunção hipofisária. Nos casos de hipofisite ou hipofunção hipofisária sintomáticas, os doentes devem ser tratados como recomendado na secção 4.2. Os corticosteroides devem ser administrados com uma dose inicial de 1-2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução gradual e de uma terapêutica hormonal de substituição conforme indicação clínica para Graus 2-4.

Nefrite imunomediada

Ocorreu nefrite imunomediada, definida como requerendo a utilização de corticosteroides sistémicos e sem outra etiologia evidente, em doentes a receber IMFINZI ou IMFINZI em associação com tremelimumab, ou em associação com quimioterapia (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para alterações das análises da função renal no início e periodicamente durante o tratamento com IMFINZI ou IMFINZI em associação com tremelimumab e tratados como recomendado na secção 4.2. Os corticosteroides devem ser administrados com uma dose inicial de 1-2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução gradual para Graus 2-4.

Erupção cutânea imunomediada

Ocorreu erupção cutânea ou dermatite imunomediada (incluindo penfigoide), definida como requerendo a utilização de corticosteroides sistémicos e sem outra etiologia evidente, em doentes a

receber IMFINZI ou IMFINZI em associação com tremelimumab, ou em associação com quimioterapia (ver secção 4.8). Acontecimentos de Síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica foram notificados em doentes tratados com inibidores PD-1. Os doentes devem ser monitorizados para deteção de sinais e sintomas de erupção cutânea ou dermatite e tratados como recomendado na secção 4.2. Os corticosteroides devem ser administrados com uma dose inicial de 1-2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução gradual para Graus 2 > 1 semana ou Grau 3 e 4.

Miocardite imunomediada

Ocorreu miocardite imunomediada, que pode ser fatal, em doentes a receber IMFINZI ou IMFINZI em associação com tremelimumab, ou em associação com quimioterapia (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para deteção de sinais e sintomas de miocardite imunomediada e tratados como recomendado na secção 4.2. Os corticosteroides devem ser administrados com uma dose inicial de 2-4 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução gradual para Graus 2-4. Se não houver melhoria dentro de 2 a 3 dias, apesar dos corticosteroides, iniciar imediatamente terapêutica imunossupressora adicional. Após resolução (Grau 0), deve ser iniciada a redução gradual de corticosteroide e continuada durante pelo menos 1 mês.

Pancreatite imunomediada

Ocorreu pancreatite imunomediada em doentes a receber IMFINZI em associação com tremelimumab e quimioterapia, ou em associação com quimioterapia (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para deteção de sinais e sintomas de pancreatite imunomediada e tratados como recomendado na secção 4.2.

Outras reações adversas imunomediadas

Tendo em conta o mecanismo de ação de IMFINZI ou IMFINZI em associação com tremelimumab, podem ocorrer outras potenciais reações adversas imunomediadas. Foram observadas as seguintes reações adversas imunológicas em doentes tratados com IMFINZI em monoterapia ou IMFINZI em associação com tremelimumab, ou em associação com quimioterapia: miastenia grave, mielite transversa, miosite, polimiosite, rabdomiólise, meningite, encefalite, síndrome de Guillain-Barré, trombocitopenia imune, artrite imunomediada, uveíte, cistite não infecciosa e polimialgia reumática (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para deteção de sinais e sintomas e tratados como recomendado na secção 4.2. Os corticosteroides devem ser administrados com uma dose inicial de 1-2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução gradual para Graus 2-4.

Reações relacionadas com a perfusão

Os doentes devem ser monitorizados para deteção de sinais e sintomas de reações relacionadas com a perfusão. Foram notificadas reações graves relacionadas com a perfusão em doentes a receber IMFINZI ou IMFINZI em associação com tremelimumab, ou em associação com quimioterapia (ver secção 4.8). Reações relacionadas com a perfusão devem ser tratadas como recomendado na secção 4.2. Para gravidade de Grau 1 ou 2, pode ser considerada terapêutica prévia para profilaxia de reações subsequentes à perfusão. Para Grau 3 ou 4, gerir as reações graves relacionadas com a perfusão de acordo com o padrão institucional, as recomendações da prática clínica e/ou as recomendações das sociedades médicas.

Doentes com doença autoimune pré-existente

Os dados de estudos observacionais em doentes com doença autoimune (DAI) pré-existente, sugerem um risco aumentado de reações adversas imunomediadas após terapêutica com um inibidor de *checkpoint* imunológico, em comparação com doentes sem DAI pré-existente. Além disso, as crises da DAI subjacente eram frequentes, mas a maioria eram ligeiras e controláveis.

Precaução específica da doença (CVB)

Colangite e infeções das vias biliares

Colangite e infeções das vias biliares não são pouco frequentes em doentes com CVB avançado. No TOPAZ-1 foram notificados acontecimentos de colangite em ambos os grupos de tratamento (14,5% [IMFINZI + quimioterapia] vs. 8,2% [placebo + quimioterapia]); estes foram principalmente em

associação com *stents* biliares e não foram imunomediados na etiologia. Os doentes com CVB (especialmente aqueles com *stents* biliares) devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao desenvolvimento de colangite ou infeções das vias biliares antes do início do tratamento e, depois, regularmente.

Precaução específica do tratamento (IMFINZI em associação com olaparib no cancro do endométrio)

Toxicidade hematológica

Foi notificada aplasia eritrocítica pura (AEP) (ver secção 4.8) quando o tratamento de manutenção com olaparib foi utilizado em associação com IMFINZI, seguido de tratamento com IMFINZI em associação com quimioterapia baseada em platina. Se a AEP for confirmada, o tratamento com IMFINZI e olaparib deve ser descontinuado.

Foi notificada anemia hemolítica autoimune (AHAI) quando o tratamento de manutenção com olaparib foi utilizado em associação com IMFINZI, seguido de tratamento com IMFINZI em associação com quimioterapia baseada em platina. Se a AHAI for confirmada, o tratamento com IMFINZI e olaparib deve ser descontinuado.

CPNPC metastático

Estão disponíveis dados limitados em doentes idosos (≥ 75 anos) tratados com IMFINZI em associação com tremelimumab e quimioterapia baseada em platina (ver secções 4.8 e 5.1). Recomenda-se uma avaliação cuidadosa do potencial benefício/risco deste regime numa base individual.

Doentes excluídos dos estudos clínicos

Os doentes com as seguintes condições foram excluídos dos estudos clínicos: uma avaliação inicial de desempenho ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) com pontuação ≥ 2 ; doença autoimune ativa ou previamente documentada nos 2 anos anteriores ao início do estudo; uma história de imunodeficiência; uma história de reações adversas imunomediadas graves; condições médicas que obrigaram a imunossupressão sistémica, com exceção de doses fisiológicas de corticosteroides sistémicos (≤ 10 mg/dia de prednisona ou equivalente); doenças intercorrentes descontroladas; tuberculose ativa ou hepatite B ou C ou infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou doentes a receber uma vacina viva atenuada nos 30 dias anteriores ou posteriores ao início do IMFINZI. Na ausência de dados, durvalumab deve ser utilizado com precaução nestas populações após uma avaliação cuidadosa do potencial benefício/risco numa base individual. A segurança de irradiação profilática cerebral (PCI) concomitante com IMFINZI em doentes com CPPC-DE é desconhecida.

Para mais informação sobre os critérios de exclusão para cada estudo específico, ver secção 5.1.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não se recomenda a utilização de corticosteroides sistémicos ou imunossupressores antes de iniciar durvalumab, exceto doses fisiológicas de corticosteroides sistémicos (≤ 10 mg/dia de prednisona ou equivalente), devido ao seu potencial para interferir com a atividade farmacodinâmica e eficácia de durvalumab. No entanto, os corticosteroides sistémicos ou outros imunossupressores podem ser utilizados após o início de durvalumab para tratar reações adversas relacionadas com a imunidade (ver secção 4.4).

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa farmacocinética (PK) com durvalumab. Dado que as principais vias de eliminação de durvalumab são o catabolismo proteico através do sistema reticuloendotelial ou o arranjo mediado pelo alvo terapêutico, não são esperadas interações medicamentosas metabólicas. As interações medicamentosas PK de durvalumab em associação com outros agentes terapêuticos foram comparadas com durvalumab nos estudos CASPIAN, POSEIDON, HIMALAYA e DUO-E; não foram identificadas interações medicamentosas PK clinicamente significativas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com durvalumab e durante pelo menos 3 meses após a última dose de durvalumab.

Gravidez

Não existem dados sobre o uso de durvalumab em mulheres grávidas. Com base no seu mecanismo de ação, durvalumab tem o potencial de afetar a manutenção da gravidez e, num modelo de gravidez alogénica em murino, o bloqueio da sinalização PD-L1 resultou num aumento da perda fetal. Estudos com durvalumab em animais não são indicativos de toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Sabe-se que a IgG1 humana atravessa a barreira placentária e foi confirmada a transferência placentária de durvalumab em estudos em animais. Durvalumab pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida e não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante pelo menos 3 meses após a última dose.

Amamentação

Desconhece-se se o durvalumab é excretado no leite materno. Dados toxicológicos disponíveis em macacos cinomolgos mostraram níveis baixos de durvalumab no leite materno no dia 28 após o nascimento (ver secção 5.3). Em humanos, os anticorpos podem ser transferidos para o leite materno, mas o potencial para absorção e danos no recém-nascido é desconhecido. No entanto, um risco potencial para a criança amamentada não pode ser excluído. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação ou interrupção da terapêutica com durvalumab, tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados sobre os possíveis efeitos de durvalumab na fertilidade em humanos ou animais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de durvalumab sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

IMFINZI em monoterapia

A segurança de IMFINZI em monoterapia baseia-se em dados agrupados em 4642 doentes através de múltiplos tipos de tumores. IMFINZI foi administrado na dose de 10 mg/kg a cada 2 semanas, 20 mg/kg a cada 4 semanas ou 1500 mg a cada 4 semanas. As reações adversas mais frequentes (> 10%) foram tosse/tosse produtiva (18,1%), diarreia (15,1%), erupção cutânea (15,0%), artralgia (12,4%), pirexia (12,5%), dor abdominal (11,8%), infeções das vias aéreas superiores (11,8%), prurido (11,1%) e hipotireoidismo (11,6%). As reações adversas mais frequentes (> 2%) Critérios de Terminologia Comuns para as Reações Adversas do *National Cancer Institute* (NCI CTCAE) de Grau ≥ 3 foram pneumonia (3,4%) e aspartato aminotransferase aumentada/alanina aminotransferase aumentada (2,5%).

IMFINZI foi descontinuado devido a reações adversas em 3,9% dos doentes. As reações adversas que mais frequentemente levaram a descontinuação do tratamento foram pneumonite (1,1%) e pneumonia (0,8%).

IMFINZI foi atrasado ou interrompido devido a reações adversas em 13,1% dos doentes. As reações adversas que mais frequentemente levaram a atraso ou interrupção de dose foram pneumonia (2,3%) e aspartato aminotransferase aumentada/alanina aminotransferase aumentada (2,0%).

A segurança de IMFINZI em monoterapia em doentes tratados para CHC baseia-se em dados de 492 doentes e foi consistente com o perfil de segurança global do conjunto de dados de segurança agrupados de IMFINZI em monoterapia (N = 4642). As reações adversas mais frequentes (> 10%) foram AST aumentada/ALT diminuída (20,3%), dor abdominal (17,9%), diarreia (15,9%), prurido (15,4%) e erupção cutânea (15,2%). As reações adversas de Grau $\geq$ 3 mais frequentes (> 2%) foram AST aumentada/ALT diminuída (8,1%) e dor abdominal (2,2%).

IMFINZI foi descontinuado devido a reações adversas em 3,7% dos doentes. As reações adversas que mais frequentemente levaram a descontinuação do tratamento foram AST aumentada/ALT diminuída (0,8%) e hepatite (0,6%).

IMFINZI foi atrasado ou interrompido devido a reações adversas em 11,6% dos doentes. A reação adversa que mais frequentemente levou a atraso ou interrupção de dose foi AST aumentada/ALT diminuída (5,9%).

IMFINZI em associação com quimioterapia

A segurança de IMFINZI em associação com quimioterapia baseia-se em dados agrupados em 2244 doentes de 6 estudos (TOPAZ-1, CASPIAN, DUO-E, AEGEAN, NIAGARA e MATTERHORN). As reações adversas mais frequentes (> 10%) foram neutropenia (44,6%), náuseas (42,4%), fadiga (41,2%), anemia (37,4%), diarreia (27,5%), obstipação (26,7%), apetite diminuído (24,0%), alopecia (22,0%), neuropatia periférica (21,6%), trombocitopenia (19,7%), erupção cutânea (19,7%), vômitos (18,8%), dor abdominal (17,9%), pirexia (15,2%), leucopenia (14,9%), prurido (12,5%), hipotireoidismo (11,1%), artralgia (10,9%), tosse/tosse produtiva (10,8%) e aspartato aminotransferase aumentada/alanina aminotransferase aumentada (10,5%). As reações adversas mais frequentes (> 2%) NCI CTCAE de Grau $\geq$ 3 foram neutropenia (28,5%), anemia (11,9%), trombocitopenia (5,6%), leucopenia (4,9%), fadiga (3,3%), pneumonia (2,5%), neutropenia febril (2,4%) e diarreia (2,3%).

IMFINZI foi descontinuado devido a reações adversas em 6,2% dos doentes. As reações adversas que mais frequentemente levaram a descontinuação do tratamento foram pneumonite (0,8%), erupção cutânea (0,6%), hepatite (0,5%) e fadiga (0,5%).

IMFINZI foi atrasado ou interrompido devido a reações adversas em 32,4% dos doentes. As reações adversas que mais frequentemente levaram a atraso ou interrupção de dose foram neutropenia (15,5%), trombocitopenia (4,1%), anemia (3,3%), leucopenia (2,0%), fadiga (2,0%) e aspartato aminotransferase aumentada/alanina aminotransferase aumentada (2,0%).

IMFINZI em associação com tremelimumab 75 mg e quimioterapia baseada em platina

A segurança de IMFINZI administrado em associação com tremelimumab 75 mg e quimioterapia baseia-se em dados de 330 doentes com CPNPC metastático. As reações adversas mais frequentes (> 20%) foram anemia (49,7%), náuseas (41,5%), neutropenia (41,2%), fadiga (36,1%), erupção cutânea (25,8%), trombocitopenia (24,5%) e diarreia (21,5%). As reações adversas mais frequentes (> 2%) NCI CTCAE de Grau $\geq$ 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 a reações adversas em 8,5% dos doentes. As reações adversas que mais frequentemente levaram a descontinuação do tratamento foram pneumonia (2,1%) e colite (1,2%).

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

IMFINZI em associação com tremelimumab 300 mg

A segurança de IMFINZI administrado em associação com uma dose única de tremelimumab 300 mg, baseia-se em dados agrupados (dados agrupados de CHC) de 462 doentes com CHC do Estudo HIMALAYA e outro estudo, Estudo 22, em doentes com CHC. As reações adversas mais frequentes (> 10%) foram erupção cutânea (32,5%), prurido (25,5%), diarreia (25,3%), dor abdominal (19,7%), aspartato aminotransferase aumentada/alanina aminotransferase aumentada (18,0%), pirexia (13,9%), hipotireoidismo (13,0%), tosse/tosse produtiva (10,8%), edema periférico (10,4%) e lipase aumentada (10,0%) (ver Tabela 4). As reações adversas graves mais frequentes (NCI CTCAE de Grau ≥ 3) foram aspartato aminotransferase aumentada/alanina aminotransferase aumentada (8,9%), lipase aumentada (7,1%), amilase aumentada (4,3%) e diarreia (3,9%).

As reações adversas graves mais frequentes foram colite (2,6%), diarreia (2,4%), pneumonia (2,2%) e hepatite (1,7%).

A frequência de descontinuação do tratamento devido a reações adversas foi de 6,5%. As reações adversas que mais frequentemente levam a descontinuação do tratamento foram hepatite (1,5%) e aspartato aminotransferase aumentada/alanina aminotransferase aumentada (1,3%).

A gravidade das reações adversas medicamentosas foi avaliada com base no CTCAE, definindo grau 1=ligeiro, grau 2=moderado, grau 3=grave, grau 4=risco de vida e grau 5=morte.

IMFINZI em associação com quimioterapia baseada em platina seguido de IMFINZI em associação com olaparib 300 mg duas vezes por dia

A segurança de IMFINZI administrado em associação com quimioterapia baseada em platina seguido de IMFINZI em associação com olaparib 300 mg duas vezes por dia baseia-se em dados de 238 doentes com cancro do endométrio. As reações adversas mais frequentes (> 20%) foram anemia (61,8%), náuseas (54,6%), fadiga (54,2%), neuropatia periférica (51,7%), alopecia (50,8%), neutropenia (39,5%), obstipação (32,8%), trombocitopenia (29,8%), diarreia (28,2%), vômitos (25,6%), artralgia (24,4%), erupção cutânea (23,5%), dor abdominal (23,5%), diminuição do apetite (23,1%) e leucopenia (20,2%).

As reações adversas NCI CTCAE de Grau ≥ 3 mais frequentes (> 2%) foram neutropenia (25,2%), anemia (23,5%), leucopenia (6,7%), trombocitopenia (5,9%), fadiga (5,5%), neutropenia febril (3,4%), náuseas (2,9%), aspartato aminotransferase aumentada/alanina aminotransferase aumentada (2,9%) e neuropatia periférica (2,5%).

IMFINZI foi descontinuado em 4,6% das doentes. A reação adversa que mais frequentemente levou à descontinuação do tratamento foi pneumonite (1,7%).

IMFINZI foi interrompido em 38,2% das doentes. As reações adversas que mais frequentemente levaram à interrupção da dose foram anemia (13,4%), trombocitopenia (11,8%), neutropenia (10,1%), leucopenia (2,9%), hipotireoidismo (2,1%) e infeção das vias respiratórias superiores (2,1%).

Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 3 lista a incidência de reações adversas no conjunto de dados de segurança agrupados de IMFINZI em monoterapia (N=4642), em doentes tratados com IMFINZI em associação com quimioterapia (N=2244) e em doentes tratadas com IMFINZI em associação com quimioterapia baseada em platina seguida de IMFINZI em associação com olaparib (quimioterapia baseada em platina + IMFINZI + olaparib) (N=238). A Tabela 4, salvo indicação em contrário, lista a incidência de reações adversas em doentes tratados com IMFINZI em associação com tremelimumab 75 mg e quimioterapia baseada em platina no estudo POSEIDON (N=330) e em doentes tratados com IMFINZI em associação com uma dose única de tremelimumab 300 mg nos dados agrupados de CHC (N=462). As reações adversas são listadas de acordo com a classe de sistemas de órgãos MedDRA. Em cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são apresentadas em frequência decrescente. A categoria de frequência correspondente a cada Reação Adversa Medicamentosa (RAM) é definida como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$

a < 1/100); raros ($\geq 1/10\ 000$ a < 1/1000); muito raros (< 1/10 000); desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, as reações adversas medicamentosas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3. Reações adversas medicamentosas em doentes tratados com IMFINZI

	IMFINZI em monoterapia	IMFINZI em associação com quimioterapia	Quimioterapia baseada em platina + IMFINZI + olaparib*
Infeções e infestações			
Muito frequentes	Infeções das vias respiratórias superiores ^a		Infeções das vias respiratórias superiores ^a
Frequentes	Pneumonia ^{b,c} , Gripe, Candidíase oral, Infeções dentárias e dos tecidos moles da boca ^d	Pneumonia ^{b,c} , Infeções das vias respiratórias superiores ^a , Infeções dentárias e dos tecidos moles da boca ^d	Pneumonia, Candidíase oral, Infeções dentárias e dos tecidos moles da boca ^d
Pouco frequentes		Candidíase oral, Gripe	Gripe
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Muito frequentes		Anemia, Leucopenia ^e , Neutropenia ^f , Trombocitopenia ^g	Anemia ^h , Leucopenia ^h , Neutropenia ^h , Trombocitopenia ^h
Frequentes		Neutropenia febril	Aplasia eritrocítica pura, Neutropenia febril ^h , Linfopenia ⁱ
Pouco frequentes	Trombocitopenia imune ^c	Pancitopenia ^c	Pancitopenia ^h
Raros		Trombocitopenia imune	
Doenças do sistema imunitário			
Frequentes			Hipersensibilidade ^{i,j}
Doenças endócrinas			
Muito frequentes	Hipotiroidismo ^k	Hipotiroidismo ^k	Hipotiroidismo
Frequentes	Hipertiroidismo ^l	Hipertiroidismo ^l	Hipertiroidismo, Tiroidite
Pouco frequentes	Tiroidite ^m , Insuficiência suprarrenal, Hipofisite/Hipopituitarismo, Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1	Insuficiência suprarrenal, Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1, Hipofisite/Hipopituitarismo, Tiroidite ^m	
Raros	Diabetes insípida		
Afeções oculares			
Pouco frequentes			Uveíte
Raros	Uveíte	Uveíte	
Doenças do metabolismo e nutrição			
Muito frequentes		Apetite diminuído	Apetite diminuído ^h
Doenças do sistema nervoso			
Muito frequentes		Neuropatia periférica ⁿ	Neuropatia periférica, Tonturas ⁱ , Cefaleia ⁱ , Disgeusia ^{l,o}
Pouco frequentes	Miastenia grave, Encefalite ^{c,p}	Miastenia grave	

	IMFINZI em monoterapia	IMFINZI em associação com quimioterapia	Quimioterapia baseada em platina + IMFINZI + olaparib*
Raros	Meningite	Encefalite ^p , Síndrome de Guillain-Barré	
Desconhecida	Síndrome de Guillain-Barré, Mielite transversa ^q		
Vasculopatias			
Frequentes			Acontecimentos tromboembólicos venosos ^{i,r}
Raros		Trombose venosa profunda ^s	
Cardiopatias			
Pouco frequentes	Miocardite	Enfarte agudo do miocárdio ^{t,u} , Miocardite ^c	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Muito frequentes	Tosse/Tosse Produtiva	Tosse/Tosse Produtiva	Tosse/Tosse Produtiva, Dispneia ^{i,v}
Frequentes	Pneumonite ^{c,w} , Disfonia	Pneumonite ^{c,w} , Disfonia	Pneumonite, Disfonia
Pouco frequentes	Doença pulmonar intersticial	Doença pulmonar intersticial ^c , Embolia pulmonar ^s	Doença pulmonar intersticial
Doenças gastrointestinais			
Muito frequentes	Diarreia, Dor abdominal ^x	Diarreia, Dor abdominal ^x , Obstipação, Náuseas, Vômitos	Diarreia, Dor abdominal ^x , Obstipação ^h , Náuseas ^h , Vômitos ^h , Estomatite ^h
Frequentes		Estomatite ^y , Colite ^z	Dispepsia ⁱ , Colite ^z
Pouco frequentes	Colite ^{c,z} , Pancreatite ^{aa}	Pancreatite ^{aa} , Insuficiência pancreática exócrina	
Raros	Doença celíaca ^q , Insuficiência pancreática exócrina	Doença celíaca ^q	
Afeções hepatobiliares			
Muito frequentes		Aspartato aminotransferase aumentada ou Alanina aminotransferase aumentada ^{bb}	Aspartato aminotransferase aumentada ou Alanina aminotransferase aumentada
Frequentes	Hepatite ^{c,cc} , Aspartato aminotransferase aumentada ou Alanina aminotransferase aumentada ^{c,bb}	Hepatite ^{c,cc}	
Pouco frequentes			Hepatite ^{cc}
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Muito frequentes	Erupção cutânea ^{dd} , Prurido	Erupção cutânea ^{dd} , Alopecia, Prurido	Erupção cutânea ^{dd} , Alopecia ^h , Prurido
Frequentes	Suores noturnos	Dermatite	Dermatite ^{ee}
Pouco frequentes	Dermatite, Psoríase, Penfigoide ^{ff}	Penfigoide ^{ff} , Suores noturnos, Psoríase	Suores noturnos
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			

	IMFINZI em monoterapia	IMFINZI em associação com quimioterapia	Quimioterapia baseada em platina + IMFINZI + olaparib*
Muito frequentes	Artralgia	Artralgia	Artralgia ^h , Mialgia
Frequentes	Mialgia	Mialgia	
Pouco frequentes	Miosite ^{gg} , Artrite imunomediada ^{hh}	Artrite imunomediada ^{hh} , Miosite ^{gg}	Miosite
Raros	Polimiosite ⁱⁱ , Polimialgia reumática	Polimialgia reumática ^{jj}	Polimialgia reumática ^{jj}
Doenças renais e urinárias			
Muito frequentes			Creatininemia aumentada
Frequentes	Creatininemia aumentada, Disúria	Creatininemia aumentada, Disúria	Disúria
Pouco frequentes	Nefrite ^{kk} , Cistite não infecciosa	Cistite não infecciosa, Nefrite ^{kk}	Cistite não infecciosa ^h
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Muito frequentes	Pirexia	Pirexia, Fadiga ^{ll}	Pirexia, Fadiga ^h , Edema periférico ^{mmm}
Frequentes	Edema periférico ^{mmm}	Edema periférico ^{mmm}	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			
Frequentes	Reação associada a perfusão ⁿⁿ	Reação associada a perfusão ⁿⁿ	Reação associada a perfusão

As frequências das reações adversas podem não ser completamente atribuíveis a durvalumab isoladamente, pois podem conter contribuições da doença subjacente ou de outros medicamentos utilizados em associação.

* Estudo global do tratamento até seis ciclos de 21 dias com quimioterapia baseada em platina em associação com IMFINZI, seguido de IMFINZI em associação com olaparib.

^a inclui laringite, nasofaringite, abscesso periamigdalino, faringite, rinite, sinusite, tonsilite, traqueobronquite e infecção das vias respiratórias superiores.

^b inclui pneumonia por *pneumocystis jirovecii*, pneumonia, pneumonia por adenovírus, pneumonia bacteriana, pneumonia por citomegalovírus, pneumonia por hemófilo, pneumonia pneumocócica, pneumonia estreptocócica, pneumonia por cândida, pneumonia por *klebsiella* e pneumonia por *legionella*.

^c incluindo resultado fatal.

^d inclui gengivite, infecção oral, periodontite, pulpite dentária, abscesso dentário e infecção dental.

^e inclui leucopenia e contagem de leucócitos diminuída.

^f inclui neutropenia e contagem de neutrófilos diminuída.

^g inclui trombocitopenia e contagem de plaquetas diminuída.

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

ⁱ a reação adversa aplica-se apenas a RAMs de olaparib no estudo DUO-E.

^j inclui hipersensibilidade a fármacos e hipersensibilidade

^k inclui hipotireoidismo autoimune, hipotireoidismo, hipotireoidismo imunomediado, hormona estimulante da tireoide no sangue aumentada.

^l inclui hipertireoidismo, doença de Graves e hipertireoidismo imunomediado e hormona estimulante da tireoide no sangue diminuída.

^m inclui tiroidite autoimune, tiroidite imunomediada, tiroidite e tiroidite subaguda.

ⁿ inclui neuropatia periférica, parestesia e neuropatia sensorial periférica.

^o inclui disgeusia e perturbação do paladar.

^p inclui encefalite, encefalite autoimune, encefalite imunomediada e encefalite não infecciosa.

^q reações adversas notificadas pós-comercialização.

^r inclui trombose venosa profunda, embolia, embolia venosa, trombose venosa pélvica, trombose venosa superficial e trombose.

^s a reação adversa aplica-se apenas a RAMs de oxaliplatina no estudo MATTERHORN.

^t a reação adversa aplica-se apenas a RAMs de 5-fluorouracilo (5-FU) no estudo MATTERHORN.

^u inclui síndrome coronária aguda, enfarte agudo do miocárdio, enfarte do miocárdio, isquemia miocárdica e doença da artéria coronária.

^v inclui dispnéia e dispnéia de esforço.

^w inclui pneumonite e doença pulmonar imunomediada.

^x inclui dor abdominal, dor no baixo-ventre, dor no abdómen superior e dor do flanco.

^y inclui estomatite e inflamação da mucosa.

^z inclui colite, enterite, enterocolite, enterocolite imunomediada e proctite.

^{aa} inclui pancreatite, pancreatite aguda, pancreatite necrosante e pancreatite imunomediada.

^{bb} inclui alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, enzima hepática aumentada e transaminases aumentadas.

^{cc} inclui hepatite, hepatite autoimune, hepatite tóxica, hepatite aguda, hepatotoxicidade, hepatite imunomediada e citólise hepática.

^{dd} inclui erupção eritematosa, erupção maculosa, erupção cutânea maculopapulosa, erupção papulosa, erupção pruriginosa, erupção pustulosa, eritema, eczema e erupção cutânea.

^{ee} inclui dermatite e dermatite imunomediada.

^{ff} inclui penfigoide, dermatite bolhosa e pênfigo. Em estudos clínicos concluídos e a decorrer, a frequência notificada é pouco frequente.

^{gg} inclui miosite e rabdomiólise.

^{hh} inclui artrite auto-imune, artrite imunomediada, poliartrite e artrite reumatoide.

ⁱⁱ polimiosite (fatal) foi observada num doente tratado com IMFINZI a partir de um estudo clínico patrocinado a decorrer fora do conjunto de dados agrupados.

^{jj} não observado nos dados agrupados de IMFINZI+Quimioterapia ou no conjunto de dados quimioterapia baseada em platina+IMFINZI+olaparib, mas observado noutros estudos clínicos patrocinados pela AstraZeneca.

^{kk} inclui nefrite autoimune, nefrite tubulointersticial, nefrite, glomerulonefrite, glomerulonefrite membranosa e nefrite imunomediada.

^{ll} inclui fadiga e astenia.

^{mm} inclui edema periférico e tumefação periférica.

ⁿⁿ inclui reação associada a perfusão e urticária com início no dia da dosagem ou 1 dia após a dosagem.

Tabela 4. Reações adversas medicamentosas em doentes tratados com IMFINZI em associação com tremelimumab

	IMFINZI em associação com tremelimumab 75 mg e quimioterapia baseada em platina	IMFINZI em associação com tremelimumab 300 mg
Infeções e infestações		
Muito frequentes	Infeções das vias respiratórias superiores ^a , Pneumonia ^b	
Frequentes	Gripe, Candidíase oral	Infeções das vias respiratórias superiores ^a , Pneumonia ^b , Gripe, Infeções dentárias e dos tecidos moles da boca ^c
Pouco frequentes	Infeções dentárias e dos tecidos moles da boca ^c	Candidíase oral
Doenças do sangue e do sistema linfático		
Muito frequentes	Anemia ^d , Neutropenia ^{d,e} , Trombocitopenia ^{d,f} , Leucopenia ^{d,g}	
Frequentes	Neutropenia febril ^d , Pancitopenia ^d	
Pouco frequentes	Trombocitopenia imune	
Desconhecida		Trombocitopenia imune ^h
Doenças endócrinas		
Muito frequentes	Hipotiroidismo ⁱ	Hipotiroidismo ⁱ
Frequentes	Hipertiroidismo ^j , Insuficiência suprarrenal, Hipopituitarismo/Hipofisite, Tiroidite ^k	Hipertiroidismo ^j , Tiroidite ^k , Insuficiência suprarrenal
Pouco frequentes	Diabetes insípida, Diabetes mellitus tipo 1	Hipopituitarismo/Hipofisite
Desconhecida		Diabetes insípida ^h , Diabetes mellitus tipo 1 ^h
Afeções oculares		
Pouco frequentes	Uveíte	

	IMFINZI em associação com tremelimumab 75 mg e quimioterapia baseada em platina	IMFINZI em associação com tremelimumab 300 mg
Raros		Uveíte ^h
Doenças do metabolismo e da nutrição		
Muito frequentes	Apetite diminuído ^d	
Doenças do sistema nervoso		
Frequentes	Neuropatia periférica ^{d,1}	
Pouco frequentes	Encefalite ^m	Miastenia grave, Meningite
Desconhecida	Miastenia grave ⁿ , Síndrome de Guillain Barré ⁿ , Meningite ⁿ , Mielite transversa ^o	Síndrome de Guillain Barré ^h , Encefalite ^h , Mielite transversa ^o
Cardiopatias		
Pouco frequentes	Miocardite ^p	Miocardite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
Muito frequentes	Tosse/Tosse produtiva	Tosse/Tosse produtiva
Frequentes	Pneumonite ^q , Disfonia	Pneumonite ^q
Pouco frequentes	Doença pulmonar intersticial	Disfonia, Doença pulmonar intersticial
Doenças gastrointestinais		
Muito frequentes	Náuseas ^d , Diarreia, Obstipação ^d , Vômitos ^d	Diarreia, Dor abdominal ^r
Frequentes	Estomatite ^{d,s} , Amílase aumentada, Dor abdominal ^f , Lípase aumentada, Colite ^t , Pancreatite ^u	Lípase aumentada, Amílase aumentada, Colite ^t , Pancreatite ^u
Raros	Doença celíaca ⁿ	Doença celíaca ^h
Desconhecida	Perfuração intestinal ⁿ , Perfuração do intestino grosso ⁿ	Perfuração intestinal ^h , Perfuração do intestino grosso ^h
Afeções hepatobiliares		
Muito frequentes	Aspartato aminotransferase aumentada/Alanina aminotransferase aumentada ^v	Aspartato aminotransferase aumentada/Alanina aminotransferase aumentada ^v
Frequentes	Hepatite ^w	Hepatite ^w
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Muito frequentes	Alopecia ^d , Erupção cutânea ^x , Prurido	Erupção cutânea ^x , Prurido
Frequentes		Dermatite ^y Suores noturnos
Pouco frequentes	Dermatite, Suores noturnos, Penfigoide	Penfigoide
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
Muito frequentes	Artralgia	
Frequentes	Mialgia	Mialgia
Pouco frequentes	Miosite ^z , Polimiosite ^z , Artrite imunomediada ⁿ	Miosite ^z , Polimiosite ^z , Artrite imunomediada, Polimialgia reumática
Desconhecida	Polimialgia reumática ⁿ	
Doenças renais e urinárias		
Frequentes	Creatininemia aumentada, Disúria	Creatininemia aumentada, Disúria
Pouco frequentes	Nefrite, Cistite não infecciosa	Nefrite ^{aa}

	IMFINZI em associação com tremelimumab 75 mg e quimioterapia baseada em platina	IMFINZI em associação com tremelimumab 300 mg
Desconhecida		Cistite não infecciosa ^h
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
Muito frequentes	Fadiga ^d , Pirexia	Pirexia, Edema periférico ^{bb}
Frequentes	Edema periférico ^{bb}	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		
Frequentes	Reação associada a perfusão ^{cc}	Reação associada a perfusão ^{cc}

^a Inclui laringite, nasofaringite, faringite, rinite, sinusite, tonsilite, traqueobronquite e infecção das vias respiratórias superiores.

^b Inclui pneumonia por *pneumocystis jirovecii*, pneumonia e pneumonia bacteriana.

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

^d A reação adversa aplica-se apenas a RAMs de quimioterapia no estudo POSEIDON.

^e Inclui neutropenia e contagem de neutrófilos diminuída.

^f Inclui contagem de plaquetas diminuída e trombocitopenia.

^g Inclui leucopenia e contagem de leucócitos diminuída.

^h A reação adversa não foi observada no grupo CHC, mas foi notificada em doentes tratados com IMFINZI ou IMFINZI+tremelimumab em estudos clínicos patrocinados pela AstraZeneca.

ⁱ Inclui aumento da tirotrópina no sangue, hipotireoidismo e hipotireoidismo imunomediado.

^j Inclui diminuição da tirotrópina no sangue e hipertireoidismo.

^k Inclui tiroidite autoimune, tiroidite imunomediada, tiroidite e tiroidite subaguda.

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

^m Inclui encefalite e encefalite autoimune.

ⁿ A reação adversa não foi observada no estudo POSEIDON, mas foi notificada em doentes tratados com IMFINZI ou IMFINZI+tremelimumab em estudos clínicos fora do conjunto de dados do POSEIDON.

^o Notificado em estudos fora do estudo POSEIDON e nos dados agrupados de CHC.

^p Inclui miocardite autoimune.

^q Inclui pneumonite imunomediada e pneumonite.

^r Inclui dor abdominal, dor no baixo-ventre, dor no abdómen superior e dor no flanco.

^s Inclui inflamação da mucosa e estomatite.

^t Inclui colite, enterite e enterocolite.

^u Inclui pancreatite autoimune, pancreatite e pancreatite aguda.

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

^w Inclui hepatite autoimune, hepatite, lesão hepatocelular, hepatotoxicidade, hepatite aguda e hepatite imunomediada.

^x Inclui eczema, eritema, erupção cutânea, erupção maculosa, erupção cutânea maculopapular, erupção papulosa, erupção pruriginosa e erupção pustulosa.

^y Inclui dermatite e dermatite imunomediada.

^z Inclui rabdomiólise, miosite e polimiosite

^{aa} Inclui nefrite autoimune e nefrite imunomediada.

^{bb} Inclui edema periférico e tumefação periférica.

^{cc} Inclui reação associada a perfusão e urticária.

Descrição de reações adversas selecionadas

O IMFINZI é associado a reações adversas imunomediadas. A maioria destas, incluindo as reações graves, resolveu-se após início de terapêutica médica apropriada e/ou alterações de tratamento. Os dados relativos às seguintes reações adversas imunomediadas refletem a base de dados de segurança combinada de IMFINZI em monoterapia de 4642 doentes que inclui os estudos PACIFIC, HIMALAYA e ADRIATIC e estudos adicionais em doentes com vários tumores sólidos, em indicações para as quais durvalumab não está aprovado. Em todos os estudos, o IMFINZI foi administrado numa dose de 10 mg/kg a cada 2 semanas, 20 mg/kg a cada 4 semanas ou 1500 mg a cada 3 ou 4 semanas. Os detalhes sobre as reações adversas significativas de IMFINZI quando

administrado em associação com quimioterapia, são apresentados se forem observadas diferenças clinicamente relevantes em comparação com IMFINZI em monoterapia.

Os dados relativos às seguintes reações adversas imunomediadas são baseados em 2280 doentes que receberam IMFINZI 20 mg/kg a cada 4 semanas em associação com tremelimumab 1 mg/kg ou IMFINZI 1500 mg associação com tremelimumab 75 mg a cada 4 semanas. Os detalhes sobre as reações adversas significativas de IMFINZI quando administrado em associação com tremelimumab e quimioterapia baseada em platina, são apresentados se forem observadas diferenças clinicamente relevantes em comparação com IMFINZI em associação com tremelimumab.

Os dados relativos às seguintes reações adversas imunomediadas também refletem a base de dados de segurança combinada de IMFINZI em associação com tremelimumab 300 mg de 462 doentes com CHC (dados agrupados de CHC). Nestes dois estudos, IMFINZI foi administrado numa dose de 1500 mg em associação com tremelimumab 300 mg a cada 3 ou 4 semanas.

As recomendações de tratamento para estas reações adversas estão descritas na secção 4.2 e 4.4.

Pneumonite imunomediada

Na base de dados de segurança combinada de IMFINZI em monoterapia, (n=4642 múltiplos tipos de tumores), a pneumonite imunomediada ocorreu em 147 (3,2%) doentes, incluindo Grau 3 em 37 (0,8%) doentes, Grau 4 em 2 (< 0,1%) doentes e Grau 5 em 10 (0,2%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 56 dias (intervalo: 1-1308 dias). Cento e catorze dos 147 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia) e 4 doentes também receberam outros imunossuppressores incluindo infliximab e ciclosporina. IMFINZI foi descontinuado em 60 doentes. A resolução ocorreu em 85 doentes.

A pneumonite imunomediada ocorreu mais frequentemente em doentes do Estudo PACIFIC que completaram tratamento com quimiorradioterapia concomitante no período de 1 a 42 dias antes do início do tratamento do estudo (10,7%) do que em outros doentes da base de dados de segurança combinada (1,0%).

No Estudo PACIFIC, (n=475 no braço IMFINZI e n=234 no braço placebo) ocorreu pneumonite imunomediada em 47 (9,9%) doentes no grupo de tratamento IMFINZI e em 14 (6,0%) doentes no grupo placebo, incluindo Grau 3 em 9 (1,9%) doentes com IMFINZI vs. 6 (2,6%) doentes com placebo e Grau 5 (fatal) em 4 (0,8%) doentes com IMFINZI vs. 3 (1,3%) doentes com placebo. A mediana de tempo até ao início no grupo tratado com IMFINZI foi de 46 dias (intervalo: 2-342 dias) vs. 57 dias (intervalo: 26-253 dias) no grupo placebo. No grupo tratado com IMFINZI, todos os doentes receberam corticosteroides sistémicos, incluindo 30 doentes que receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia) e 2 doentes também receberam infliximab. No grupo placebo, todos os doentes receberam corticosteroides sistémicos, incluindo 12 doentes que receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides e 1 doente também recebeu ciclofosfamida e tacrolimus. A resolução ocorreu em 29 doentes no grupo tratado com IMFINZI vs. 6 no placebo.

No estudo ADRIATIC, em doentes com CPPC-DL (n=262 no braço IMFINZI e n=265 no braço placebo), ocorreu pneumonite imunomediada em 31 (11,8%) doentes no grupo de tratamento IMFINZI e em 8 (3,0%) doentes no grupo placebo, incluindo Grau 3 em 5 (1,9%) doentes com IMFINZI vs. 1 (0,4%) doente com placebo e Grau 5 (fatal) em 1 (0,4%) doente com IMFINZI. A mediana de tempo até ao início no grupo tratado com IMFINZI foi de 55 dias (intervalo: 1-375 dias) vs. 65,5 dias (intervalo: 24-124 dias) no grupo placebo. No grupo tratado com IMFINZI, todos os doentes receberam corticosteroides sistémicos, incluindo 25 doentes que receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia) e 1 doente também recebeu infliximab. No grupo placebo, todos os doentes receberam corticosteroides sistémicos, incluindo 7 doentes que receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides. A resolução ocorreu em 18 doentes no grupo tratado com IMFINZI vs. 3 no placebo.

Na base de dados de segurança combinada de IMFINZI em associação com tremelimumab (n=2280), ocorreu pneumonite imunomediada em 86 (3,8%) doentes, incluindo Grau 3 em 30 (1,3%) doentes, Grau 4 em 1 (< 0,1%) doente e Grau 5 (fatal) em 7 (0,3%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 57 dias (intervalo: 8 - 912 dias). Todos os doentes receberam corticosteroides sistémicos e 79 dos 86 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Sete doentes também receberam outros imunossupressores. O tratamento foi descontinuado em 39 doentes. A resolução ocorreu em 51 doentes.

No grupo de doentes com CHC (n=462), ocorreu pneumonite imunomediada em 6 (1,3%) doentes, incluindo Grau 3 em 1 (0,2%) doente e Grau 5 (fatal) em 1 (0,2%) doente. A mediana de tempo até ao início foi de 29 dias (intervalo: 5-774 dias). Seis doentes receberam corticosteroides sistémicos e 5 dos 6 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Um doente também recebeu outros imunossupressores. O tratamento foi descontinuado em 2 doentes. A resolução ocorreu em 3 doentes.

No Estudo DUO-E, das 238 doentes tratadas com quimioterapia baseada em platina em associação com IMFINZI, seguido de IMFINZI em associação com olaparib (braço quimioterapia baseada em platina + IMFINZI + olaparib), ocorreu pneumonite imunomediada em 5 (2,1%) doentes, incluindo Grau 3 em 3 (1,3%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 85 dias (intervalo: 65-321 dias). Cinco doentes receberam corticosteroides sistémicos, incluindo 4 doentes que receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). A resolução ocorreu em todas as 5 doentes.

Hepatite imunomediada

No base de dados de segurança combinada de IMFINZI em monoterapia, a hepatite imunomediada ocorreu em 120 (2,6%) doentes, incluindo Grau 3 em 70 (1,5%) doentes, Grau 4 em 9 (0,2%) doentes e Grau 5 (fatal) em 6 (0,1%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 36 dias (intervalo: 1-644 dias). Noventa e quatro dos 120 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Nove doentes também receberam outros imunossupressores incluindo tratamento com micofenolato. IMFINZI foi descontinuado em 30 doentes. A resolução ocorreu em 56 doentes.

Na base de dados de segurança combinada de IMFINZI em associação com tremelimumab (n=2280), ocorreu hepatite imunomediada em 80 (3,5%) doentes, incluindo Grau 3 em 48 (2,1%) doentes, Grau 4 em 8 (0,4%) doentes e Grau 5 (fatal) em 2 (< 0,1%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 36 dias (intervalo: 1 - 533 dias). Todos os doentes receberam corticosteroides sistémicos e 68 dos 80 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Oito doentes também receberam outros imunossupressores. O tratamento foi descontinuado em 27 doentes. A resolução ocorreu em 47 doentes.

No grupo de doentes com CHC (n=462), ocorreu hepatite imunomediada em 34 (7,4%) doentes, incluindo Grau 3 em 20 (4,3%) doentes, Grau 4 em 1 (0,2%) doente e Grau 5 (fatal) em 3 (0,6%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 29 dias (intervalo: 13-313 dias). Todos os doentes receberam corticosteroides sistémicos e 32 dos 34 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Nove doentes também receberam outros imunossupressores. O tratamento foi descontinuado em 10 doentes. A resolução ocorreu em 13 doentes.

Colite imunomediada

Na base de dados de segurança combinada de IMFINZI em monoterapia, a colite ou diarreia imunomediada ocorreu em 79 (1,7%) doentes, incluindo Grau 3 em 15 (0,3%) doentes e Grau 4 em 2 (< 0,1%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 72 dias (intervalo: 1-920 dias). Cinquenta e cinco dos 79 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Cinco doentes também receberam outros imunossupressores incluindo tratamento com infliximab e micofenolato. IMFINZI foi descontinuado em 15 doentes. A resolução ocorreu em 54 doentes.

Na base de dados de segurança combinada de IMFINZI em associação com tremelimumab (n=2280), ocorreu colite imunomediada ou diarreia em 167 (7,3%) doentes, incluindo Grau 3 em 76 (3,3%) doentes e Grau 4 em 3 (0,1%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 57 dias (intervalo: 3-906 dias). Todos os doentes receberam corticosteroides sistémicos e 151 dos 167 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Vinte e dois doentes também receberam outros imunossuppressores. O tratamento foi descontinuado em 54 doentes. A resolução ocorreu em 141 doentes.

Perfuração intestinal e perfuração do intestino grosso foram pouco frequentemente notificadas em doentes a receber IMFINZI em associação com tremelimumab.

No grupo de doentes com CHC (n=462), ocorreu colite imunomediada ou diarreia ocorreu em 31 (6,7%) doentes, incluindo Grau 3 em 17 (3,7%). A mediana de tempo até ao início foi de 23 dias (intervalo: 2-479 dias). Todos os doentes receberam corticosteroides sistémicos e 28 dos 31 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Quatro doentes também receberam outros imunossuppressores. O tratamento foi descontinuado em 5 doentes. A resolução ocorreu em 29 doentes.

Foi observada perfuração intestinal em doentes a receber IMFINZI em associação com tremelimumab (raro), em estudos fora do grupo de doentes com CHC.

Endocrinopatias imunomediadas

Hipotiroidismo imunomediado

Na base de dados de segurança combinada de IMFINZI em monoterapia, o hipotiroidismo imunomediado ocorreu em 384 (8,3%) doentes, incluindo Grau 3 em 7 (0,2%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 90,5 dias (intervalo: 1-951 dias). Dos 384 doentes, 379 doentes receberam terapêutica de substituição hormonal e 7 doentes receberam doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia) para o hipotiroidismo imunomediado. Um doente descontinuou IMFINZI devido a hipotiroidismo imunomediado. A resolução ocorreu em 79 doentes.

Na base de dados de segurança combinada de IMFINZI em associação com tremelimumab (n=2280), ocorreu hipotiroidismo imunomediado em 209 (9,2%) doentes, incluindo Grau 3 em 6 (0,3%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 85 dias (intervalo: 1-624 dias). Treze doentes receberam corticosteroides sistémicos e 8 dos 13 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). O tratamento foi descontinuado em 3 doentes. A resolução ocorreu em 52 doentes. Hipotiroidismo imunomediado foi antecedido por hipertiroidismo imunomediado em 25 doentes ou tiroidite imunomediada em 2 doentes.

No grupo de doentes com CHC (n=462), ocorreu hipotiroidismo imunomediado em 46 (10,0%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 85 dias (intervalo: 26-763 dias). Um doente recebeu tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Todos os doentes necessitaram de outra terapêutica incluindo terapêutica de substituição hormonal. A resolução ocorreu em 6 doentes. Hipotiroidismo imunomediado foi antecedido por hipertiroidismo imunomediado em 4 doentes.

Hipertiroidismo imunomediado

Na base de dados de segurança combinada de IMFINZI em monoterapia, o hipertiroidismo imunomediado ocorreu em 76 (1,6%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 43 dias (intervalo: 1-253 dias). Setenta e um dos 76 doentes receberam terapêutica médica (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador do canal de cálcio ou bloqueador beta), 15 doentes receberam corticosteroides sistémicos e 8 dos 15 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides sistémicos (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Um doente descontinuou IMFINZI devido a hipertiroidismo imunomediado. A resolução ocorreu em 62 doentes. Trinta e um doentes tiveram hipotiroidismo após hipertiroidismo.

Na base de dados de segurança combinada de IMFINZI em associação com tremelimumab (n=2280), ocorreu hipertireoidismo imunomediado em 62 (2,7%) doentes, incluindo Grau 3 em 5 (0,2%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 33 dias (intervalo: 4-176 dias). Dezoito doentes receberam corticosteroides sistémicos e 11 dos 18 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Cinquenta e três doentes necessitaram de outra terapêutica (tiamazol, carbimazol, propiltiouracil, perclorato, bloqueador do canal de cálcio ou bloqueador beta). Um doente descontinuou o tratamento devido a hipertireoidismo. A resolução ocorreu em 47 doentes.

No grupo de doentes com CHC (n=462), ocorreu hipertireoidismo imunomediado em 21 (4,5%) doentes, incluindo Grau 3 em 1 (0,2%) doente. A mediana de tempo até ao início foi de 30 dias (intervalo: 13-60 dias). Quatro doentes receberam corticosteroides sistémicos e todos os quatro doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Vinte doentes necessitaram de outra terapêutica (tiamazol, carbimazol, propiltiouracil, perclorato, bloqueador do canal de cálcio ou bloqueador beta). Um doente descontinuou o tratamento devido a hipertireoidismo. A resolução ocorreu em 17 doentes.

Tiroidite imunomediada

Na base de dados de segurança combinada de IMFINZI em monoterapia, a tiroidite imunomediada ocorreu em 21 (0,5%) doentes, incluindo Grau 3 em 2 (< 0,1%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 57 dias (intervalo: 14-217 dias). Dos 21 doentes, 18 doentes receberam terapêutica de substituição hormonal e 3 doentes receberam doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Um doente descontinuou IMFINZI devido a tiroidite imunomediada. A resolução ocorreu em 8 doentes. Cinco doentes tiveram hipotireoidismo após tiroidite.

Na base de dados de segurança combinada de IMFINZI em associação com tremelimumab (n=2280), ocorreu tiroidite imunomediada em 15 (0,7%) doentes, incluindo Grau 3 em 1 (< 0,1%) doente. A mediana de tempo até ao início foi de 57 dias (intervalo: 22-141 dias). Cinco doentes receberam corticosteroides sistémicos e 2 dos 5 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Treze doentes necessitaram de outra terapêutica incluindo terapêutica de substituição hormonal, tiamazol, carbimazol, propiltiouracil, perclorato, bloqueador do canal de cálcio ou bloqueador beta. Nenhum doente descontinuou o tratamento devido a tiroidite imunomediada. A resolução ocorreu em 5 doentes.

No grupo de doentes com CHC (n=462), ocorreu tiroidite imunomediada em 6 (1,3%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 56 dias (intervalo: 7-84 dias). Dois doentes receberam corticosteroides sistémicos e 1 dos 2 doentes recebeu tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Todos os doentes necessitaram de outra terapêutica incluindo terapêutica de substituição hormonal. A resolução ocorreu em 2 doentes.

Insuficiência suprarrenal imunomediada

Na base de dados de segurança combinada de IMFINZI em monoterapia, a insuficiência suprarrenal imunomediada ocorreu em 24 (0,5%) doentes, incluindo Grau 3 em 8 (0,2%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 157,5 dias (intervalo: 20-547 dias). Todos os 24 doentes receberam corticosteroides sistémicos; 8 dos 24 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Um doente descontinuou IMFINZI devido a insuficiência suprarrenal. A resolução ocorreu em 6 doentes.

Na base de dados de segurança combinada de IMFINZI em associação com tremelimumab (n=2280), ocorreu insuficiência suprarrenal imunomediada em 33 (1,4%) doentes, incluindo Grau 3 em 16 (0,7%) doentes e Grau 4 em 1 (< 0,1%) doente. A mediana de tempo até ao início foi de 105 dias (intervalo: 20-428 dias). Trinta e dois doentes receberam corticosteroides sistémicos e 10 dos 32 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de

prednisona ou equivalente por dia). O tratamento foi descontinuado em um doente. A resolução ocorreu em 11 doentes.

No grupo de doentes com CHC (n=462), ocorreu insuficiência suprarrenal imunomediada em 6 (1,3%) doentes, incluindo Grau 3 em 1 (0,2%) doente. A mediana de tempo até ao início foi de 64 dias (intervalo: 43-504 dias). Todos os doentes receberam corticosteroides sistêmicos e 1 dos 6 doentes recebeu tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). A resolução ocorreu em 2 doentes.

Diabetes mellitus tipo 1 imunomediada

Na base de dados de segurança combinada de IMFINZI em monoterapia, a diabetes *mellitus* tipo 1 imunomediada ocorreu em 5 (0,1%) doentes, incluindo Grau 3 em 3 (0,1%) doentes e Grau 4 em 1 (< 0,1%) doente. O tempo até ao início foi de 43 dias (intervalo: 29-631 dias). Os cinco doentes necessitaram de terapêutica com insulina. IMFINZI foi descontinuado permanentemente num doente. Um doente recuperou e um doente recuperou com sequelas.

Na base de dados de segurança combinada de IMFINZI em associação com tremelimumab (n=2280), ocorreu diabetes *mellitus* tipo 1 imunomediada em 6 (0,3%) doentes, incluindo Grau 3 em 1 (< 0,1%) doente e Grau 4 em 2 (< 0,1%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 58 dias (intervalo: 7-220 dias). Todos os doentes necessitaram de insulina. O tratamento foi descontinuado em 1 doente. A resolução ocorreu em 1 doente.

Hipofisite/Hipofunção hipofisária imunomediada

Na base de dados de segurança combinada de IMFINZI em monoterapia, a hipofisite/hipofunção hipofisária imunomediada ocorreu em 6 (0,1%) doentes, incluindo Grau 3 em 5 (0,1%) doentes. O tempo até ao início dos acontecimentos foi de 85 dias (intervalo: 44-225 dias). Três doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia), três doentes descontinuaram IMFINZI devido a hipofisite/hipofunção hipofisária imunomediada e a resolução ocorreu em 1 doente.

Na base de dados de segurança combinada de IMFINZI em associação com tremelimumab (n=2280), ocorreu hipofisite/hipofunção hipofisária imunomediada em 16 (0,7%) doentes, incluindo Grau 3 em 8 (0,4%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 123 dias (intervalo: 63-388 dias). Todos os doentes receberam corticosteroides sistêmicos e 8 dos 16 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Quatro doentes também necessitaram de terapêutica endócrina. O tratamento foi descontinuado em 2 doentes. A resolução ocorreu em 7 doentes.

No grupo de doentes com CHC (n=462), ocorreu hipofisite/hipofunção hipofisária imunomediada em 5 (1,1%) doentes. A mediana de tempo até ao início dos acontecimentos foi de 149 dias (intervalo: 27-242 dias). Quatro doentes receberam corticosteroides sistêmicos e 1 dos 4 doentes recebeu tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Três doentes também necessitaram de terapêutica endócrina. A resolução ocorreu em 2 doentes.

Nefrite imunomediada

Na base de dados de segurança combinada de IMFINZI em monoterapia, a nefrite imunomediada ocorreu em 17 (0,4%) doentes, incluindo Grau 3 em 4 (0,1%) doentes e Grau 4 em 1 (< 0,1%) doente. A mediana de tempo até ao início foi de 84 dias (intervalo: 4-393 dias). Doze doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia) e um doente também recebeu micofenolato. IMFINZI foi descontinuado em 7 doentes. A resolução ocorreu em 8 doentes.

Na base de dados de segurança combinada de IMFINZI em associação com tremelimumab (n=2280), ocorreu nefrite imunomediada em 9 (0,4%) doentes, incluindo Grau 3 em 1 (< 0,1%) doente. A mediana de tempo até ao início foi de 79 dias (intervalo: 39-183 dias). Todos os doentes receberam

corticosteroides sistêmicos e 7 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). O tratamento foi descontinuado em 3 doentes. A resolução ocorreu em 5 doentes.

No grupo de doentes com CHC (n=462), ocorreu nefrite imunomediada em 4 (0,9%) doentes, incluindo Grau 3 em 2 (0,4%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 53 dias (intervalo: 26-242 dias). Todos os doentes receberam corticosteroides sistêmicos e 3 dos 4 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). O tratamento foi descontinuado em 2 doentes. A resolução ocorreu em 3 doentes.

Erupção cutânea imunomediada

Na base de dados de segurança combinada de IMFINZI em monoterapia, a erupção cutânea ou dermatite imunomediada (incluindo penfigoide) ocorreu em 74 (1,6%) doentes, incluindo Grau 3 em 20 (0,4%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 56 dias (intervalo: 4-600 dias). Trinta e sete dos 74 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). IMFINZI foi descontinuado em 5 doentes. A resolução ocorreu em 46 doentes.

Na base de dados de segurança combinada de IMFINZI em associação com tremelimumab (n=2280), ocorreu erupção cutânea ou dermatite imunomediada (incluindo penfigoide) em 112 (4,9%) doentes, incluindo Grau 3 em 17 (0,7%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 35 dias (intervalo: 1-778 dias). Todos os doentes receberam corticosteroides sistêmicos e 57 dos 112 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). O tratamento foi descontinuado em 10 doentes. A resolução ocorreu em 65 doentes.

No grupo de doentes com CHC (n=462), ocorreu erupção cutânea ou dermatite imunomediada (incluindo penfigoide) em 26 (5,6%) doentes, incluindo Grau 3 em 9 (1,9%) doentes e Grau 4 em 1 (0,2%) doente. A mediana de tempo até ao início foi de 25 dias (intervalo: 2-933 dias). Todos os doentes receberam corticosteroides sistêmicos e 14 dos 26 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). O tratamento foi descontinuado em 3 doentes. A resolução ocorreu em 19 doentes.

No Estudo DUO-E, das 238 doentes tratadas com quimioterapia baseada em platina em associação com IMFINZI, seguido de IMFINZI em associação com olaparib (braço quimioterapia baseada em platina + IMFINZI + olaparib), ocorreu erupção cutânea imunomediada em 8 (3,4%) doentes, incluindo Grau 3 em 2 (0,8%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 155 dias (intervalo: 2-308 dias). Todas as doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). A resolução ocorreu em todas as 8 doentes.

Reações relacionadas com a perfusão

Na base de dados de segurança combinada de IMFINZI em monoterapia, as reações relacionadas com a perfusão ocorreram em 70 (1,5%) doentes, incluindo Grau 3 em 6 (0,1%) doentes. Não houve acontecimentos de Grau 4 ou 5.

Na base de dados de segurança combinada de IMFINZI em associação com tremelimumab (n=2280), ocorreram reações relacionadas com a perfusão em 45 (2,0%) doentes, incluindo Grau 3 em 2 (< 0,1%) doentes. Não houve acontecimentos de Grau 4 ou 5.

No Estudo DUO-E, das 238 doentes tratadas com quimioterapia baseada em platina em associação com IMFINZI, seguido de IMFINZI em associação com olaparib (braço quimioterapia baseada em platina + IMFINZI + olaparib), ocorreram reações relacionadas com a perfusão em 13 (5,5%) doentes, incluindo reações de Grau 3 em 1 (0,4%) doente. Não houve acontecimentos de Grau 4 ou 5.

Aplasia Eritrocítica Pura

Foi notificada Aplasia Eritrocítica Pura (AEP) quando IMFINZI foi utilizado em associação com olaparib. Num estudo clínico de doentes com cancro do endométrio tratados com IMFINZI em

associação com olaparib, a incidência de AEP foi de 1,6%. Todos os acontecimentos foram de Grau 3 ou 4 CTCAE. Os acontecimentos foram tratados após a descontinuação de IMFINZI e de olaparib. A maioria dos acontecimentos foi tratada com transfusão de sangue e imunossupressão e recuperaram; não se registaram acontecimentos fatais. Para mitigação e gestão de riscos, ver secção 4.4

Alterações laboratoriais

Em doentes tratados com IMFINZI em monoterapia, a proporção de doentes que tiveram uma alteração do valor laboratorial inicial de Grau 3 ou 4 foi a seguinte: 3,7% para alanina aminotransferase aumentada; 5,7% para aspartato aminotransferase aumentada; 0,9% para creatininemia aumentada; 4,8% para amilase aumentada e 8,2% para lipase aumentada. A proporção de doentes que tiveram uma alteração do valor inicial da imunoglobulina tiroestimulante (TSH) desde o valor inicial $\leq$ LSN (limite superior da normalidade) para qualquer grau $>$ LSN foi de 20% e uma mudança da TSH do valor inicial $\geq$ LIN (limite inferior da normalidade) para qualquer grau $<$ LIN foi de 18,2%.

Em doentes tratados com IMFINZI em associação com quimioterapia, a proporção de doentes que tiveram uma alteração do valor laboratorial inicial de Grau 3 ou 4 foi a seguinte: 4,2% para alanina aminotransferase aumentada, 3,4% para aspartato aminotransferase aumentada, 4,0% para creatininemia aumentada, 6,0% para amilase aumentada, 12,1% para lipase aumentada e 2,3% para bilirrubina aumentada. A proporção de doentes que tiveram uma alteração do valor inicial da TSH desde o valor inicial $\leq$ LSN para qualquer grau $>$ LSN foi de 22,8% e uma mudança da TSH do valor inicial $\geq$ LIN para qualquer grau $<$ LIN foi de 22,6%.

Em doentes tratados com IMFINZI em associação com tremelimumab e quimioterapia baseada em platina, a proporção de doentes que tiveram uma alteração do valor laboratorial inicial de Grau 3 ou 4 foi a seguinte: 6,2% para alanina aminotransferase aumentada; 5,2% para aspartato aminotransferase aumentada; 4,0% para creatininemia aumentada; 9,4% para amilase aumentada e 13,6% para lipase aumentada. A proporção de doentes que tiveram uma alteração do valor inicial da TSH desde o valor inicial $\leq$ LSN para $>$ LSN foi de 24,8% e uma mudança da TSH do valor inicial $\geq$ LIN para $<$ LIN foi de 32,9%.

Em doentes tratados com IMFINZI em associação com tremelimumab, a proporção de doentes que tiveram uma alteração do valor laboratorial inicial de Grau 3 ou 4 foi a seguinte: 5,1% para alanina aminotransferase aumentada; 5,8% para aspartato aminotransferase aumentada; 1,0% para creatininemia aumentada; 5,9% para amilase aumentada e 11,3% para lipase aumentada. A proporção de doentes que tiveram uma alteração do valor inicial da TSH desde o valor inicial $\leq$ LSN para $>$ LSN foi de 4,2% e uma mudança da TSH do valor inicial $\geq$ LIN para $<$ LIN foi de 17,2%.

Em doentes tratadas com quimioterapia baseada em platina em associação com IMFINZI, seguido de IMFINZI em associação com olaparib (braço quimioterapia baseada em platina + IMFINZI + olaparib), a proporção de doentes que tiveram uma alteração do valor inicial para uma anomalia laboratorial de Grau 3 ou 4 foi a seguinte: 3,8% para alanina aminotransferase aumentada, 3,4% para aspartato aminotransferase aumentada e 1,7% para creatininemia aumentada. A proporção de doentes que tiveram uma mudança da TSH do valor inicial $\leq$ LSN para $>$ LSN foi de 28,6% e uma mudança da TSH do valor inicial $\geq$ LIN para $<$ LIN foi de 20,1%.

Imunogenicidade

A imunogenicidade de IMFINZI em monoterapia é baseada em dados agrupados de 3069 doentes que foram tratados com IMFINZI 10 mg/kg a cada 2 semanas, ou 20 mg/kg a cada 4 semanas como agente único e avaliáveis para a presença de anticorpos antimedicação (ADAs). Oitenta e quatro doentes (2,7%) apresentaram testes positivos para ADAs emergentes do tratamento. Anticorpos neutralizantes (nAbs) contra durvalumab foram detetados em 0,5% (16/3069) dos doentes. A presença de ADAs não teve efeito clínico relevante na farmacocinética ou segurança. Existe um número insuficiente de doentes para determinar o impacto de ADA na eficácia.

Em vários estudos de fase III, em doentes tratados com IMFINZI em associação com outros agentes terapêuticos, 0% a 10,1% dos doentes desenvolveram ADAs emergentes do tratamento. Foram

detetados anticorpos neutralizantes contra durvalumab em 0% a 1,7% dos doentes tratados com IMFINZI em associação com outros agentes terapêuticos. A presença de ADAs não teve um efeito aparente na farmacocinética ou segurança.

Idosos

Não foram notificadas diferenças globais na segurança entre idosos (≥ 65 anos) e doentes mais novos.

Nos estudos PACIFIC, ADRIATIC, CASPIAN, TOPAZ-1, HIMALAYA, NIAGARA e MATTERHORN os dados de segurança para doentes com idade igual ou superior a 75 anos são muito limitados para tirar conclusões sobre esta população.

No estudo POSEIDON em doentes com CPNPC metastático de primeira linha, foram notificadas algumas diferenças na segurança entre idosos (≥ 65 anos) e doentes mais jovens. Os dados de segurança de doentes com 75 anos de idade ou superior estão limitados a um total de 74 doentes. Houve uma maior frequência de reações adversas graves e taxa de descontinuação de qualquer tratamento do estudo devido a reações adversas em 35 doentes com 75 anos de idade ou superior tratados com IMFINZI em associação com tremelimumab e quimioterapia baseada em platina (45,7% e 28,6%, respetivamente) em relação a 39 doentes com 75 anos de idade ou superior que receberam apenas quimioterapia baseada em platina (35,9% e 20,5%, respetivamente).

No estudo AEGEAN em doentes com CPNPC ressecável, foram notificadas algumas diferenças na segurança entre idosos (≥ 65 anos) e doentes mais jovens. Os dados de segurança de doentes com 75 anos de idade ou superior estão limitados a 86 doentes em ambos os braços de tratamento. Houve uma maior frequência de reações adversas graves em doentes com 75 anos ou superior que receberam IMFINZI em associação com quimioterapia em relação aos doentes que receberam apenas quimioterapia (26,5% vs. 10,8%, respetivamente). Houve uma maior frequência de descontinuação de qualquer tratamento do estudo devido a reações adversas em doentes com 75 anos ou superior que receberam IMFINZI em associação com quimioterapia em relação aos doentes que receberam apenas quimioterapia (16,3% vs. 8,1%, respetivamente).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe informação sobre sobredosagem com durvalumab. Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de reações adversas, e tratamento sintomático apropriado imediatamente instituído.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais e conjugados de anticorpo fármaco, inibidores da PD-1/PDL-1 (proteína 1/ligando 1 de morte celular programada), código ATC: L01FF03.

Mecanismo de ação

A expressão do ligando-1 da proteína de morte celular programada (PD-L1) é uma resposta imune adaptativa que ajuda os tumores a evitar a deteção e a eliminação pelo sistema imunitário. O PD-L1 pode ser induzido por sinais inflamatórios (p.ex. IFN-*gamma*) e pode ser expresso em células tumorais e em células imunitárias associadas ao tumor no microambiente tumoral. O PD-L1 bloqueia o funcionamento das células-T e a ativação através da interação com PD-1 e CD80 (B7.1). Ao ligar-se

aos seus recetores, o PD-L1 reduz a atividade citotóxica da célula-T, a proliferação e a produção de citocina.

O durvalumab é um anticorpo monoclonal da imunoglobulina G1 *kappa* (IgG1 κ), totalmente humano, que bloqueia seletivamente a interação do PD-L1 com PD-1 e CD80 (B7.1). O durvalumab não induz anticorpos dependentes de citotoxicidade mediada por células (ADCC). O bloqueio seletivo das interações PD-L1/PD-1 e PD-L1/CD80 aumenta a resposta imunitária antitumoral e aumenta a ativação das células-T.

A associação de tremelimumab, um inibidor do CTLA-4 e durvalumab, um inibidor do PD-L1 funciona para melhorar a ativação das células T antitumorais e a sua função em diversas fases da resposta imunitária, maximizando a atividade antitumoral. Em modelos tumorais de murinos singenéticos, o duplo bloqueio de PD-L1 e CTLA-4 resultou no aumento da atividade antitumoral.

Eficácia e segurança clínicas

As doses de durvalumab de 10 mg/kg a cada 2 semanas, 1120 mg a cada 3 semanas ou 1500 mg a cada 4 semanas foram avaliadas nos estudos clínicos de CPNPC, CPPC-DE e cancro do endométrio. Com base no modelo e simulação da exposição, de relações de exposição-segurança e de comparações de dados de exposição-eficácia, não se preveem diferenças clinicamente significativas na eficácia e segurança entre as doses de durvalumab de 10 mg/kg a cada 2 semanas, 1120 mg a cada 3 semanas ou 1500 mg a cada 4 semanas.

CPNPC ressecável – Estudo AEGEAN

AEGEAN foi um estudo de Fase III, multicêntrico, aleatorizado em dupla ocultação, controlado por placebo, desenhado para avaliar a eficácia de IMFINZI em associação com quimioterapia baseada em platina como tratamento neoadjuvante, seguido de IMFINZI em monoterapia após a cirurgia, em doentes com CPNPC ressecável.

Os seguintes critérios de seleção definem os doentes com elevado risco de recorrência que estão incluídos na indicação terapêutica e refletem uma população de doentes com Estadio IIA para seleccionar o Estadio IIIB, de acordo com o sistema de estadiamento AJCC/UICC, 8ª edição:

- qualquer doente com um tumor de tamanho ≥ 4 cm;
- qualquer doente com doença N1 ou N2 (independentemente do tamanho do tumor primário), incluindo doença N2 de multi-estação;
- doentes com múltiplos nódulos tumorais no mesmo lobo ou tumores que envolvem o brônquio principal ou tumores que invadem a pleura visceral, caixa torácica (incluindo a pleura parietal e tumores do sulco superior), nervo frénico ou pericárdio parietal; ou tumores que estão associados a atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende à região hilar ou envolve parte ou todo o pulmão.

O estudo incluiu doentes não tratados previamente com CPNPC escamoso ou não-escamoso documentado e sem exposição prévia a terapêutica imunomediada, um estado de desempenho OMS/ECOG de 0 ou 1, e pelo menos uma lesão alvo pelo RECIST 1.1. Antes da aleatorização, os doentes tinham o estado de expressão PD-L1 do tumor confirmado utilizando o Ensaio VENTANA PD-L1 (SP263).

O estudo excluiu doentes com doença autoimune ativa ou previamente documentada, ou utilização de medicação imunossupressora nos 14 dias anteriores à primeira dose de durvalumab. A população do estudo para a análise de eficácia (intenção de tratar modificada [ITTm]) excluiu os doentes com mutações do EGFR conhecidas ou rearranjos ALK. Na sequência de uma alteração ao protocolo, foi obrigatória a realização de testes locais de ALK (exceto histologia escamosa) e de testes centrais do EGFR. Foram aleatorizados e tratados no estudo 51 doentes com mutações do EGFR e 11 doentes com rearranjos ALK; no entanto, estes doentes não foram incluídos na análise de eficácia ITTm e não é possível tirar conclusões robustas relativamente aos doentes com mutações do EGFR ou rearranjos ALK.

A aleatorização foi estratificada pelo estadió da doença (Estadió II vs. Estadió III) e pelo estado de expressão de PD-L1 (CT < 1% vs. CT ≥ 1%).

A radioterapia pós-operatória (PORT) foi permitida para doentes para os quais estava indicada de acordo com as orientações locais. A PORT devia ser iniciada nas 8 semanas após a cirurgia e durvalumab/placebo adjuvante deveria ter sido iniciado nas 3 semanas após a conclusão da PORT.

O estudo AEGEAN aleatorizou 802 doentes numa proporção de 1:1 para receber IMFINZI perioperatório (Braço 1) ou placebo (Braço 2) em associação com quimioterapia neoadjuvante. Não foi permitida a troca entre os braços do estudo.

- Braço 1: IMFINZI 1500 mg + quimioterapia a cada 3 semanas até 4 ciclos antes da cirurgia, seguido de IMFINZI 1500 mg a cada 4 semanas até 12 ciclos após a cirurgia.
- Braço 2: Placebo + quimioterapia a cada 3 semanas até 4 ciclos antes da cirurgia, seguido de Placebo a cada 4 semanas até 12 ciclos após a cirurgia.

Nos 2 braços de tratamento, os doentes receberam um dos seguintes regimes de quimioterapia baseados na histologia:

- CPNPC escamoso
 - Carboplatina + paclitaxel: carboplatina AUC 6 e paclitaxel 200 mg/m² por perfusão IV no Dia 1 de cada ciclo de 3 semanas, durante 4 ciclos.
- CPNPC escamoso
 - Cisplatina + gemcitabina: cisplatina 75 mg/m² por perfusão IV no Dia 1 de cada ciclo de 3 semanas, durante 4 ciclos, e gemcitabina 1250 mg/m² por perfusão IV no Dia 1 e Dia 8 de cada ciclo de 3 semanas, durante 4 ciclos.
- CPNPC não-escamoso
 - Pemetrexedo + cisplatina: pemetrexedo 500 mg/m² e cisplatina 75 mg/m² por perfusão IV no Dia 1 de cada ciclo de 3 semanas, durante 4 ciclos.
- CPNPC não-escamoso
 - Pemetrexedo + carboplatina: pemetrexedo 500 mg/m² e carboplatina AUC 5 por perfusão IV no Dia 1 de cada ciclo de 3 semanas, durante 4 ciclos.

Em caso de tolerabilidade desfavorável, os doentes poderiam mudar da terapêutica com cisplatina para carboplatina em qualquer momento e em doentes com comorbilidades ou incapazes de tolerar cisplatina de acordo com a decisão dos Investigadores, a carboplatina AUC 5 poderia ser administrada a partir do ciclo 1.

Foi realizada uma avaliação tumoral RECIST 1.1 no início do estudo e após a conclusão do período neoadjuvante (antes da cirurgia). A primeira Tomografia Axial Computorizada (TAC)/Ressonância magnética (RM) pós-cirúrgica do tórax e abdómen (incluindo todo o fígado e ambas as suprarrenais) foi adquirida 5 semanas ± 2 semanas após a cirurgia e previamente, mas o mais próximo possível do início da terapêutica adjuvante. As avaliações tumorais foram então realizadas a cada 12 semanas (em relação à data da cirurgia) até à semana 48, a cada 24 semanas (em relação à data da cirurgia) até à semana 192 (aproximadamente 4 anos), e depois a cada 48 semanas (em relação à data da cirurgia) daí em diante até à progressão da doença (PD) radiológica definida por RECIST 1.1, retirada do consentimento ou morte. Foram realizadas avaliações de sobrevivência no mês 2, 3 e 4 após a descontinuação do tratamento e depois a cada 2 meses até ao mês 12, seguido a cada 3 meses.

Os *endpoints* primários do estudo foram a resposta patológica completa (pCR) por revisão central de patologia em ocultação, e a sobrevivência livre de acontecimentos (EFS), avaliação por um comité central independente em ocultação (CCIO). A OS foi um *endpoint* secundário principal.

A análise de eficácia foi realizada com base em 740 doentes na população ITTm: 366 doentes no Braço 1 e 374 doentes no Braço 2. As características demográficas e iniciais da doença da população foram as seguintes: homens (71,6%), mulheres (28,4%), idade ≥ 65 anos (51,6%), mediana de idade 65 anos (intervalo: 30 a 88), Estado OMS/ECOG PS 0 (68,4%), Estado OMS/ECOG PS 1 (31,6%), Caucasianos (53,6%), Asiáticos (41,5%), Negros ou Afro-Americanos (0,9%), Índios Americanos ou Nativos do Alasca (1,4%), Outras Raças (2,6%), Hispânicos ou Latinos (16,1%), Não Hispânicos ou

Latinos (83,9%), fumadores ou ex-fumadores (85,5%), não fumadores (14,5%), histologia escamosa (48,6%) e histologia não-escamosa (50,7%), Estadio II (28,4%), Estadio III (71,6%), estado de expressão de PD-L1 CT $\geq$ 1% (66,6%), estado de expressão de PD-L1 TC < 1% (33,4%).

Na população ITTm, houve 295 (80,6%) doentes no Braço 1 que foram submetidos a cirurgia com intenção curativa em comparação com 302 (80,7%) doentes no Braço 2. O número de doentes que foram submetidos a PORT foi de 26 (7,1%) no Braço 1 e 24 (6,4%) no Braço 2.

Na análise primária (pré-especificada) de EFS (DCO: 10 de novembro de 2022), com uma maturidade de 31,9% e um *follow-up* mediano de EFS em doentes censurados de 11,7 meses, o estudo mostrou uma melhoria estatisticamente significativa no braço IMFINZI em comparação com o braço placebo [HR=0,68 (IC 95%: 0,53 < 0,88), p=0,003902].

Na análise atualizada (pré-especificada) de EFS (DCO: 10 de maio de 2024), o *follow-up* mediano de EFS em doentes censurados foi de 25,9 meses. Nesta análise, a OS não foi formalmente testada para significância estatística; a HR para OS foi de 0,89 (IC 95%: 0,70; 1,14) para o braço IMFINZI em comparação com o braço placebo.

Tabela 5. Resultados de eficácia para o Estudo AEGEAN (ITTm)

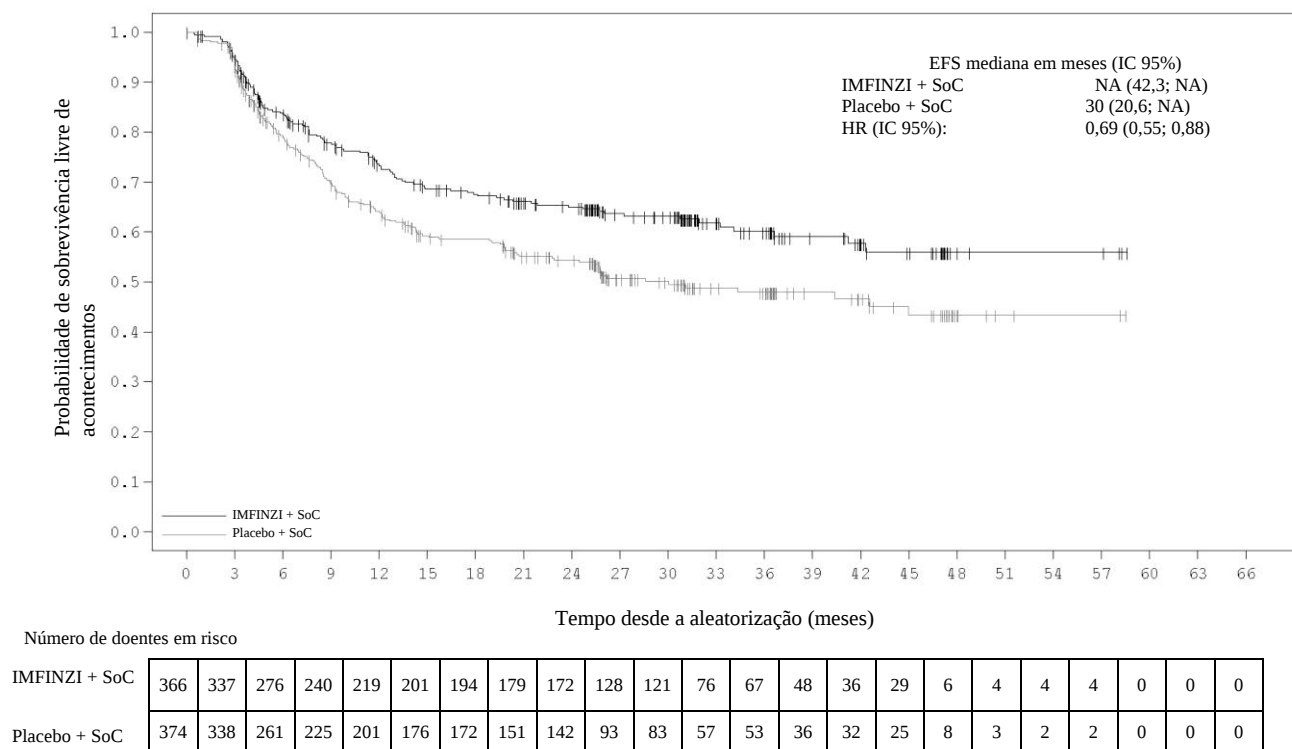
	IMFINZI + quimioterapia (N=366)	Placebo + quimioterapia (N=374)
EFS ^{a,c}		
Número de acontecimentos, n (%)	124 (33,9)	165 (44,1)
EFS mediana (IC 95%) (meses)	NA (42,3; NA)	30 (20,6; NA)
Probabilidade de risco (IC 95%)	0,69 (0,55; 0,88)	
pCR ^{a,b,c}		
Número de doentes com resposta	63	16
Taxa de resposta, % (IC 95%)	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 baseiam-se na análise de EFS atualizada (pré-especificada) (DCO: 10 de maio de 2024) e na análise final de pCR (DCO: 10 de novembro de 2022).

^b Com base numa 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-p bilateral para pCR foi calculado com base num teste *Cochran-Mantel-Haenszel* (CMH) estratificado. O valor-p bilateral para EFS foi calculado com base num teste *log-rank* estratificado. Os fatores de estratificação incluíram o PD-L1 inicial e o estadio da doença. O limite para declarar a significância estatística para os *endopoints* de eficácia foi determinado por uma função de gastos de *Lan-DeMets* que se aproxima de uma abordagem de *O'Brien Fleming* (EFS=0,9899%, pCR=0,0082%, bilateral).

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



CPNPC – Estudo PACIFIC

A eficácia de IMFINZI foi avaliada no Estudo PACIFIC, um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo em 713 doentes com CPNPC irressecável, localmente avançado. Os doentes tinham completado pelo menos 2 ciclos de quimioterapia definitiva baseada em platina associada a radioterapia entre 1 a 42 dias antes de iniciarem o estudo e tinham um estado de desempenho ECOG de 0 ou 1. Noventa e dois por cento dos doentes tinha recebido uma dose total de 54 a 66 Gy de radiação. O estudo excluiu doentes que tinham progredido após quimiorradioterapia, doentes com exposição prévia a qualquer anti-PD-1 ou anticorpo anti-PD-L1, doentes com doença autoimune ativa ou previamente documentada nos 2 anos anteriores ao início do estudo; uma história de imunodeficiência; uma história de reações adversas imunomediadas graves; condições médicas que requerem imunossupressão sistémica exceto doses fisiológicas de corticosteroides sistémicos; tuberculose ativa ou hepatite B ou C ou infeção pelo VIH ou doentes a receber vacina viva atenuada durante 30 dias antes ou após iniciarem IMFINZI. Os doentes foram aleatorizados 2:1 para receber IMFINZI 10 mg/kg (n=476) ou placebo 10 mg/kg (n=237) através de perfusão intravenosa a cada 2 semanas até 12 meses ou até toxicidade inaceitável ou progressão da doença confirmada. A aleatorização foi estratificada por género, idade (< 65 anos vs. ≥ 65 anos) e estado tabágico (fumador vs. não-fumador). Aos doentes com doença controlada aos 12 meses foi dada a opção de reiniciar tratamento após progressão da doença. Avaliações tumorais foram realizadas a cada 8 semanas durante os primeiros 12 meses e depois posteriormente a cada 12 semanas.

Os doentes foram incluídos independentemente do seu nível de expressão tumoral PD-L1. Quando disponíveis amostras de tecido tumoral de arquivo, recolhidas antes da quimiorradioterapia, foram testadas retrospectivamente para a expressão de PD-L1 em células tumorais (CT) utilizando o ensaio imuno-histoquímico (IHC) VENTANA PD-L1 (SP263). Dos 713 doentes aleatorizados, 63% dos doentes forneceram uma amostra de tecido de qualidade e quantidade suficiente para determinar a expressão de PD-L1 e em 37% dos doentes essa expressão era desconhecida.

As características demográficas e iniciais da doença foram bem equilibradas entre os braços do estudo. A demografia inicial da população global do estudo foi a seguinte: homens (70%), idade ≥ 65 anos (45%), idade ≥ 75 anos (8%), caucasianos (69%), asiáticos (27%), outros (4%), fumador (16%), ex-fumador (75%), não-fumador (9%), Estado de Desempenho ECOG 0 (49%), Estado de Desempenho ECOG 1 (51%). As características da doença foram as seguintes: Estadio IIIA (53%), Estadio IIIB

(45%), sub-grupos histológicos escamoso (46%), não-escamoso (54%). Dos 451 doentes com expressão PD-L1 disponível, 67% apresentavam CT $\geq$ 1% [PD-L1 CT 1-24% (32%), PD-L1 CT $\geq$ 25% (35%)] e 33% tinham CT < 1%.

Os dois *endpoints* (objetivos) primários do estudo foram a sobrevivência livre de progressão (PFS) e sobrevivência global (OS) de IMFINZI vs. placebo. Os *endpoints* secundários de eficácia incluíram PFS aos 12 meses (PFS 12) e 18 meses (PFS 18) desde a aleatorização e Tempo desde a Aleatorização até Progressão Secundária (PFS2). A PFS foi avaliada por um Comité Central Independente em Ocultação (CCIO) de acordo com RECIST v1.1.

O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na PFS no grupo de tratamento IMFINZI em comparação com o grupo placebo [*hazard ratio* (HR)=0,52 (IC 95%: 0,42; 0,65), $p < 0,0001$]. O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS no grupo de tratamento IMFINZI em comparação com o grupo placebo [HR=0,68 (IC 95%: 0,53; 0,87), $p=0,00251$].

Na análise de *follow-up* a 5 anos, com uma mediana de *follow-up* de 34,2 meses, IMFINZI continuou a demonstrar melhoria da OS e da PFS em comparação com placebo. Os resultados da OS e PFS da análise primária e da análise de *follow-up* estão resumidos na Tabela 6.

Tabela 6. Resultados de eficácia para o Estudo PACIFIC^a

	Análise primária^a		Análise de <i>follow-up</i> a 5 anos^b	
	IMFINZI (n=476)	Placebo (n=237)	IMFINZI (n=476)	Placebo (n=237)
OS				
Número de mortes (%)	183 (38,4%)	116 (48,9%)	264 (55,5%)	155 (65,4%)
Mediana (meses) (IC 95%)	NA (34,7; NA)	28,7 (22,9; NA)	47,5 (38,1; 52,9)	29,1 (22,1; 35,1)
HR (IC 95%)	0,68 (0,53; 0,87)		0,72 (0,59; 0,89)	
valor- <i>p</i> bilateral	0,00251			
OS aos 24 meses (%) (IC 95%)	66,3% (61,7%; 70,4%)	55,6% (48,9%; 61,3%)	66,3% (61,8; 70,4)	55,3% (48,6; 61,4)
valor- <i>p</i>	0,005			
OS aos 48 meses (%) (IC 95%)			49,7% (45,0%; 54,2%)	36,3% (30,1%; 42,6%)
OS aos 60 meses (%) (IC 95%)			42,9% (38,2%; 47,4%)	33,4% (27,3%; 39,6%)
PFS				
Número de acontecimentos (%)	214 (45,0%)	157 (66,2%)	268 (56,3%)	175 (73,8%)
PFS mediana (meses) (IC 95%)	16,8 (13,0; 18,1)	5,6 (4,6; 7,8)	16,9 (13,0; 23,9)	5,6 (4,8; 7,7)
HR (IC 95%)	0,52 (0,42; 0,65)		0,55 (0,45; 0,68)	
valor- <i>p</i>	$p < 0,0001$			
PFS aos 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 aos 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 aos 48 meses (%) (IC 95%)			35,0% (29,9%; 40,1%)	19,9% (14,4%; 26,1%)
PFS aos 60 meses (%) (IC 95%)			33,1% (28,0%; 38,2%)	19,0% (13,6%; 25,2%)
PFS2^c				

	Análise primária ^a		Análise de <i>follow-up</i> a 5 anos ^b	
	IMFINZI (n=476)	Placebo (n=237)	IMFINZI (n=476)	Placebo (n=237)
PFS2 mediana (meses) (IC 95%)	28,3 (25,1; 34,7)	17,1 (14,5; 20,7)		
HR (IC 95%)	0,58 (0,46; 0,73)			
valor-p	p < 0,0001			

^a Análise primária da PFS nos dados de *cut-off* a 13 de fevereiro de 2017. Análise primária da OS e PFS2 nos dados de *cut-off* a 22 de março de 2018.

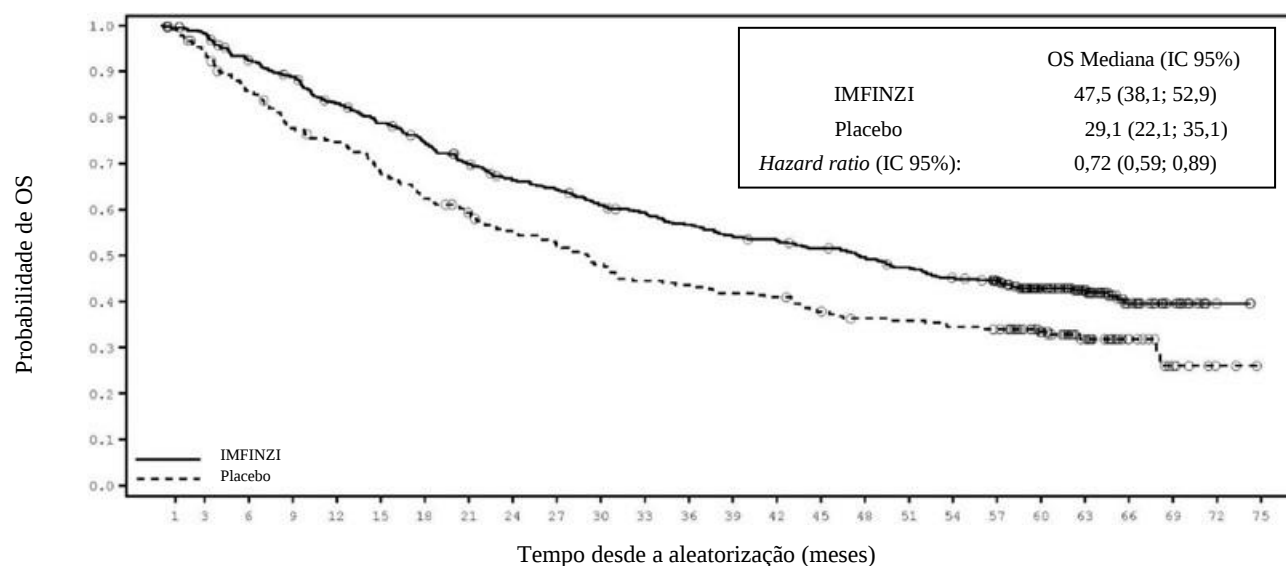
^b Análise de *follow-up* da OS e PFS nos dados de *cut-off* a 11 de janeiro de 2021.

^c PFS2 é definida como o tempo desde a data de aleatorização até à data de progressão secundária (definida pela prática padrão local) ou morte.

NA: Não Atingida

Curvas de Kaplan-Meier para a OS e PFS desde a análise de *follow-up* a 5 anos são apresentadas nas Figura 2 e 3.

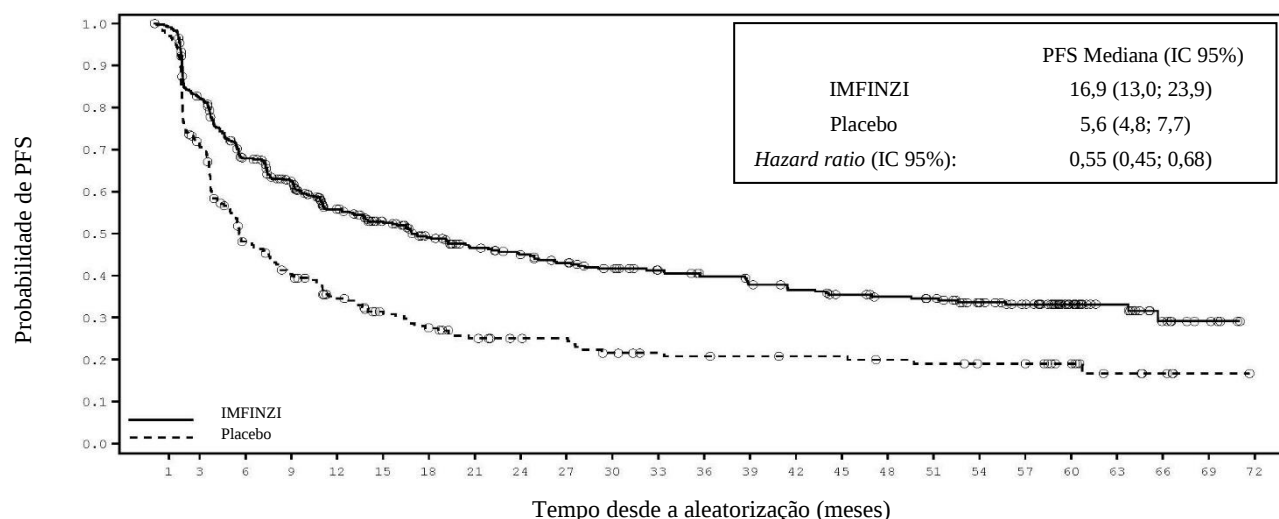
Figura 2. Curva de Kaplan-Meier da OS



Número de doentes em risco

Mês	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75
IMFINZI	476	464	431	414	385	364	343	319	298	289	273	264	252	241	236	227	218	207	196	183	134	91	40	18	2	0
Placebo	237	220	199	179	171	156	143	133	123	116	107	99	97	93	91	83	78	77	74	72	56	33	16	7	2	0

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier da PFS



Número de doentes em risco

Mês	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75
IMFINZI	212	208	193	186	178	171	165	156	146	141	132	129	124	118	117	114	109	105	103	98	74	52	29	14	1	0
Placebo	91	81	75	67	64	58	52	47	45	44	41	38	38	37	36	33	31	31	30	29	24	14	8	5	2	0

Número de doentes em risco

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

As melhorias na PFS e OS favoráveis aos doentes a receber IMFINZI comparativamente aos que receberam placebo foi consistentemente observada em todos os subgrupos pré-definidos analisados, incluindo etnia, idade, género, história tabágica, estado da mutação EGFR e histologia.

Análise de subgrupo post-hoc pela expressão de PD-L1

Análises de subgrupo adicionais foram realizadas para avaliar a eficácia pela expressão de PD-L1 do tumor ($\geq 25\%$, 1-24%, $\geq 1\%$, $< 1\%$) e para doentes cujo estado de PD-L1 não pode ser estabelecido (PD-L1 desconhecido). Os resultados de PFS e OS desde a análise de *follow-up* a 5 anos estão resumidos nas Figuras 4, 5, 6 e 7.

Figura 4. Curva de Kaplan-Meier da OS para PD-L1 CT $\geq 1\%$

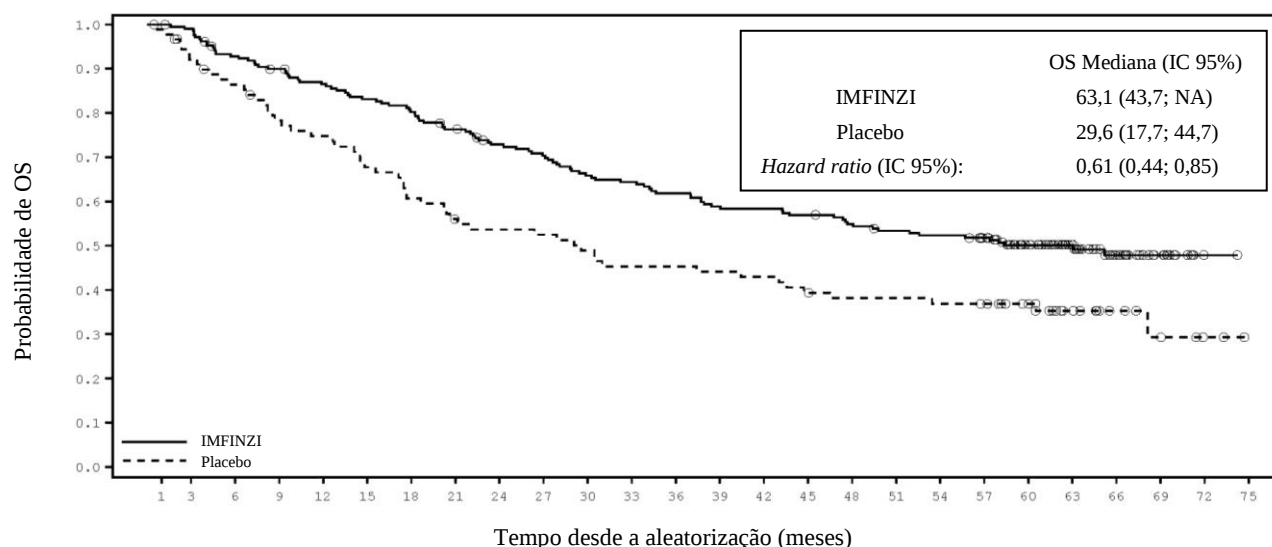
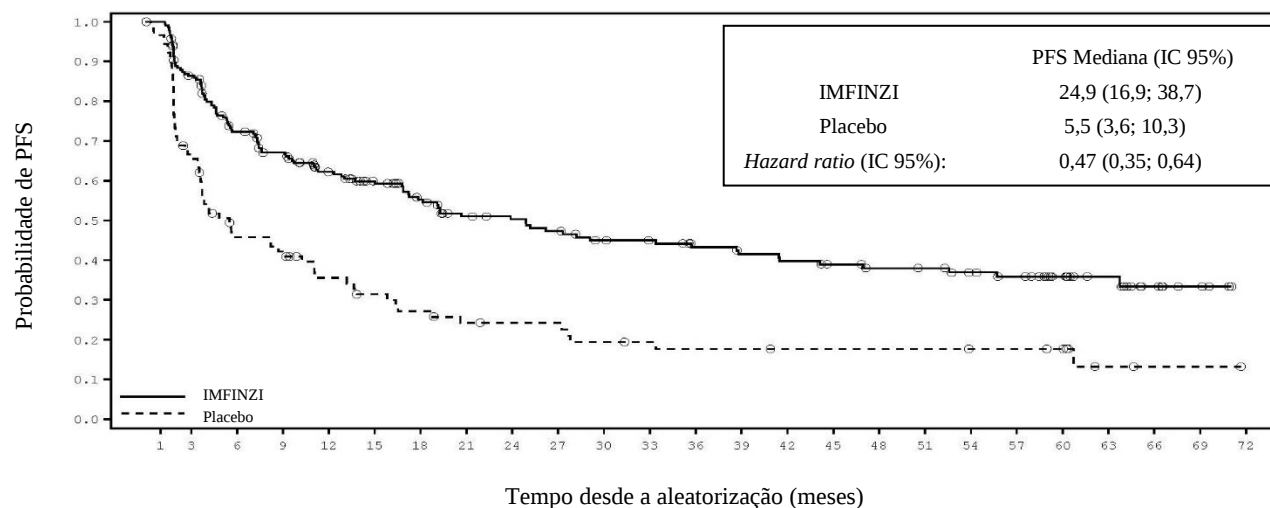


Figura 5. Curva de Kaplan-Meier da PFS para PD-L1 CT $\geq 1\%$



Número de doentes em risco

Mês	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
IMFINZI	212	175	142	127	107	95	82	70	67	63	57	55	50	47	45	42	39	38	34	31	22	15	8	4	0
Placebo	91	59	38	34	26	22	19	16	15	15	12	11	10	10	9	9	9	9	8	8	7	2	1	1	0

Figura 6. Gráfico de floresta da OS por expressão PD-L1

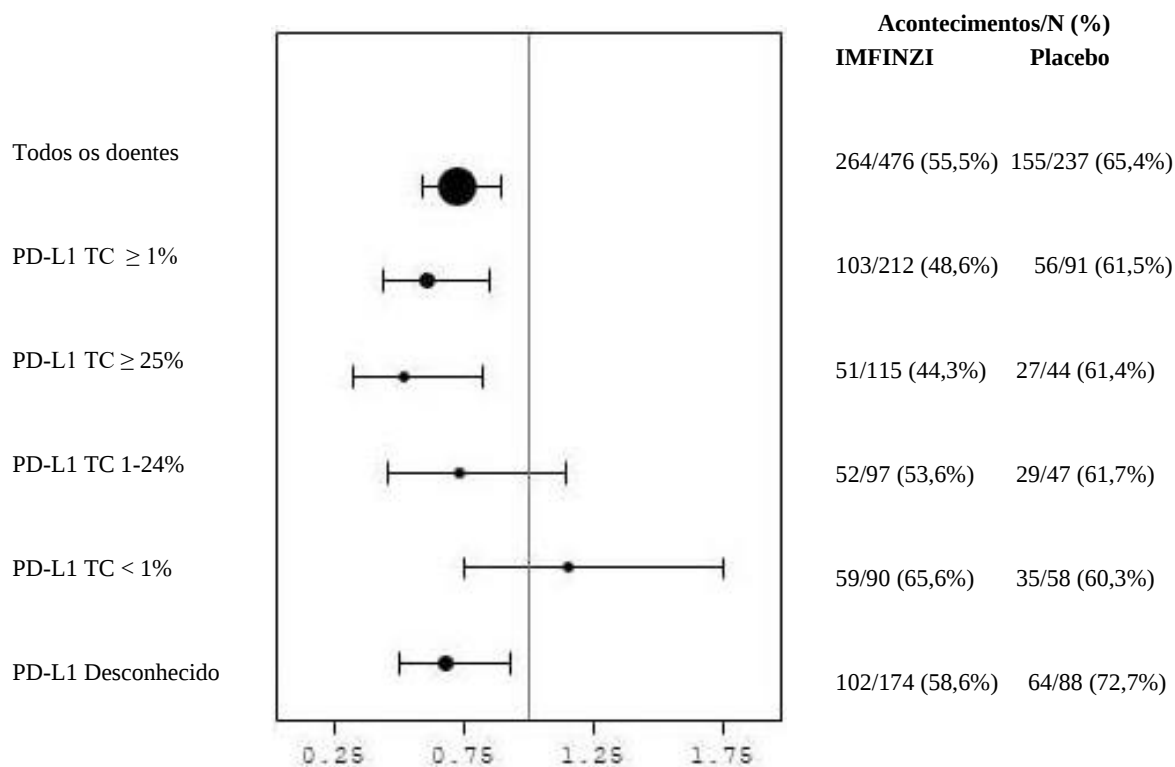
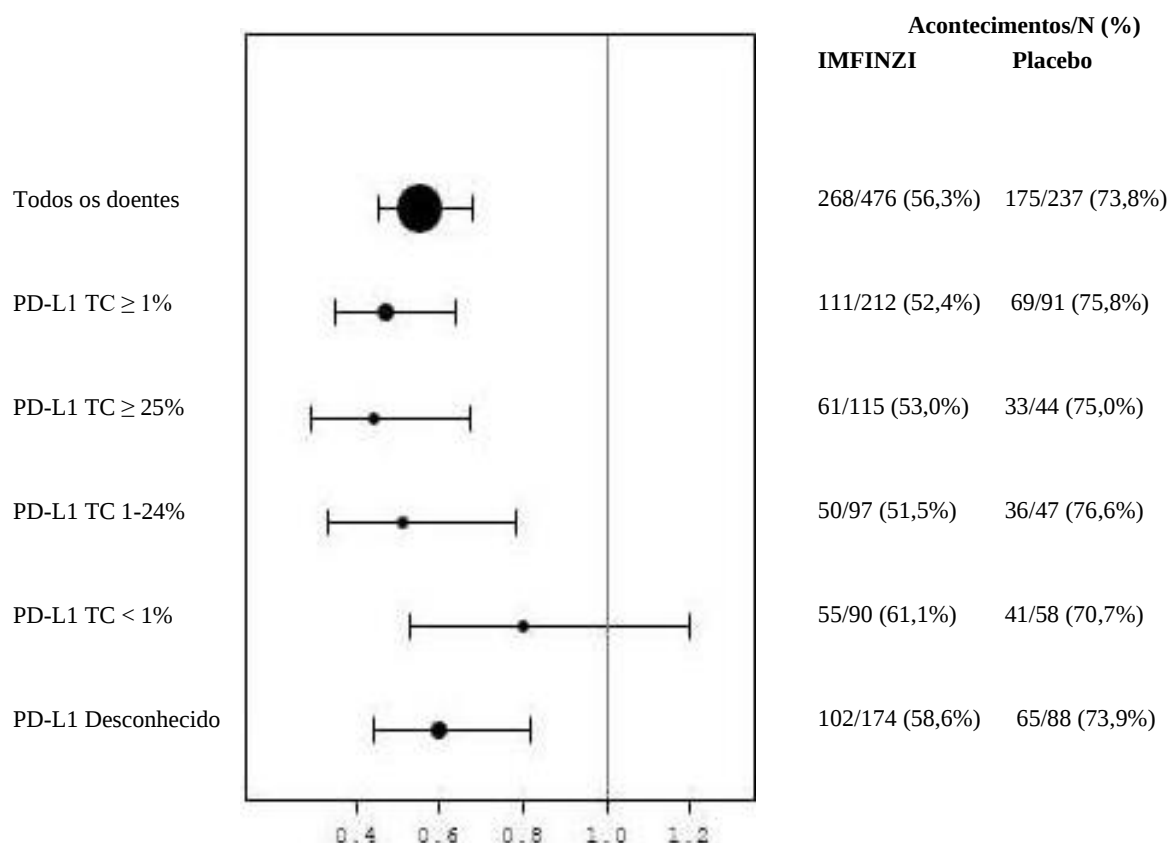


Figura 7. Gráfico de floresta da PFS por expressão PD-L1



No geral, o perfil de segurança do durvalumab no subgrupo PD-L1 CT $\geq 1\%$ foi consistente com a população intenção de tratar, assim como o subgrupo PD-L1 CT $< 1\%$.

Resultados notificados pelos doentes (PRO)

Os sintomas notificados pelos doentes, funcionalidade e qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL) foram recolhidos utilizando o Questionário da Organização Europeia para a Pesquisa e Tratamento do Cancro (EORTC QLQ-C30) e o seu módulo para cancro do pulmão (EORTC QLQ-LC13). O LC13 e C30 foram avaliados inicialmente, a cada 4 semanas durante as primeiras 8 semanas, depois a cada 8 semanas até completarem o período de tratamento ou descontinuação de IMFINZI devido a toxicidade ou progressão da doença. A adesão foi semelhante entre os grupos de tratamento IMFINZI e placebo (83% vs 85,1% do total de formulários avaliáveis concluídos).

No início do estudo, não foram observadas diferenças nos resultados notificados pelos doentes, funcionalidade e HRQoL entre os grupos IMFINZI e placebo. Durante a realização do estudo até à Semana 48, não houve diferença clinicamente significativa nos sintomas, funcionalidade e HRQoL entre os grupos IMFINZI e placebo (avaliados por uma diferença superior ou igual a 10 pontos).

CPNPC – estudo POSEIDON

POSEIDON foi um estudo desenhado para avaliar a eficácia de IMFINZI com ou sem tremelimumab em associação com quimioterapia baseada em platina. POSEIDON foi um estudo aleatorizado, aberto, multicêntrico com 1013 doentes com CPNPC metastático sem mutação sensibilizante do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou aberrações tumorais genómicas da cinase do linfoma anaplásico (ALK). Foram elegíveis para recrutamento doentes com CPNPC metastático documentado histologicamente ou citologicamente. Os doentes não tinham sido tratados com quimioterapia prévia ou qualquer outra terapêutica sistémica para CPNPC metastático. Antes da aleatorização, os doentes tinham o estado PD-L1 do tumor confirmado utilizando o ensaio Ventana PD-L1 (SP263). Os doentes apresentavam um estado de desempenho da Organização Mundial de Saúde (OMS)/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1 no recrutamento.

O estudo excluiu doentes com doença autoimune ativa ou previamente documentada; metástases cerebrais ativas e/ou não tratadas; história de imunodeficiência; administração de imunossupressão sistêmica nos 14 dias anteriores ao início de IMFINZI ou tremelimumab, exceto dose fisiológica de corticosteroides sistêmicos; tuberculose ativa ou hepatite B ou C ou infecção por VIH; ou doentes a receber vacina viva atenuada nos 30 dias anteriores ou posteriores ao início de IMFINZI e/ou tremelimumab (ver secção 4.4).

A aleatorização foi estratificada pela expressão de PD-L1 nas células tumorais (CT) (CT $\geq$ 50% vs. CT < 50%), estadio da doença (Estadio IVA vs. Estadio IVB, de acordo com a 8ª edição do *American Joint Committee on Cancer*), e histologia (não-escamoso vs. escamoso).

Os doentes foram aleatorizados 1:1:1 para receber:

- Braço 1: IMFINZI 1500 mg com tremelimumab 75 mg com e quimioterapia baseada em platina a cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido por IMFINZI 1500 mg a cada 4 semanas como monoterapia. Foi administrada uma quinta dose de tremelimumab 75 mg na Semana 16 juntamente com a dose 6 de IMFINZI.
- Braço 2: IMFINZI 1500 mg e quimioterapia baseada em platina a cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido por IMFINZI 1500 mg a cada 4 semanas como monoterapia.
- Braço 3: Quimioterapia baseada em platina a cada 3 semanas durante 4 ciclos. Os doentes podiam receber 2 ciclos adicionais (um total de 6 ciclos após a aleatorização), conforme indicado clinicamente, a critério do Investigador.

Nos 3 braços de tratamento, os doentes receberam um dos seguintes regimes de quimioterapia baseada na histologia:

- CPNPC não-escamoso
 - Pemetrexedo 500 mg/m² com carboplatina AUC 5-6 ou cisplatina 75 mg/m² a cada 3 semanas. Exceto se contraindicado pelo investigador, a manutenção com pemetrexedo pode ser administrada.
- CPNPC escamoso
 - Gemcitabina 1000 ou 1250 mg/m² nos Dias 1 e 8 com cisplatina 75 mg/m² ou carboplatina AUC 5-6 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.

Tremelimumab foi administrado até um máximo de 5 doses, a menos que houvesse progressão da doença ou toxicidade inaceitável. IMFINZI e a terapêutica de manutenção com pemetrexedo baseada na histologia (quando aplicável) foi continuada até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Foram realizadas avaliações do tumor na Semana 6 e na Semana 12 a partir da data de aleatorização e depois a cada 8 semanas até progressão objetiva da doença confirmada. Foram realizadas avaliações de sobrevivência a cada 2 meses após descontinuação do tratamento.

Os dois *endpoints* primários do estudo foram a PFS e a OS para IMFINZI + quimioterapia baseada em platina vs. quimioterapia baseada em platina isolada. Os principais *endpoints* secundários do estudo foram a PFS e a OS para IMFINZI + tremelimumab + quimioterapia baseada em platina e quimioterapia baseada em platina isolada. Os *endpoints* secundários incluíram a taxa de resposta objetiva (ORR) e a Duração da Resposta (DoR). A PFS, ORR e DoR foram avaliadas por um CCIO de acordo com RECIST v1.1.

As características demográficas e iniciais da doença foram bem equilibradas entre os braços do estudo. A demografia inicial da população global do estudo foi a seguinte: homens (76,0%), idade $\geq$ 65 anos (47,1%), idade $\geq$ 75 anos (11,3%), idade mediana de 64 anos (intervalo: 27 a 87 anos), Caucasianos (55,9%), Asiáticos (34,6%), Negros ou Afro-Americanos (2,0%), outros (7,6%), não Hispânicos ou Latinos (84,2), fumador ou ex-fumador (78,0%), Estado OMS/ECOG PS 0 (33,4%), Estado OMS/ECOG PS 1 (66,5%). As características da doença foram as seguintes: Estadio IVA (50,0%),

Estadio IVB (49,6%), subgrupos histológico escamoso (36,9%), não-escamoso (62,9%), metástases cerebrais (10,5%), expressão de PD-L1 CT $\geq$ 50% (28,8%), expressão de PD-L1 CT < 50% (71,1%).

O estudo mostrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS com IMFINZI + tremelimumab + quimioterapia baseada em platina vs. quimioterapia baseada em platina. IMFINZI + tremelimumab + quimioterapia baseada em platina mostrou uma melhoria estatisticamente significativa na PFS vs. quimioterapia baseada em platina isolada. Os resultados estão resumidos na tabela seguinte.

Tabela 7. Resultados de eficácia para o estudo POSEIDON

	Braço 1: IMFINZI+tremelimumab+ quimioterapia baseada em platina (n=338)	Braço 3: Quimioterapia baseada em 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)
HR (IC 95%) ^b	0,77 (0,650; 0,916)	
valor- <i>p</i> ^c	0,00304	
PFS^a		
Número de acontecimentos (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
PFS mediana (meses) (IC 95%)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
HR (IC 95%) ^b	0,72 (0,600; 0,860)	
valor- <i>p</i> ^c	0,00031	
n ORR (%)^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
n Resposta Completa (%)	2 (0,6)	0
n Resposta Parcial (%)	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 de PFS nos dados de *cut-off* a 24 de julho de 2019 (mediana de *follow-up* de 10,15 meses). Análise de OS nos dados de *cut-off* a 12 de março de 2021 (mediana de *follow-up* de 34,86 meses). Os limites para declarar eficácia (Braço 1 vs. Braço 3: PFS 0,00735; OS 0,00797; bilateral) foram determinados por uma função de gastos alfa de *Lan-DeMets* que se aproxima de uma abordagem de *O'Brien Fleming*. A PFS foi avaliada por CCIO de acordo com RECIST v1.1.

^b HR são derivados utilizando um modelo pH de Cox estratificado por PD-L1, histologia e estadio da doença.

^c Valor-*p* bilateral baseado num teste *log-rank* estratificado por PD-L1, histologia e estadio da doença.

^d Resposta Objetiva Confirmada.

^e Análise *post-hoc*.

NA=Não atingida, IC=Intervalo de Confiança

Figura 8. Curva de Kaplan-Meier da OS

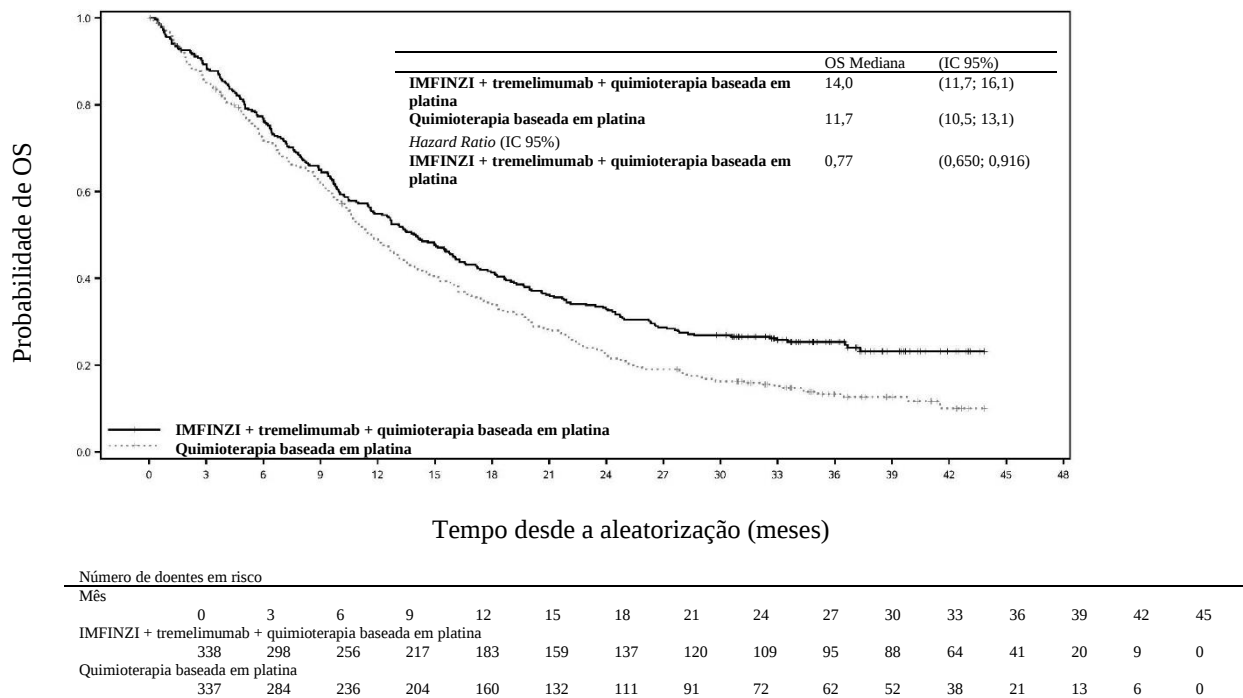
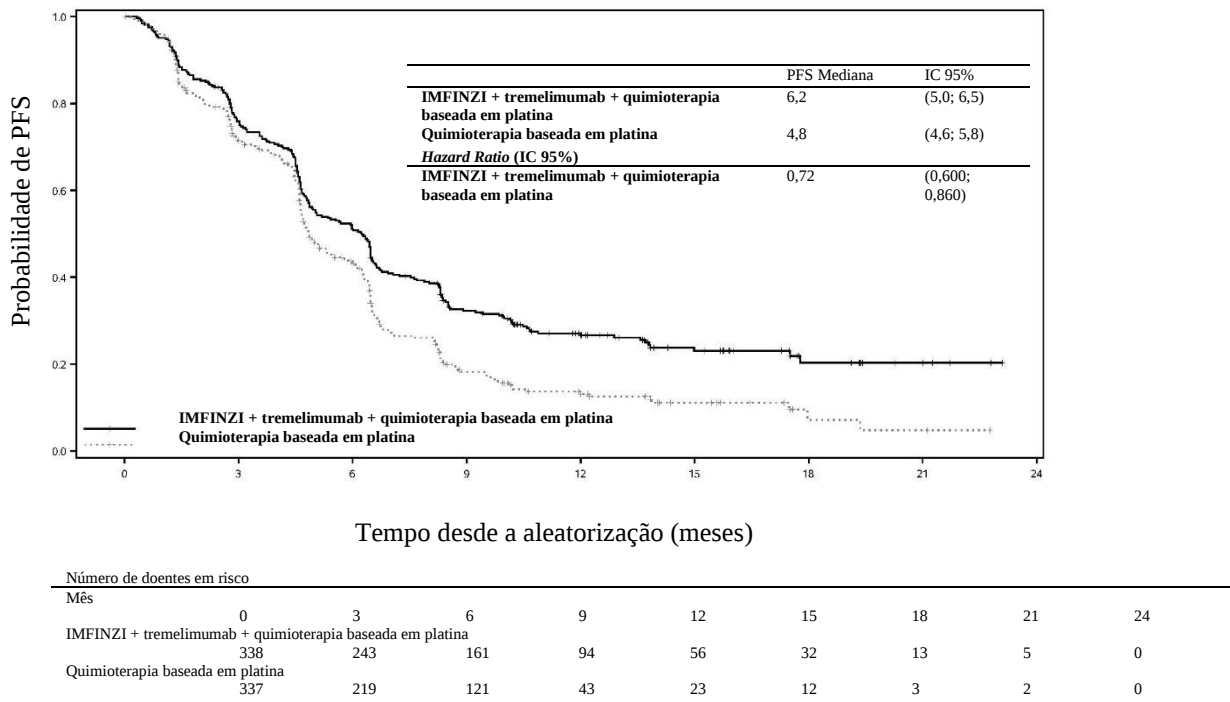
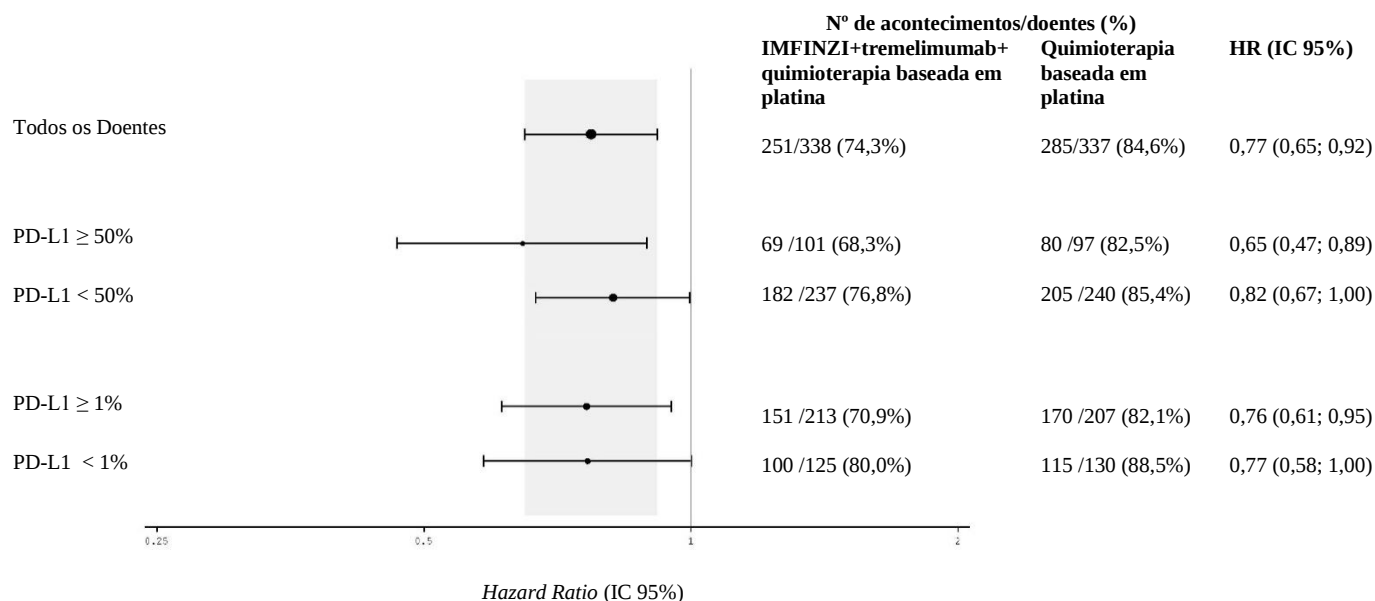


Figura 9. Curva de Kaplan-Meier da PFS



A Figura 10 resume os resultados de eficácia da OS por expressão de PD-L1 tumoral nas análises de subgrupo pré-especificadas.

Figura 10. Gráfico de floresta da OS por expressão PD-L1 para IMFINZI+tremelimumab+ quimioterapia baseada em platina vs. quimioterapia baseada em platina



População idosa

Um total de 75 doentes com idade ≥ 75 anos foram incluídos no estudo POSEIDON, nos braços IMFINZI em associação com tremelimumab e quimioterapia (n=35) e quimioterapia baseada em platina isolada (n=40). Um HR exploratório de 1,05 (IC 95%: 0,64; 1,71) para a OS foi observado para IMFINZI em associação com tremelimumab e quimioterapia baseada em platina vs. quimioterapia baseada em platina neste subgrupo de estudo. Devido à natureza exploratória desta análise de subgrupo, nenhuma conclusão definitiva pode ser retirada, mas sugere-se precaução ao considerar este regime para doentes idosos.

CPPC – Estudo ADRIATIC

ADRIATIC foi um estudo desenhado para avaliar a eficácia de IMFINZI com ou sem tremelimumab. ADRIATIC foi um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo em 730 doentes com CPPC-DL (cancro do pulmão de pequenas células com doença limitada) confirmado histologicamente ou citologicamente (Estádios I a III de acordo com a 8ª edição da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)), cuja doença não tinha progredido após quimiorradioterapia concomitante. Os doentes nos Estádios I ou II tinham de ser classificados como inoperáveis do ponto de vista clínico, conforme determinado pelo investigador. Os doentes completaram 4 ciclos de quimiorradioterapia definitiva baseada em platina, com 60-66 Gy uma vez por dia (QD) ao longo de 6 semanas, ou 45 Gy duas vezes por dia (BID) ao longo de 3 semanas, no período de 1 a 42 dias antes da primeira dose do tratamento do estudo. A irradiação profilática cerebral (PCI) podia ser realizada à discrição do investigador após a quimiorradioterapia, no período de 1 a 42 dias antes da primeira dose do tratamento do estudo. Os doentes apresentavam um estado de desempenho OMS/ECOG de 0 ou 1 no momento da inclusão.

O estudo excluiu doentes com doença autoimune ativa ou previamente documentada nos últimos 5 anos antes do início do estudo; histórico de imunodeficiência primária ativa; histórico de pneumonite de Grau ≥ 2 ou tuberculose ativa ou hepatite B ou C ou infeção pelo HIV; assim como doentes com doença pulmonar intersticial ativa. Foram também excluídos doentes com histologia mista de CPPC e CPNPC.

A aleatorização foi estratificada pelo estadio (I/II vs. III) e pela realização de PCI (sim vs. não). Os doentes foram aleatorizados 1:1:1 para receber:

- Braço 1: IMFINZI 1500 mg + placebo a cada 4 semanas durante 4 ciclos, seguido de IMFINZI 1500 mg a cada 4 semanas.

- Braço 2: Placebo + um segundo placebo a cada 4 semanas durante 4 ciclos, seguido de um único placebo a cada 4 semanas.
- Braço 3: IMFINZI 1500 mg + tremelimumab 75 mg a cada 4 semanas durante 4 ciclos, seguido de IMFINZI 1500 mg a cada 4 semanas.

Após a aleatorização de 600 doentes entre os três braços, a aleatorização para o braço 3 foi concluída e os 130 doentes subsequentes foram aleatorizados 1:1 para os braços 1 ou 2, e receberam IMFINZI 1500 mg a cada 4 semanas ou placebo a cada 4 semanas.

O tratamento foi continuado até progressão da doença, até toxicidade inaceitável ou por um máximo de 24 meses. As avaliações tumorais foram realizadas a cada 8 semanas durante as primeiras 72 semanas, depois a cada 12 semanas até às 96 semanas e, posteriormente, a cada 24 semanas.

As características demográficas e iniciais da doença foram bem equilibradas entre os braços do estudo. A demografia inicial e características da doença nos braços de IMFINZI e placebo foram as seguintes: homens (69,1%), idade ≥ 65 anos (39,2%), Caucasianos (50,4%), Negros ou Afro-americanos (0,8%), Asiáticos (47,5%), outra (1,3%), Hispânicos ou Latinos (4,2%), fumador (22,3%), ex-fumador (68,5%), não-fumador (9,2%), estado de desempenho (OMS/ECOG PS) 0 (48,7%), estado de desempenho OMS/ECOG PS 1 (51,3%), Estadio I (3,6%), Estadio II (9,1%), Estadio III (87,4%).

Antes da aleatorização, todos os doentes receberam quimioterapia baseada em platina (66,2% cisplatina-etoposido, 33,8% carboplatina-etoposido); 72,1% dos doentes realizaram RT QD (dos quais 92,4% receberam $\geq 60 \leq 66$ Gy QD); 27,9% realizaram RT BID (dos quais 96,6% receberam 45 Gy BID); e 53,8% dos doentes receberam PCI. A resposta à CRT foi a seguinte: resposta completa (12,3%), resposta parcial (73,8%), doença estável (14,0%).

Os dois *endpoints* primários do estudo foram a OS e PFS com IMFINZI vs. placebo. Os *endpoints* secundários de eficácia incluíram a ORR com IMFINZI vs. placebo. A PFS e a ORR foram avaliadas por CCIO, de acordo com RECIST v1.1.

O estudo demonstrou, numa análise interina planeada, uma melhoria estatisticamente significativa na OS e na PFS para IMFINZI em comparação com placebo. Ver Tabela 8 e Figuras 11 e 12.

Tabela 8. Resultados de eficácia para o estudo ADRIATIC

	Braço 1: IMFINZI (n=264)	Braço 2: Placebo (n=266)
OS ^a		
Número de mortes (%)	115 (43,6)	146 (54,9)
OS Mediana (meses) (IC 95%) ^b	55,9 (37,3; NA)	33,4 (25,5; 39,9)
HR (IC 95%) ^c	0,73 (0,569; 0,928)	
valor- <i>p</i> ^d	0,01042	
PFS ^e		
Número de acontecimentos (%)	139 (52,7)	169 (63,5)
PFS Mediana (meses) (IC 95%) ^b	16,6 (10,2; 28,2)	9,2 (7,4; 12,9)
HR (IC 95%) ^f	0,76 (0,606; 0,950)	
valor- <i>p</i> ^d	0,01608	

^a A duração mediana do seguimento para OS em doentes censurados foi de 37,19 meses no braço IMFINZI e de 37,24 meses no braço placebo.

^b Calculado utilizando a técnica de *Kaplan-Meier*. IC para mediana derivada com base no método *Brookmeyer-Crowley*.

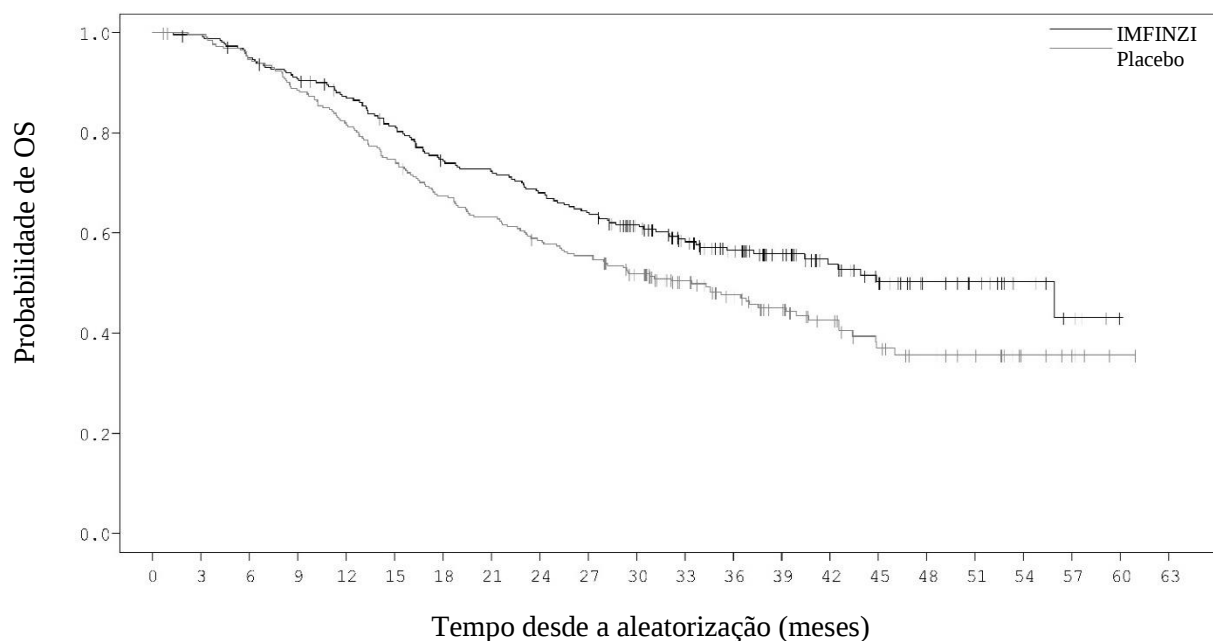
^c A análise para HR foi realizada utilizando um modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado, e o valor-*p* bilateral é baseado num teste de *log-rank* estratificado, ambos são ajustados para a realização de PCI.

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

^e Avaliada por CCIO de acordo com RECIST v1.1.

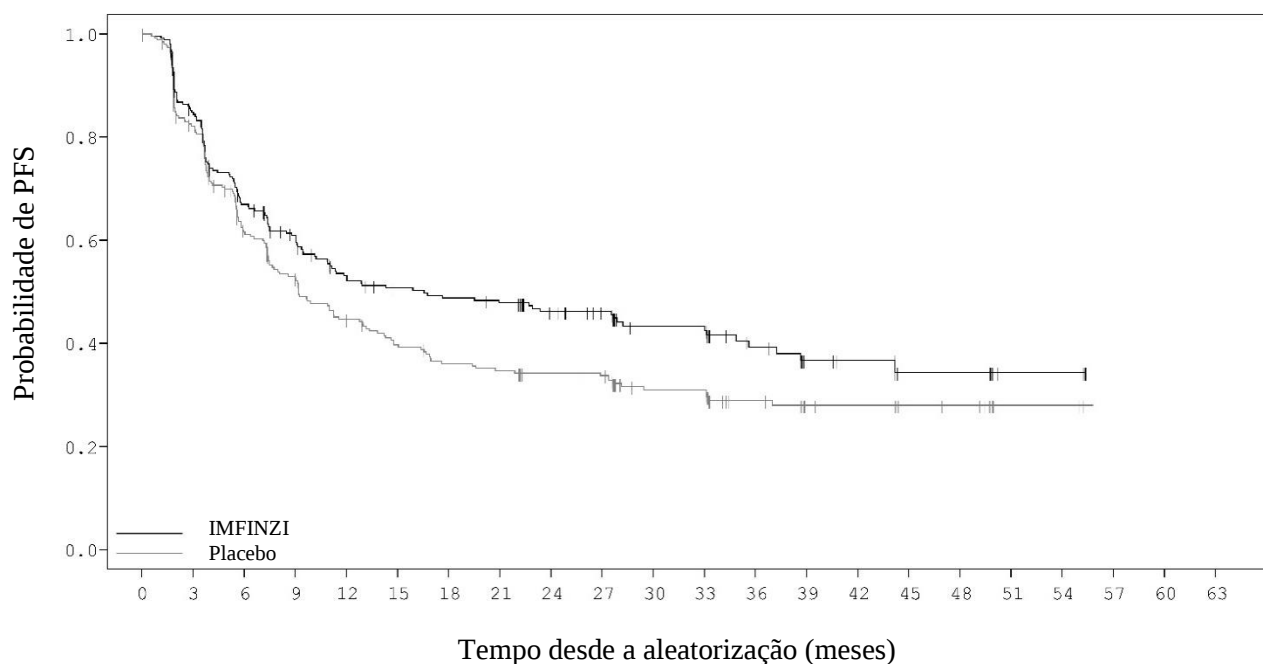
^f A análise para HR foi realizada utilizando um modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado, e o valor-*p* bilateral é baseado num teste de *log-rank* estratificado, ambos são ajustados para o estadió TNM e a realização de PCI.

Figura 11: Curva de Kaplan-Meier da OS



Número de doentes em risco																						
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63
IMFINZI	264	261	248	236	223	207	189	183	172	162	141	110	90	68	51	39	27	19	11	5	1	0
Placebo	266	260	247	231	214	195	175	164	151	143	123	97	80	62	44	31	23	19	8	5	1	0

Figura 12: Curva de Kaplan-Meier da PFS



Número de doentes em risco																			
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
IMFINZI	264	212	161	135	113	105	101	98	84	78	51	51	33	21	19	10	10	4	4
Placebo	266	208	146	122	100	88	79	76	71	69	47	47	34	23	22	15	14	5	5

CPPC – Estudo CASPIAN

CASPIAN foi um estudo desenhado para avaliar a eficácia de IMFINZI com ou sem tremelimumab em associação com etoposido e carbopaltina ou cisplatina. CASPIAN foi um estudo multicêntrico, aberto, aleatorizado, em 805 doentes com CPPC-DE sem tratamento prévio, com estado geral OMS/ECOG de 0 ou 1, peso corporal > 30 kg, elegível para 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 e função adequada de órgãos e medula óssea. Os doentes com metástases cerebrais assintomáticas ou tratadas eram elegíveis. O estudo excluiu doentes com história de radioterapia torácica; história de imunodeficiência primária ativa; doenças autoimunes incluindo síndrome paraneoplásico (SNP); doenças autoimunes ou inflamatórias ativas ou previamente documentadas; uso de imunossuppressores sistêmicos nos 14 dias anteriores à primeira dose do tratamento, exceto doses fisiológicas de corticosteroides sistêmicos; tuberculose ativa ou infeção por hepatite B ou C ou HIV; ou doentes a receber vacina viva atenuada nos 30 dias anteriores ou posteriores ao início de IMFINZI.

A aleatorização foi estratificada pela abordagem terapêutica planeada à base de platina (carboplatina ou cisplatina) no ciclo 1.

OS doentes foram aleatorizados 1:1:1 para receber:

- Braço 1: IMFINZI 1500 mg + tremelimumab 75 mg + etoposido e carboplatina ou cisplatina.
- Braço 2: IMFINZI 1500 mg + etoposido e carboplatina ou cisplatina.
- Braço 3: carboplatina (AUC 5 ou 6 mg/ml/min) ou cisplatina (75-80 mg/m²) no Dia 1 e etoposido (80-100 mg/m²) por via intravenosa nos Dias 1, 2 e 3 de cada ciclo de 21 dias, durante 4 – 6 ciclos.

Para os doentes aleatorizados para o Braço 1 e 2, o etoposido e carboplatina ou cisplatina foram limitados a 4 ciclos a cada 3 semanas após a aleatorização. IMFINZI em monoterapia continuou a ser administrado a cada 4 semanas até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A administração

de IMFINZI em monoterapia foi permitida par além da progressão da doença se o doente estivesse clinicamente estável e obtivesse benefício clínico conforme determinado pelo investigador.

Os doentes aleatorizados para o Braço 3 foram autorizados a receber até 6 ciclos de etoposido e carboplatina ou cisplatina. Após a conclusão do etoposido + quimioterapia à base de platina, a irradiação profilática cerebral (PCI) foi permitida apenas no braço 3, a critério do investigador.

As avaliações tumorais foram realizadas na Semana 6 e na Semana 12 desde a data da aleatorização, e depois a cada 8 semanas até a confirmação de progressão objetiva da doença. As avaliações de sobrevivência foram realizadas a cada 2 meses após a descontinuação do tratamento.

Os *endpoints* primários do estudo foram a OS de IMFINZI + etoposido + platina (Braço 2) vs. etoposido + platina isoladamente (Braço 3) e IMFINZI + tremelimumab + etoposido + platina (Braço 1) vs. etoposido + platina isoladamente (Braço 3). O principal *endpoint* secundário foi a PFS. Outros *endpoints* secundários foram a ORR, pontos de referência de OS e PFS e PRO. A PFS e ORR foram determinadas pelo investigador de acordo com os critérios RECIST v1.1

As características demográficas e iniciais da doença foram bem equilibradas entre os dois braços do estudo (268 doentes no Braço 2 e 269 doentes no Braço 3). A demografia inicial da população global do estudo foi a seguinte: homens (69,6%), idade ≥ 65 anos (39,6%), idade mediana de 63 anos (intervalo: 28 a 82 anos), caucasianos (83,8%), Asiáticos (14,5%), negros ou Afro-Americanos (0,9%), outros (0,6%), não Hispânicos ou Latinos (96,1%), fumador ou ex-fumador (93,1%), não-fumador (6,9%), Estado geral OMS/ECOG 0 (35,2%), Estado geral OMS/ECOG 1 (64,8%). Estadio IV 90,3%; 24,6% dos doentes receberam cisplatina e 74,1% dos doentes receberam carboplatina. No Braço 3, 56,8% dos doentes receberam 6 ciclos de etoposido + platina e 7,8% dos doentes receberam ICP.

O estudo demonstrou, numa análise interina planeada, uma melhoria estatisticamente significativa da OS com IMFINZI + etoposido + platina (Braço 2) vs. etoposido + platina isoladamente (Braço 3) [HR=0,73 (IC 95%: 0,591; 0,909), $p = 0,0047$]. Embora a PFS não tenha sido formalmente testada para a significância estatística, IMFINZI + etoposido + platina demonstraram uma melhoria na PFS vs. etoposido + platina isoladamente [HR=0,78 (IC 95%: 0,645; 0,936)].

Os resultados da PFS, ORR e DoR (duração de resposta) da análise final planeada (Dados de *Cut-off* (DCO): 27 de janeiro de 2020) estão resumidos na Tabela 9. A curva de Kaplan-Meier para a PFS é apresentada na Figura 14.

Os resultados da OS com a análise planeada de *follow-up* da OS a longo prazo (DCO: 22 de março de 2021) (mediana de *follow-up*: 39,3 meses) estão apresentados na Tabela 9. IMFINZI + etoposido + platina (Braço 2) vs. etoposido + platina (Braço 3) continuaram a demonstrar uma melhoria sustentada na OS. A curva Kaplan-Meier para a OS é apresentada na Figura 13.

Tabela 9. Resultados de eficácia para o Estudo CASPIAN

	Análise final ^a		Análise de <i>follow-up</i> a longo prazo ^b	
	Braço 2: IMFINZI + etoposido e carboplatina ou cisplatina (n=268)	Braço 3: etoposido + e carboplatina ou cisplatina (n=269)	Braço 2: IMFINZI + etoposido e carboplatina ou cisplatina (n=268)	Braço 3: etoposido + e carboplatina ou cisplatina (n=269)
OS				
Número de mortes (%)	210 (78,4)	231 (85,9)	221 (82,5)	248 (92,2)
OS Mediana (meses) (IC 95%)	12,9 (11,3; 14,7)	10,5 (9,3; 11,2)	12,9 (11,3; 14,7)	10,5 (9,3; 11,2)
HR (IC 95%) ^{b,c}	0,75 (0,625; 0,910)		0,71 (0,595; 0,858)	
valor- <i>p</i> ^d	0,0032		0,0003	

	Análise final ^a		Análise de <i>follow-up</i> a longo prazo ^b	
	Braço 2: IMFINZI + etoposido e carboplatina ou cisplatina (n=268)	Braço 3: etoposido + e carboplatina ou cisplatina (n=269)	Braço 2: IMFINZI + etoposido e carboplatina ou cisplatina (n=268)	Braço 3: etoposido + e carboplatina ou cisplatina (n=269)
OS aos 18 meses (%) (IC 95%)	32,0 (26,5; 37,7)	24,8 (19,7; 30,1)	32,0 (26,5; 37,7)	24,8 (19,7; 30,1)
OS aos 36 meses (%) (IC 95%)			17,6 (13,3; 22,4)	5,8 (3,4; 9,1)
PFS				
Número de acontecimentos (%)	234 (87,3)	236 (87,7)		
PFS mediana (meses) (IC 95%)	5,1 (4,7; 6,2)	5,4 (4,8; 6,2)		
HR (IC 95%) ^c	0,80 (0,665; 0,959)			
PFS aos 6 meses (%) (IC 95%)	45,4 (39,3; 51,3)	45,8 (39,5; 51,9)		
PFS aos 12 meses (%) (IC 95%)	17,9 (13,5; 22,8)	5,3 (2,9; 8,8)		
n ORR (%) (IC 95%)^e	182 (67,9) (62,0; 73,5)	156 (58,0) (51,8; 64,0)		
n Resposta Completa (%)	7 (2,6)	2 (0,7)		
n Resposta Parcial (%)	175 (65,3)	154 (57,2)		
DoR mediana (meses) (IC 95%)^{e,f}	5,1 (4,9; 5,3)	5,1 (4,8; 5,3)		

^a Análise final da PFS, ORR e DoR nos dados de *cut-off* a 27 de janeiro de 2020.

^b Análise de *follow-up* da OS a longo prazo nos dados de *cut-off* a 22 de março de 2021.

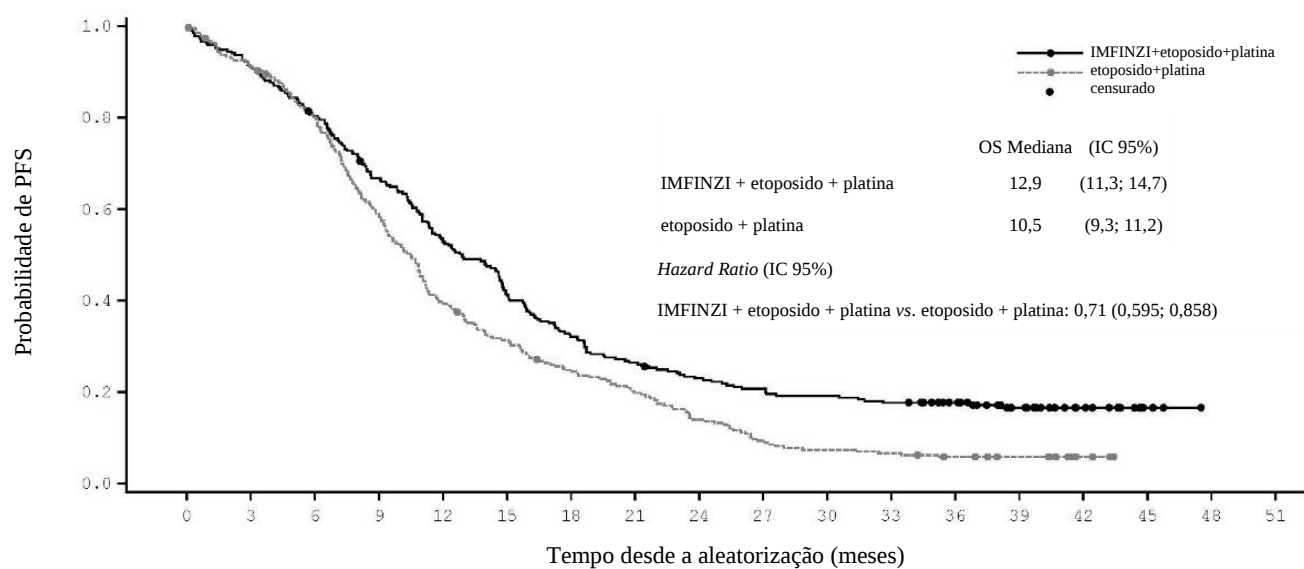
^c A análise foi realizada utilizando o teste de *log-rank* estratificado ajustado para a terapêutica com platina planeada no Ciclo 1 (carboplatina ou cisplatina), e utilizando os testes de classificação da abordagem de associação.

^d Na análise interina (dados de *cut-off* a 11 de março de 2019) o *valor-p* da OS foi 0,0047, com base na função de gastos alfa de *Lan-DeMets* com limite do tipo *O'Brien Fleming* baseada no número real de acontecimentos observados, os limites para declarar significado estatístico são de 0,0178 para um alfa global de 4%.

^e Resposta Objetiva Confirmada.

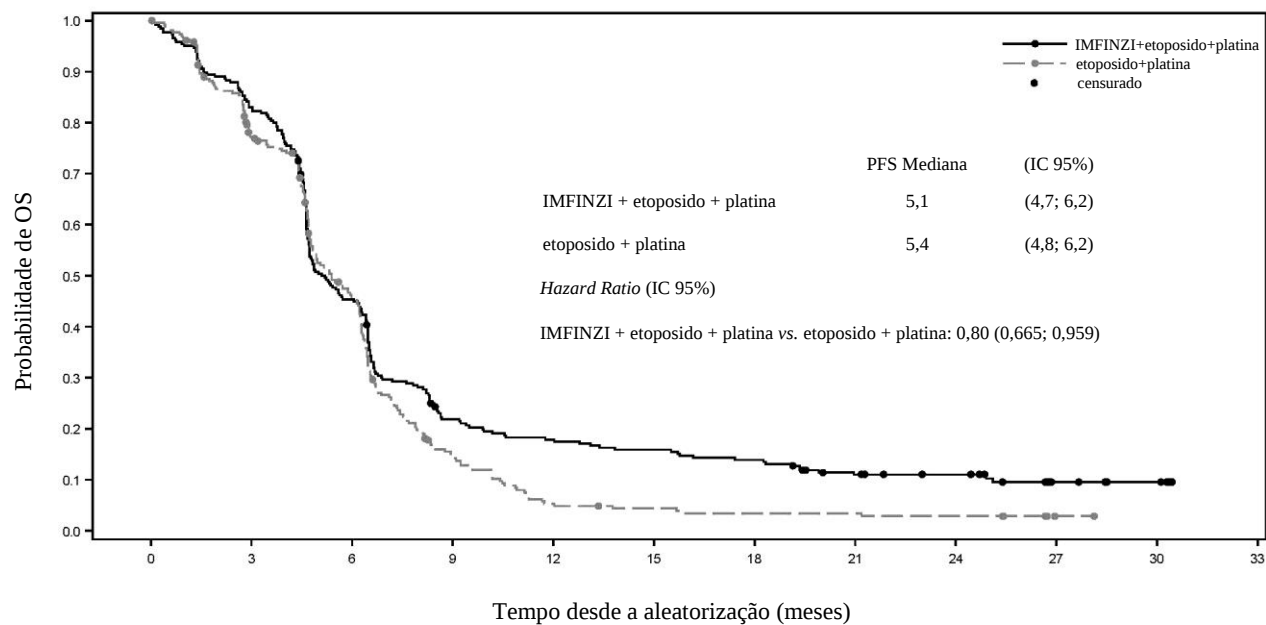
^f Análise *post-hoc*.

Figura 13. Curva de Kaplan-Meier da OS



Número de doentes em risco	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
IMFINZI + etoposido + platina	268	244	214	177	140	109	85	70	60	54	50	46	39	25	13	3	0	0
etoposido + platina	269	243	212	156	104	82	64	51	36	24	19	17	13	10	3	0	0	0

Figura 14. Curva de Kaplan-Meier da PFS



Número de doentes em risco	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
IMFINZI + etoposido + platina	268	220	119	55	45	40	35	24	18	8	5	0
etoposido + platina	269	195	110	33	12	9	7	7	6	1	0	0

Análise de subgrupo

As melhorias na OS favoráveis aos doentes a receber IMFINZI + etoposido + platina comparativamente aos que receberam etoposido + platina isoladamente, foram observadas consistentemente em todos os subgrupos pré-definidos com base na demografia, região geográfica, uso de carboplatina ou cisplatina e características da doença.

CVB – Estudo TOPAZ-1

TOPAZ-1 foi um estudo desenhado para avaliar a eficácia de IMFINZI em associação com gemcitabina e cisplatina. TOPAZ-1 foi um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo em 685 doentes com CVB irressecável ou metastático (incluindo colangiocarcinoma intra-hepático e extra-hepático e carcinoma da vesícula biliar) e estado de desempenho ECOG de 0 ou 1. Os doentes não receberam previamente terapêutica no contexto avançado/irressecável. Foram incluídos doentes que desenvolveram doença recorrente > 6 meses após a cirurgia e/ou conclusão da terapêutica adjuvante. Os doentes deveriam ter uma função adequada de órgãos e medula óssea, e níveis aceitáveis de bilirrubina sérica ($\leq 2,0 \times$ o limite superior da normalidade (LSN)), e qualquer obstrução biliar clinicamente significativa deveria ser resolvida antes da aleatorização.

O estudo excluiu doentes com carcinoma ampular, com metástases cerebrais, doenças autoimunes ou inflamatórias ativas ou previamente documentadas, infecção por VIH ou infeções ativas, incluindo tuberculose ou hepatite C ou doentes com utilização atual ou prévia de terapêutica imunossupressora nos 14 dias anteriores à primeira dose de IMFINZI. Os doentes com VHB ativo foram autorizados a participar se estivessem sob terapêutica antiviral.

A aleatorização foi estratificada pelo estadió da doença (inicialmente irressecável vs. recorrente) e localização do tumor primário (colangiocarcinoma intra-hepático vs. colangiocarcinoma extra-hepático vs. carcinoma da vesícula biliar).

Os doentes foram aleatorizados 1:1 para receber:

- Braço 1: IMFINZI 1500 mg administrado no Dia 1 + gemcitabina 1000 mg/m² e cisplatina 25 mg/m² (cada um administrado nos Dias 1 e 8) a cada 3 semanas (21 dias) até 8 ciclos, seguido por IMFINZI 1500 mg a cada 4 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou
- Braço 2: Placebo administrado no Dia 1 + gemcitabina 1000 mg/m² e cisplatina 25 mg/m² (cada um administrado nos Dias 1 e 8) a cada 3 semanas (21 dias) até 8 ciclos, seguido de placebo a cada 4 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Avaliações tumorais foram realizadas a cada 6 semanas durante as primeiras 24 semanas após a data de aleatorização, e depois posteriormente a cada 8 semanas até a confirmação de progressão objetiva da doença.

O *endpoint* primário do estudo foi a OS, o principal *endpoint* secundário foi a PFS. Outros *endpoints* secundários foram a ORR, DoR e PRO. A PFS, ORR e DoR foram determinadas pelo investigador de acordo com os critérios RECIST v1.1.

As características demográficas e iniciais da doença foram bem equilibradas entre os dois braços do estudo (341 doentes no Braço 1 e 344 doentes no Braço 2). A demografia inicial da população global do estudo foi a seguinte: homens (50,4%), idade < 65 anos (53,3%), caucasianos (37,2%), Asiáticos (56,4%), Negros ou Afro-Americanos (2,0%), outros (4,2 %), não Hispânicos ou Latinos (93,1%), ECOG 0 (49,1%), vs. PS 1 (50,9%), localização do tumor primário (ducto biliar intra-hepático 55,9%, ducto biliar extra-hepático 19,1% e vesícula biliar 25,0%), estado da doença [recorrente (19,1%) vs. irressecável (80,7%), metastático (86,0%) vs. localmente avançado (13,9%)]. A expressão de PD-L1 foi avaliada em células tumorais e imunes utilizando o ensaio Ventana PD-L1 (SP263) e o algoritmo TAP (positividade da área tumoral), 58,7% dos doentes tinham TAP $\geq 1\%$ e 30,1% TAP < 1%.

A OS e PFS foram formalmente testadas numa análise interina pré-planeada (dados de *cut-off* a 11 de agosto de 2021) após uma mediana de *follow-up* de 9,8 meses. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 10 e na Figura 16. A maturidade para a OS foi de 62% e a maturidade para a PFS foi de 84%. IMFINZI + quimioterapia (Braço 1) demonstrou melhoria estatisticamente significativa vs. placebo + quimioterapia (Braço 2) na OS e na PFS.

Tabela 10. Resultados de eficácia para o estudo TOPAZ-1^a

	IMFINZI + gemcitabina e cisplatina (n=341)	Placebo + gemcitabina e cisplatina (n=344)
OS		
Número de mortes (%)	198 (58,1)	226 (65,7)
OS Mediana (meses) (IC 95%)^b	12,8 (11,1; 14,0)	11,5 (10,1; 12,5)
HR (IC 95%) ^c	0,80 (0,66; 0,97)	
valor- <i>p</i> ^{c,d}	0,021	
Mediana de <i>follow-up</i> em todos os doentes (meses)	10,2	9,5
PFS		
Número de acontecimentos (%)	276 (80,9)	297 (86,3)
PFS mediana (meses) (IC 95%)^b	7,2 (6,7; 7,4)	5,7 (5,6; 6,7)
HR (IC 95%) ^c	0,75 (0,63; 0,89)	
valor- <i>p</i> ^{c,e}	0,001	
Mediana de <i>follow-up</i> em todos os doentes (meses)	7,2	5,6
ORR^f	91 (26,7)	64 (18,7)
n Resposta Completa (%)	7 (2,1)	2 (0,6)
n Resposta Parcial (%)	84 (24,6)	62 (18,1)
DoR		
DoR mediana (meses) (IC 95%)^b	6,4 (5,9; 8,1)	6,2 (4,4; 7,3)

^a Análise nos dados de *cut-off* a 11 de agosto de 2021.

^b Calculado utilizando a técnica de *Kaplan-Meier*. IC para mediana derivada com base no método *Brookmeyer-Crowley*.

^c A análise para HR foi realizada utilizando um modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado e o valor-*p* bilateral é baseado num teste de *log-rank* estratificado, ambos são ajustados para o estadió da doença e localização do tumor primário.

^d Na análise interina (dados de *cut-off* a 11 de agosto de 2021) o valor-*p* da OS foi 0,021, que atingiu o limite para declarar significância estatística de 0,03 para um alfa global bilateral de 4,9%, com base numa função de gastos alfa de *Lan-DeMets* com limite do tipo *O'Brien Fleming* com o número real de acontecimentos observados.

^e Na análise interina (dados de *cut-off* a 11 de agosto de 2021) o valor-*p* da PFS foi 0,001, que atingiu o limite para declarar significância estatística de 0,0481 para um alfa global bilateral de 4,9%, com base numa função de gastos alfa de *Lan-DeMets* com limite do tipo *Pocock* com o número real de acontecimentos observados.

^f Resposta objetiva confirmada.

Uma análise de *follow-up* adicional planeada da OS (nos dados de *cut-off* a 25 de fevereiro de 2022) foi realizada 6,5 meses após a análise interina com uma maturidade da OS de 77%. IMFINZI + quimioterapia continuaram a demonstrar uma melhoria da OS vs. quimioterapia isoladamente [HR=0,76; (IC 95%: 0,64; 0,91)] e a mediana de *follow-up* aumentou para 12 meses.

Figura 15: Curva de Kaplan-Meier da OS, análise de *follow-up* da OS nos dados de cut-off a 25 de fevereiro de 2022

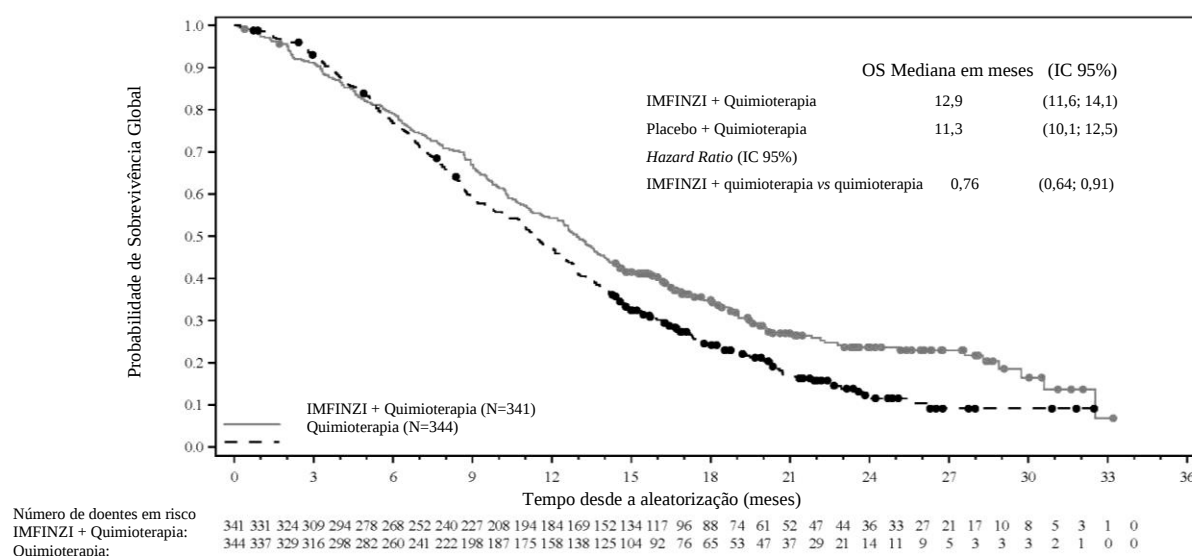
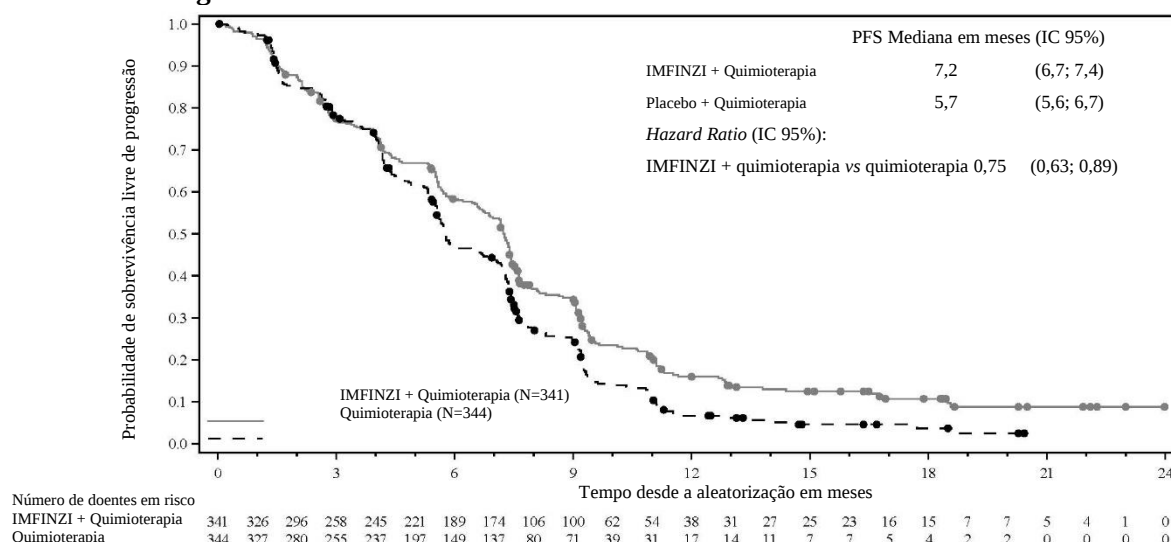


Figura 16: Curva de Kaplan-Meier da PFS, análise inferencial (primária) nos dados de cut-off de 11 de agosto 2021



CHC - Estudo HIMALAYA

A eficácia de IMFINZI em monoterapia e administrado em associação com uma dose única de tremelimumab 300 mg, foi avaliada no Estudo HIMALAYA, um estudo aleatorizado, aberto e multicêntrico em doentes com CHCi confirmado que não receberam tratamento sistémico prévio para CHC. O estudo incluiu doentes com *Barcelona Clinic Liver Cancer* (Cancro Hepático Barcelona Clinic (BCLC) Estadio C ou B (não elegíveis para terapêutica locorregional) e Classificação A de Child-Pugh.

O estudo excluiu doentes com metástases cerebrais ou história de metástases cerebrais, coinfeção pelos vírus da hepatite B e hepatite C; hemorragia gastrointestinal (GI) ativa ou previamente documentada em 12 meses; ascite requerendo intervenção não farmacológica em 6 meses; encefalopatia hepática nos 12 meses anteriores ao início do tratamento; doenças autoimunes ou inflamatórias ativas ou previamente documentadas.

Foram incluídos doentes com varizes esofágicas, exceto aqueles com hemorragia GI ativa ou documentada nos 12 meses anteriores à entrada no estudo.

A aleatorização foi estratificada por invasão macrovascular (MAV) (sim vs. não), etiologia da doença hepática (vírus da hepatite B confirmado vs. vírus da hepatite C confirmado vs. outros) e estado de desempenho ECOG (0 vs. 1). O estudo HIMALAYA aleatorizou 1171 doentes 1:1:1 para receber:

- IMFINZI: durvalumab 1500 mg a cada 4 semanas.
- Tremelimumab 300 mg em dose única + IMFINZI 1500 mg; seguido por IMFINZI 1500 mg a cada 4 semanas.
- Sorafenib 400 mg duas vezes por dia.

Foram realizadas avaliações do tumor a cada 8 semanas para os primeiros 12 meses e depois a cada 12 semanas. Foram realizadas avaliações de sobrevivência todos os meses durante os primeiros 3 meses após descontinuação do tratamento e depois a cada 2 meses.

O *endpoint* primário foi a superioridade da OS em comparação com IMFINZI administrado em associação com uma dose única de tremelimumab vs. Sorafenib. Os principais objetivos secundários foram a não inferioridade da OS seguida da superioridade para a comparação de IMFINZI vs. Sorafenib. Outros *endpoints* secundários incluíram a PFS, a ORR avaliada pelo investigador e a DoR de acordo com RECIST v1.1.

As características demográficas e iniciais da doença foram bem equilibradas entre os braços do estudo. A demografia inicial da população global do estudo foi a seguinte: homens (83,7%), idade < 65 anos (50,4%), Caucasianos (44,6%), Asiáticos (50,7%), Negros ou Afro-Americanos (1,7%), Outras raças (2,3%), ECOG PS 0 (62,6%), Classificação A de Child-Pugh (99,5%), invasão macrovascular (25,2%), disseminação extra-hepática (53,4%), AFP basal < 400 ng/ml (63,7%), AFP basal ≥ 400 ng/ml (34,5%), etiologia viral; hepatite B (30,6%), hepatite C (27,2%), não infectado (42,2%), dados PD-L1 avaliáveis (86,3%), PD-L1 Positividade da área tumoral (TAP) ≥ 1% (38,9%), PD-L1 TAP < 1% (48,3%) [ensaio Ventana PD-L1 (SP263)].

Os resultados são apresentados na Tabela 11, Figura 17 e na Figura 18.

Tabela 11. Resultados de Eficácia para o Estudo HIMALAYA para IMFINZI administrado em associação com uma dose única de tremelimumab 300 mg e IMFINZI em monoterapia vs. Sorafenib

	IMFINZI + tremelimumab 300 mg (n=393)	Sorafenib (n=389)	IMFINZI (n=389)
Duração do seguimento			
Seguimento mediano (meses) ^a	33,2	32,2	32,6
OS			
Número de mortes (%)	262 (66,7)	293 (75,3)	280 (72,0)
OS mediana (meses) (IC 95%)	16,4 (14,2; 19,6)	13,8 (12,3; 16,1)	16,6 (14,1; 19,1)
HR (IC 95%) ^{b,c}	0,78 (0,66; 0,92)		-
valor- <i>p</i> ^d	0,0035		-
HR (IC 95%) ^{b,c,e}	-	0,86 (0,73; 1,03)	
PFS			
Número de acontecimentos (%)	335 (85,2)	327 (84,1)	345 (88,7)
PFS mediana (meses) (IC 95%)	3,78 (3,68-5,32)	4,07 (3,75-5,49)	3,65 (3,19-3,75)
HR (IC 95%)	0,90 (0,77; 1,05)		-
HR (IC 95%)	-	1,02 (0,88; 1,19)	
ORR			

	IMFINZI + tremelimumab 300 mg (n=393)	Sorafenib (n=389)	IMFINZI (n=389)
n ORR (%)^f	79 (20,1)	20 (5,1)	66 (17,0)
n Resposta Completa (%)	12 (3,1)	0	6 (1,5)
n Resposta Parcial (%)	67 (17,0)	20 (5,1)	60 (15,4)
DoR			
DoR mediana (meses)	22,3	18,4	16,8

^a Calculado utilizando a técnica de Kaplan-Meier reversa (com o indicador do censor invertido).

^b Com base no modelo Cox estratificado ajustado para tratamento, etiologia da doença hepática (VHB vs. VHC vs. outros), ECOG (0 vs. 1).

^c Realizado utilizando o teste *log-rank* estratificado ajustado para tratamento, etiologia da doença hepática (VHB vs. VHC vs. outros), ECOG (0 vs. 1) e invasão macrovascular (sim vs. não).

^d Com base numa função de gastos alfa de *Lan-DeMets* com limite do tipo *O'Brien Fleming* e o número real de acontecimentos observados, o limite para declarar significância estatística para IMFINZI + tremelimumab 300 mg vs. Sorafenib foi 0,0398 (*Lan and DeMets* 1983).

^e A margem de não inferioridade para HR (IMFINZI vs. Sorafenib) é de 1,08 utilizando um intervalo de confiança de 95,67% com base numa função de gastos alfa de *Lan-DeMets* com limite do tipo *O'Brien Fleming* e o número real de acontecimentos observados (*Lan and DeMets* 1983). Valor-p baseado no teste de superioridade de IMFINZI vs. Sorafenib foi de 0,0674 e não atingiu significância estatística.

^f Resposta objetiva confirmada.

IC= Intervalo de Confiança

Figura 17. Curva de Kaplan-Meier da OS de IMFINZI administrado em associação com uma dose única de tremelimumab 300 mg

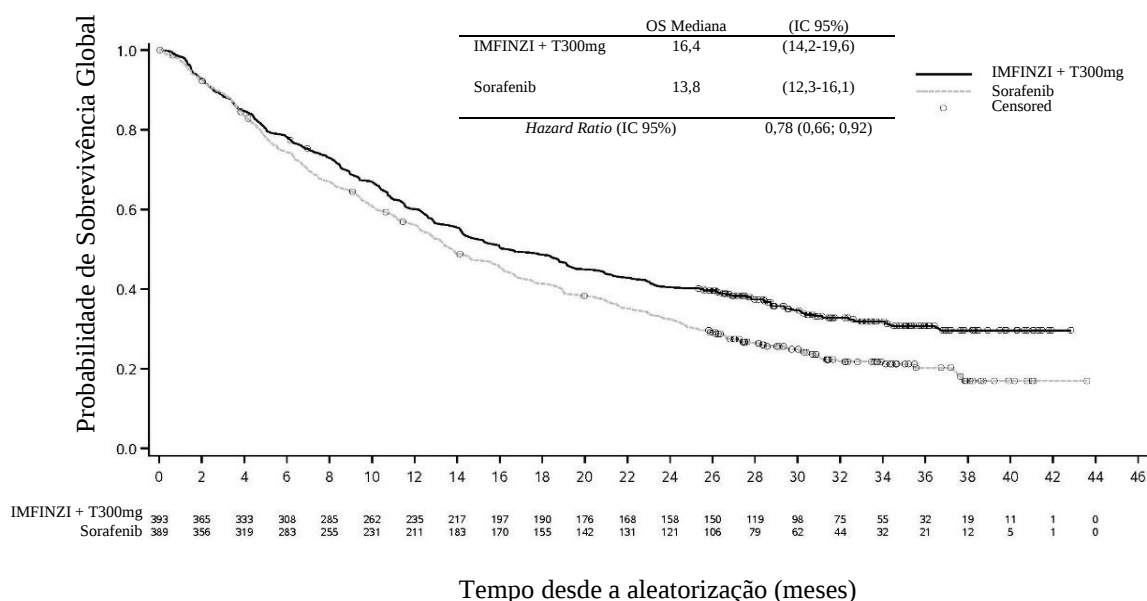
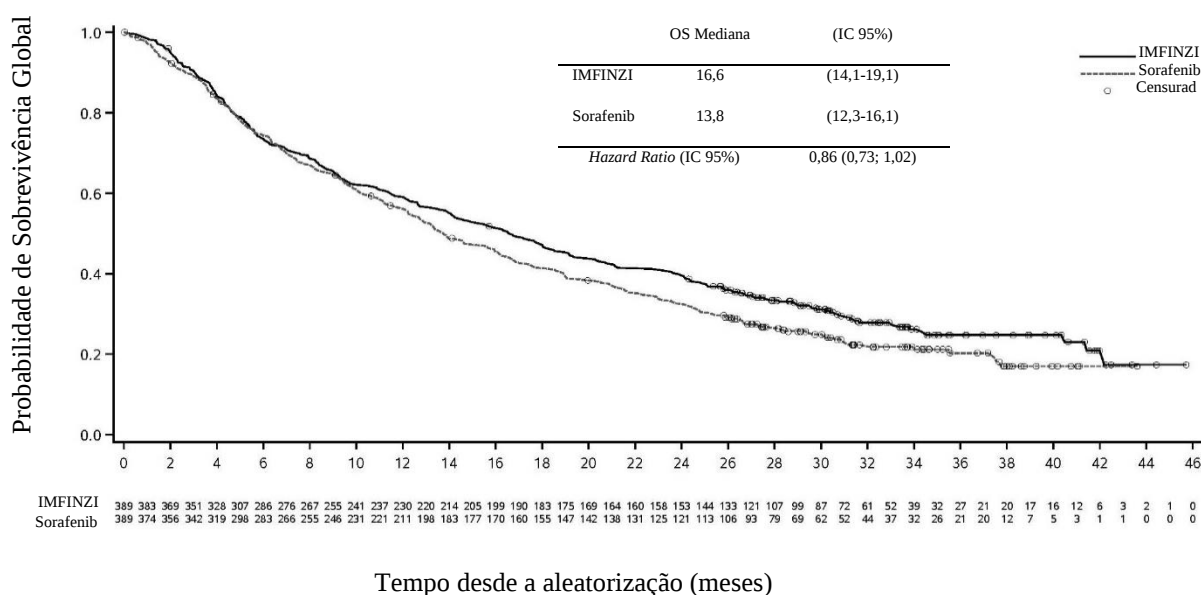


Figura 18. Curva de Kaplan-Meier da OS de IMFINZI administrado em monoterapia



Cancro do Endométrio – Estudo DUO-E

DUO-E foi um estudo de Fase III, multicêntrico, aleatorizado em dupla ocultação, controlado por placebo de quimioterapia baseado em platina de primeira linha em associação com IMFINZI, seguido de IMFINZI com ou sem olaparib em doentes com cancro do endométrio avançado ou recorrente. As doentes tinham que ter cancro do endométrio numa das seguintes categorias: doença de estadio III recentemente diagnosticada (doença mensurável de acordo com RECIST v1.1 após cirurgia ou biópsia de diagnóstico), doença de estadio IV recentemente diagnosticada (com ou sem doença após cirurgia ou biópsia de diagnóstico) ou recorrência da doença (doença mensurável ou não mensurável de acordo com RECIST v1.1) em que o potencial para a cura por cirurgia isolada ou em associação é baixo. Para as doentes com doença recorrente, a quimioterapia prévia só foi permitida se tivesse sido administrada no contexto adjuvante e se tivesse decorrido um período mínimo de 12 meses entre a data da última dose de quimioterapia administrada e a data da recidiva subsequente. O estudo incluiu doentes com carcinomas epiteliais do endométrio de todas as histologias, incluindo carcinossarcomas. Foram excluídas as doentes com sarcoma do endométrio.

A aleatorização foi estratificada de acordo com o estado de reparação de incompatibilidades (MMR) do tecido tumoral (proficiente *versus* deficiente), estado da doença (recorrente *versus* diagnosticada recentemente) e região geográfica (Ásia *versus* resto do mundo). As doentes foram aleatorizadas 1:1:1 para um dos seguintes braços:

- Braço 1 (Quimioterapia baseada em platina): Quimioterapia baseada em platina (paclitaxel e carboplatina) a cada 3 semanas durante um máximo de 6 ciclos com placebo de durvalumab a cada 3 semanas. Após a conclusão do tratamento de quimioterapia, as doentes sem progressão objetiva da doença receberam placebo de durvalumab a cada 4 semanas e placebo de olaparib comprimidos duas vezes por dia como tratamento de manutenção até progressão da doença.
- Braço 2 (Quimioterapia baseada em platina + IMFINZI): Quimioterapia baseada em platina (paclitaxel e carboplatina) a cada 3 semanas durante um máximo de 6 ciclos com 1120 mg de durvalumab a cada 3 semanas. Após a conclusão do tratamento de quimioterapia, as doentes sem progressão objetiva da doença receberam 1500 mg de durvalumab a cada 4 semanas com placebo de olaparib comprimidos duas vezes por dia como tratamento de manutenção até progressão da doença.
- Braço 3 (Quimioterapia baseada em platina + IMFINZI + olaparib): Quimioterapia baseada em platina (paclitaxel e carboplatina) a cada 3 semanas durante um máximo de 6 ciclos com 1120 mg de durvalumab a cada 3 semanas. Após a conclusão do tratamento de quimioterapia, as doentes sem progressão objetiva da doença receberam 1500 mg de durvalumab a cada

4 semanas com 300 mg de olaparib em comprimidos duas vezes por dia como tratamento de manutenção até progressão da doença.

As doentes que descontinuaram qualquer um dos medicamentos (IMFINZI/placebo ou olaparib/placebo) por outras razões que não a progressão da doença puderam continuar o tratamento com o outro medicamento, se apropriado, com base em considerações de toxicidade e conforme determinado pelo investigador.

O tratamento foi continuado até progressão da doença definida por RECIST v1.1 ou toxicidade inaceitável. A avaliação do estado do tumor foi efetuada a cada 9 semanas durante as primeiras 18 semanas relativas à aleatorização e, posteriormente, a cada 12 semanas.

O *endpoint* primário foi a PFS, determinada pela avaliação do investigador utilizando RECIST v1.1. Os *endpoints* secundários de eficácia incluíram OS, ORR e DoR.

O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na PFS na população com intenção de tratar (ITT), para as doentes tratadas com quimioterapia baseada em platina + IMFINZI + olaparib em comparação com quimioterapia baseada em platina [HR=0,55 (IC 95%: 0,43; 0,69), $p<0,0001$] e para as doentes tratadas com quimioterapia baseada em platina + IMFINZI em comparação com quimioterapia baseada em platina [HR=0,71 (IC 95%: 0,57; 0,89), $p=0,003$]. Na altura da análise da PFS, os dados interinos da OS apresentavam uma maturidade de 28% com acontecimentos em 199 das 718 doentes.

O estado de reparação de incompatibilidades (MMR) foi avaliado centralmente utilizando um teste por imunohistoquímica de MMR. De um total de 718 doentes aleatorizadas no estudo, 575 (80%) doentes tinham um estado tumoral proficiente à MMR (pMMR) e 143 (20%) doentes tinham um estado tumoral deficiente à MMR (dMMR).

Doentes com cancro do endométrio com deficiência de MMR (dMMR)

Entre as doentes com cancro do endométrio com estado tumoral dMMR, as características demográficas e iniciais foram geralmente bem equilibradas entre os braços de tratamento. Os dados demográficos iniciais nos três braços foram os seguintes: idade mediana de 62 anos (intervalo: 34 a 85), 41% com 65 anos ou superior, 1,5% com 75 anos ou superior, 62% Caucasianas, 29% Asiáticas e 2% Negras ou Afro-Americanas. As características da doença foram as seguintes: ECOG PS de 0 (58%) ou 1 (42%), 46% com doença recém diagnosticada e 54% com doença recorrente. Os subtipos histológicos foram endometriode (83%), epitelial misto (5%), seroso (3%), carcinossarcoma (3%), indiferenciado (2%) e outros (3%).

Nas doentes com o estado tumoral dMMR, os resultados estão resumidos na Tabela 12 e na Figura 19. O tempo de seguimento mediano para PFS em doentes censuradas com estado tumoral dMMR foi de 15,5 meses no braço quimioterapia baseada em platina + IMFINZI e de 10,2 meses no braço quimioterapia baseada em platina. Na altura da análise da PFS, os dados interinos da OS apresentavam uma maturidade de 26% com acontecimentos em 25 das 95 doentes tratadas com quimioterapia baseada em platina + IMFINZI e quimioterapia baseada em platina.

Tabela 12. Resultados de Eficácia para o Estudo DUO-E (Doentes com estado tumoral dMMR)

	Quimioterapia baseada em platina + IMFINZI N=46	Quimioterapia baseada em platina N=49
PFS^{a,b}		
Número de acontecimentos (%)	15 (32,6)	25 (51,0)
PFS mediana (meses) (IC 95%)^c	NA (NA; NA)	7,0 (6,7; 14,8)
HR (IC 95%)	0,42 (0,22; 0,80)	-
OS^b		

	Quimioterapia baseada em platina + IMFINZI N=46	Quimioterapia baseada em platina N=49
Número de acontecimentos (%)	7 (15,2)	18 (36,7)
OS mediana (meses) (IC 95%) ^c	NA (NA, NA)	23,7 (16,9; NA)
HR (IC 95%)	0,34 (0,13; 0,79)	-
ORR^b		
n ORR ^d (%)	30 (71,4)	17 (40,5)
DoR^b		
DoR mediana (meses) (IC 95%) ^c	NA (NA; NA)	10,5 (4,3; NA)

^a Avaliada pelo investigador.

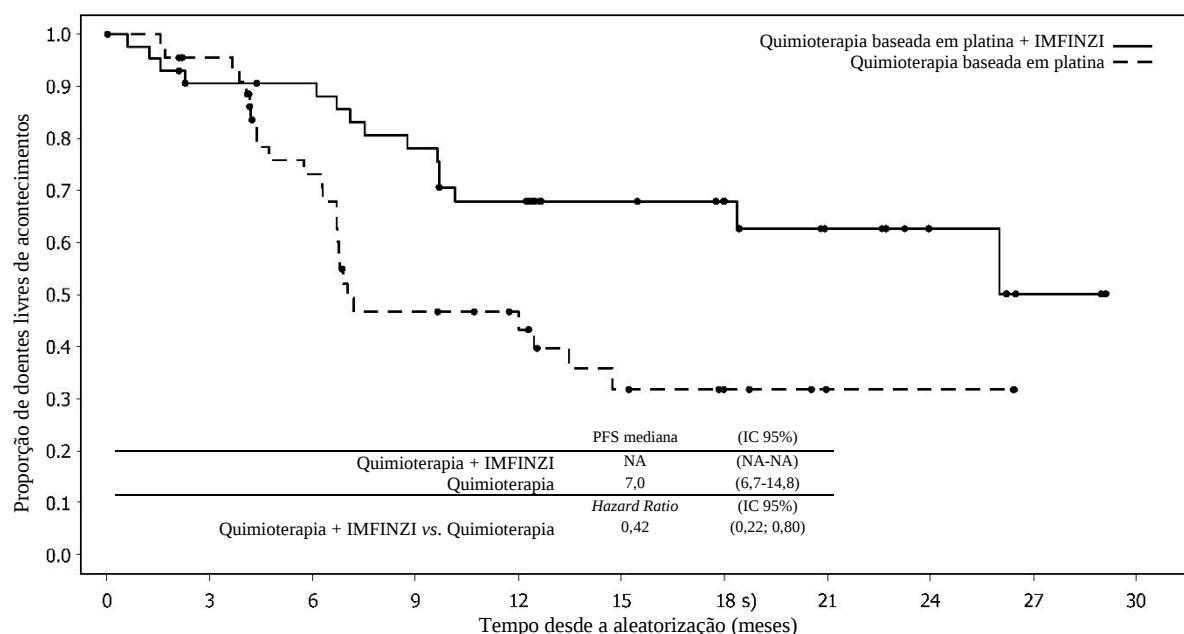
^b Resultados com base na primeira análise interina (DCO: 12 de abril de 2023).

^c Calculado utilizando a técnica de *Kaplan-Meier*.

^d Resposta: Melhor resposta objetiva como resposta completa confirmada ou resposta parcial. Com base no número de doentes no grupo de tratamento com doença mensurável inicial (N=42 no braço quimioterapia baseada em platina + IMFINZI, N=42 no braço quimioterapia baseada em platina).

IC=Intervalo de Confiança, HR=*Hazard Ratio* (Probabilidade de risco), NA=Não Atingida

Figura 19. Curva de Kaplan-Meier da PFS no DUO-E (Doentes com estado tumoral dMMR)



Número de doentes em risco:

Quimioterapia baseada em platina + IMFINZI	46	37	36	31	26	19	14	9	5	2	0
Quimioterapia baseada em platina	49	41	28	17	13	8	5	2	2	0	0

Doentes com cancro do endométrio com proficiência de MMR (pMMR)

Entre as doentes com cancro do endométrio com estado tumoral pMMR, as características demográficas e iniciais foram geralmente bem equilibradas entre os braços de tratamento. Os dados demográficos iniciais nos três braços foram os seguintes: idade mediana de 64 anos (intervalo: 22 a 86), 48% com 65 anos ou superior, 8,1% com 75 anos ou superior, 56% Caucasianas, 30% Asiáticas e 6% Negras ou Afro-Americanas. As características da doença foram as seguintes: ECOG PS de 0 (69%) ou 1 (31%), 47% com doença recém diagnosticada e 53% com doença recorrente. Os subtipos histológicos foram endometriode (54%), seroso (26%), carcinosarcoma (8%), epitelial misto (4%), de células claras (3%), indiferenciado (2%), mucinoso (< 1%) e outros (3%).

Nas doentes com o estado tumoral pMMR os resultados estão resumidos na Tabela 13 e na Figura 20. O tempo de seguimento mediano em doentes censurados com o estado tumoral pMMR foi de 15,2 meses no braço quimioterapia baseada em platina + IMFINZI + olaparib e de 12,8 meses no braço quimioterapia baseada em platina.

Na altura da análise da PFS, os dados interinos da OS apresentavam uma maturidade de 29% com acontecimentos em 110 das 383 doentes tratadas com quimioterapia baseada em platina + IMFINZI + olaparib e quimioterapia baseada em platina.

Tabela 13. Resultados de Eficácia para o Estudo DUO-E (Doentes com estado tumoral pMMR)

	Quimioterapia baseada em platina + IMFINZI + olaparib N=191	Quimioterapia baseada em platina N=192
PFS^{a,b}		
Número de acontecimentos (%)	108 (56,5)	148 (77,1)
PFS mediana (meses) (IC 95%)^c	15,0 (12,4; 18,0)	9,7 (9,2; 10,1)
HR (IC 95%)	0,57 (0,44; 0,73)	-
OS^b		
Número de acontecimentos (%)	46 (24,1)	64 (33,3)
OS mediana (meses) (IC 95%)^c	NA (NA, NA)	25,9 (25,1; NA)
HR (IC 95%)	0,69 (0,47; 1,00)	-
ORR^b		
n ORR ^d (%)	90 (61,2)	92 (59,0)
DoR^b		
DoR mediana (meses) (IC 95%)^c	18,7 (10,5; NA)	7,6 (7,1; 10,2)

^a Avaliada pelo investigador.

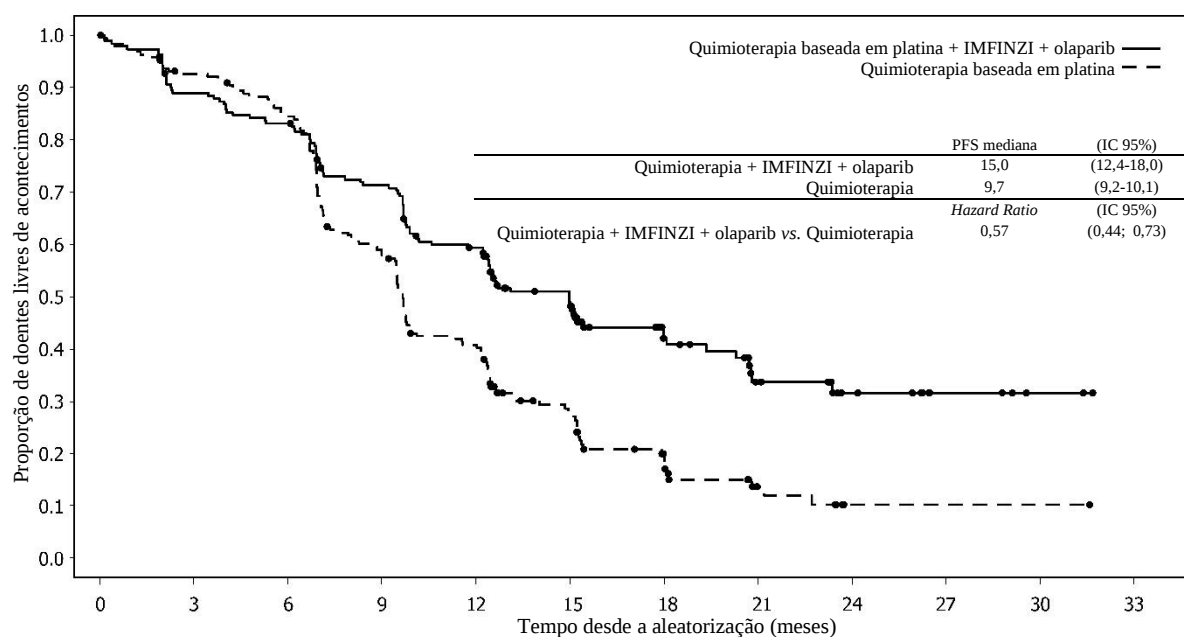
^b Resultados com base na primeira análise interina (DCO: 12 de abril de 2023).

^c Calculado utilizando a técnica de *Kaplan-Meier*.

^d Resposta: Melhor resposta objetiva como resposta completa confirmada ou resposta parcial. Com base no número de doentes no grupo de tratamento com doença mensurável inicial (N=147 no braço quimioterapia baseada em platina + IMFINZI + olaparib, N=156 no braço quimioterapia baseada em platina).

IC=Intervalo de Confiança, HR=*Hazard Ratio* (Probabilidade de risco), NA=Não Atingida

Figura 20. Curva de Kaplan-Meier da PFS no DUO-E (Doentes com estado tumoral pMMR)



Número de doentes em risco:

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

Entre as doentes com o estado tumoral pMMR, a HR da PFS foi de 0,44 (IC 95%: 0,31; 0,61) em doentes com o estado de expressão PD-L1 positivo (236/383; 62%) e de 0,87 (IC 95%: 0,59, 1,28) em doentes com o estado de expressão PD-L1 negativo (140/383; 37%), para o braço quimioterapia baseada em platina + IMFINZI + olaparib em comparação com o braço quimioterapia baseada em platina. A expressão de PD-L1 positivo foi definida como positividade da área do tumor (TAP) $\geq 1\%$.

Cancro da bexiga muscular invasivo (CBMI) – Estudo NIAGARA

NIAGARA foi um estudo de Fase III, aleatorizado, aberto e multicêntrico, desenhado para avaliar a eficácia de IMFINZI neoadjuvante em associação com gemcitabina e cisplatina, seguido de IMFINZI em monoterapia adjuvante em doentes com CBMI. O estudo aleatorizou 1063 doentes que eram candidatos para cistectomia radical e não tinham recebido quimioterapia sistémica prévia ou terapêutica imunomediada para o tratamento do CBMI com estadio clínico do tumor T2-T4aNO/1M0. O estudo excluiu os doentes com histologia não urotelial pura, qualquer histologia de pequenas células e cancro primário não bexiga (isto é, uréter, uretra ou pêlvis renal) do urotélio, doença autoimune ativa ou previamente documentada, tuberculose ativa ou infeção por hepatite B ou C ou VIH, ou utilização de medicação imunossupressora nos 14 dias anteriores à primeira dose de durvalumab, exceto corticosteroides sistémicos quando utilizados em doses fisiológicas ou como pré-medicação.

A aleatorização foi estratificada por estadio clínico do tumor T2N0 vs. > T2N0 (incluindo T2N1, T3 e T4a), função renal (função renal adequada: depuração de creatinina [CLCr] ≥ 60 ml/min vs. função renal *borderline*: CLCr ≥ 40 ml/min a < 60 ml/min) e estado de expressão de PD-L1 (alta vs. baixa/negativa). Os doentes foram aleatorizados 1:1 para receber IMFINZI perioperatório com quimioterapia neoadjuvante (Braço 1) ou quimioterapia neoadjuvante isolada (Braço 2):

- Braço 1 (IMFINZI + quimioterapia): IMFINZI 1500 mg + gemcitabina 1000 mg/m² e cisplatina 70 mg/m² a cada 3 semanas durante 4 ciclos antes da cirurgia, seguido de IMFINZI 1500 mg a cada 4 semanas até 8 ciclos após a cirurgia, ou
- Braço 2 (Quimioterapia): Gemcitabina 1000 mg/m² e cisplatina 70 mg/m² a cada 3 semanas durante 4 ciclos antes da cirurgia, sem tratamento pós-cirurgia.

Os doentes com função renal *borderline* receberam uma dose dividida de cisplatina de 35 mg/m² nos dias 1 e 8 de cada ciclo.

Foi realizada uma avaliação tumoral RECIST 1.1 no início do estudo e após a conclusão da terapêutica neoadjuvante (antes da cirurgia). Após a cirurgia, as avaliações tumorais RECIST 1.1 foram realizadas a cada 12 semanas para os primeiros 24 meses, depois a cada 24 semanas durante 36 meses, e depois a cada 52 semanas até à progressão, fim do estudo ou morte.

Os *endpoints* primários foram a resposta patológica completa (pCR) por revisão central de patologia em ocultação e a sobrevivência livre de acontecimentos (EFS), que incluiu avaliação por um comité central independente em ocultação (CCIO). A sobrevivência global (OS) foi um *endpoint* secundário principal.

As características demográficas e iniciais da doença foram geralmente bem equilibradas entre os 533 doentes no Braço 1 e os 530 doentes no Braço 2. As características demográficas iniciais foram as seguintes: homens (81,8%), idade <65 anos (46,9%), caucasianos (67%), Asiáticos (27,9%), Negros ou Afro-Americanos (0,9%), outros (0,8%), Hispânicos ou Latinos (8,0%), e ECOG PS 0 (78%) vs. PS 1 (22%). As características da doença foram as seguintes: Estadio do Tumor T2N0 (40,3%) e > T2N0a (59,7%), gânglios linfáticos regionais N0 (94,5%) e N1 (5,5%), função renal adequada (81,1%) e função renal *borderline* (18,9%), e estado 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%).

Na população global, 469 (88,0%) doentes no Braço 1 e 441 (83,2%) doentes no Braço 2 foram submetidos a cistectomia radical.

Os resultados são apresentados na Tabela 14, Figura 21 e Figura 22.

Tabela 14. Resultados de Eficácia para o Estudo NIAGARA

	IMFINZI + quimioterapia (N=533)	Quimioterapia (N=530)
EFS ^a		
Número de acontecimentos (%)	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- <i>p</i> bilateral ^{d,e}	< 0,0001	
pCR ^f		
Número de doentes com resposta	180	137
Taxa de resposta, % (IC 95%) ^g	33,8 (29,8; 38,0)	25,8 (22,2; 29,8)
Razão de probabilidades (IC 95%) ^h	1,49 (1,14; 1,96)	
valor- <i>p</i> bilateral ^h	0,0038	
OS ^a		
Número de acontecimentos (%)	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- <i>p</i> bilateral ^{d,e}	0,0106	

^a Resultados com base numa análise interina pré-planeada (DCO: 29 de abril de 2024) que ocorreu 68 meses após o início do estudo.

^b Calculada utilizando a técnica de *Kaplan-Meier*.

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

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

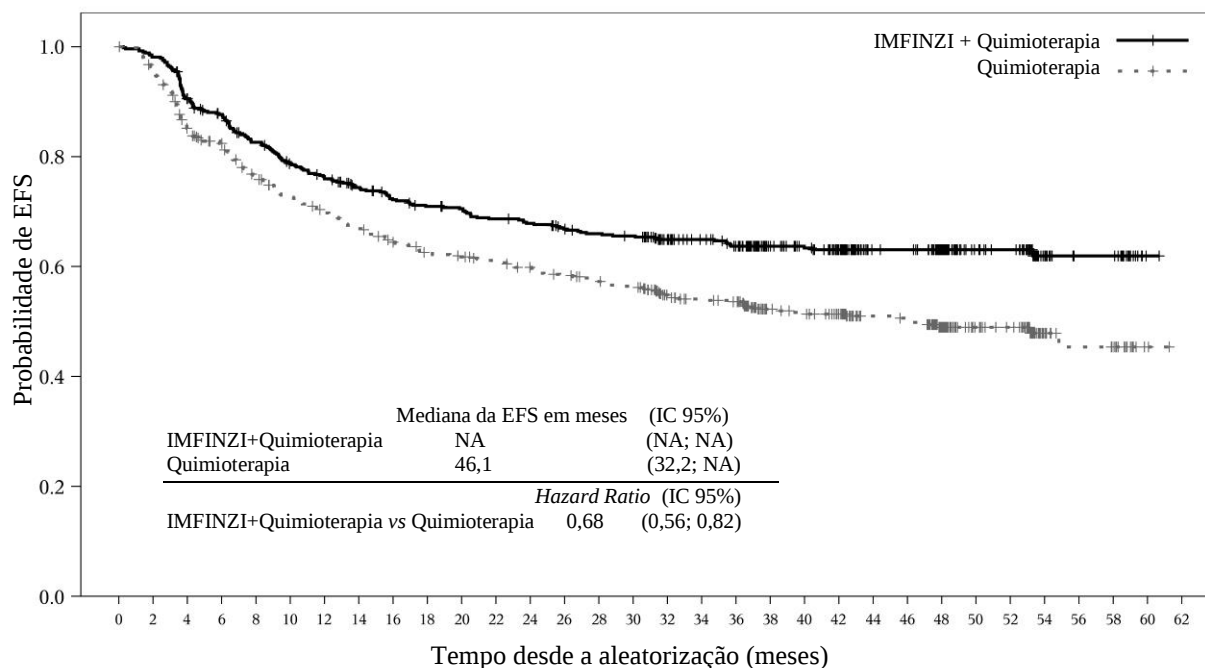
^e O limite para declarar a significância estatística para os *endpoints* de eficácia primários taxa de pCR, EFS e o principal *endpoint* secundário de OS, foram determinados por um procedimento de teste múltiplo com uma estratégia de reciclagem alfa-exaustiva. O alfa alocado para EFS e OS na análise interina com base numa função de gastos alfa de *Lan-DeMets* com limite do tipo *O'Brien Fleming* (pCR = 0,001; EFS = 0,0412; OS = 0,0154, bilateral).

^f Com base na análise final de pCR (DCO: 14 de janeiro de 2022).

^g IC foi calculado utilizando o método de *Clopper Pearson*.

^h Obtido utilizando regressão logística ajustada para os fatores de estratificação (função renal [adequada vs. *borderline*], estadio do tumor [T2N0 vs. > T2N0] e estado de PD-L1 [alto vs. baixo/negativo] por IVRS). IC=Intervalo de Confiança, HR=*Hazard Ratio* (Probabilidade de risco), NA=Não Atingida

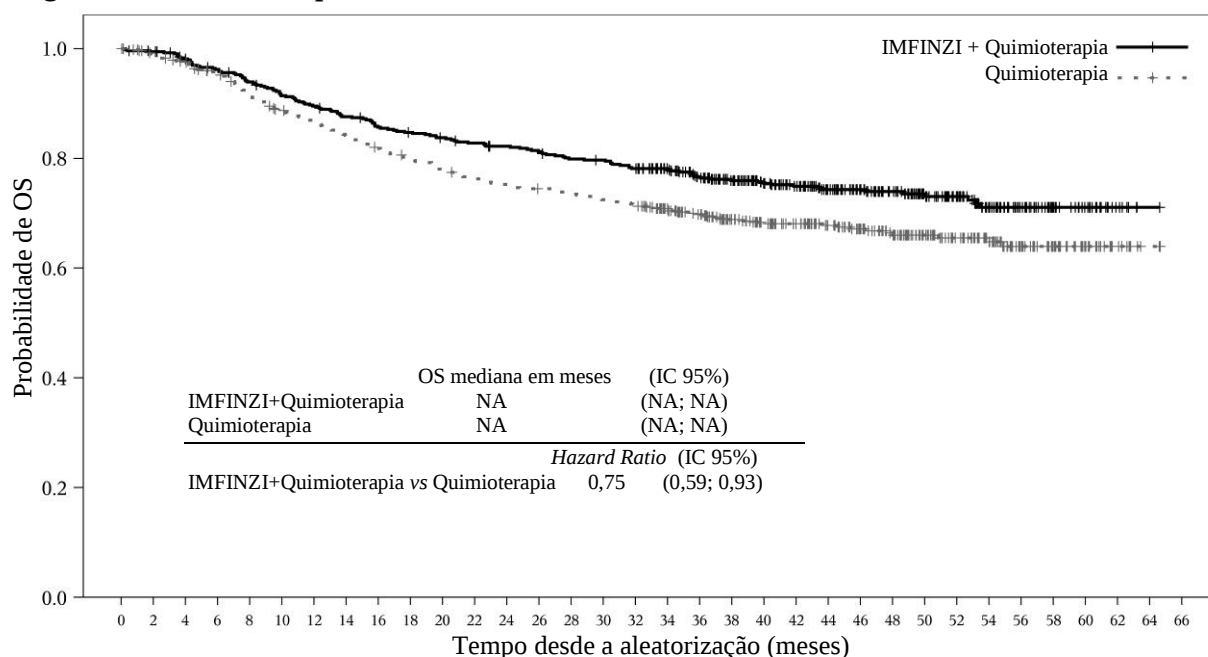
Figura 21. Curva de Kaplan-Meier da EFS



Número de doentes em risco:

IMFINZI+Quimioterapia	533	519	475	454	424	401	386	370	356	348	344	335	330	321	315	312	282	269	255	214	202	180	141	140	115	86	81	32	20	20	1	0
Quimioterapia	530	498	437	416	381	358	343	328	313	300	296	288	281	273	264	259	228	219	214	177	172	159	132	129	94	69	62	24	18	16	2	0

Figura 22. Curva de Kaplan-Meier da OS



Número de doentes em risco:

IMFINZI+Quimioterapia	533	528	517	505	492	478	468	457	446	440	434	428	423	418	410	408	400	375	349	321	295	271	238	207	182	152	125	96	68	34	21	7	1	0
Quimioterapia	530	516	507	490	467	450	438	425	413	402	392	383	378	373	368	363	358	334	311	281	259	239	215	194	174	141	113	90	60	38	21	10	2	0

Análise de subgrupo

Numa análise exploratória por estadió do tumor, a HR da EFS foi de 0,61 (IC 95%: 0,48; 0,78) no subgrupo de doentes com estadió clínico > T2N0 (N=635) e 0,81 (IC 95%: 0,60; 1,10) no subgrupo de doentes com estadió clínico T2N0 (N=428). A HR da OS foi de 0,67 (IC 95%: 0,50; 0,89) no subgrupo de doentes com estadió clínico > T2N0 e 0,89 (IC 95%: 0,62; 1,29) nos doentes com estadió clínico T2N0.

AG/AJGE ressecável – Estudo MATTERHORN

MATTERHORN foi um estudo de Fase III, multicêntrico, aleatorizado em dupla ocultação, controlado com placebo, para avaliar a eficácia de IMFINZI em associação com quimioterapia FLOT (5-fluorouracilo (5-FU), leucovorina, oxaliplatina, docetaxel) como tratamento neoadjuvante e adjuvante, seguido de IMFINZI em monoterapia adjuvante em doentes com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica ressecável (Estadió IIA até Estadió IVA [AJCC, 8ª edição]). O estudo incluiu doentes não tratados previamente com AG/AJGE documentado, sem exposição prévia a terapêutica imunomediada e estado de desempenho OMS/ECOG de 0 ou 1. Os doentes foram incluídos independentemente do seu nível de expressão tumoral PD-L1. Antes da aleatorização, os doentes tinham o nível de expressão tumoral PD-L1 confirmado utilizando o método de pontuação TAP, que é definido como a percentagem total da área tumoral (tumor e qualquer estroma desmoplásico) coberta por células tumorais com coloração de membrana para PD-L1 com qualquer intensidade e por células tumorais imunitárias associadas ao tumor com coloração para PD-L1 com qualquer intensidade conforme estimado visualmente, através do Ensaio Ventana PD-L1 (SP263). O estudo excluiu doentes com afeções autoimunes ou inflamatórias ativas ou previamente documentadas, ou utilização de medicação imunossupressora nos 14 dias anteriores à primeira dose de durvalumab.

A aleatorização foi estratificada por região geográfica (Ásia vs. não-Ásia), estadió clínico dos gânglios linfáticos (positivo vs. negativo) e nível de expressão de PD-L1 (TAP < 1% vs. TAP ≥ 1%).

Os doentes foram aleatorizados 1:1 para um dos seguintes braços de tratamento. Não foi permitida a troca entre os braços do estudo.

- Braço 1: IMFINZI 1500 mg no Dia 1 + quimioterapia FLOT (5-FU 2600 mg/m², Leucovorina 200 mg/m², Oxaliplatina 85 mg/m², Docetaxel 50 mg/m²) nos Dias 1 e 15 a cada 4 semanas durante 4 ciclos (1 dose de IMFINZI e 2 doses de FLOT por ciclo; 2 ciclos na fase neoadjuvante + 2 ciclos na fase adjuvante) seguido de IMFINZI 1500 mg no Dia 1 a cada 4 semanas 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 (5-FU 2600 mg/m², Leucovorina 200 mg/m², Oxaliplatina 85 mg/m², Docetaxel 50 mg/m²) nos Dias 1 e 15 a cada 4 semanas durante 4 ciclos (1 dose de placebo e 2 doses de FLOT por ciclo; 2 ciclos na fase neoadjuvante + 2 ciclos na fase adjuvante) seguido de placebo no Dia 1 a cada 4 semanas até 10 ciclos adicionais após a cirurgia por um total de 12 ciclos (1 dose por ciclo)

Os doentes na fase neoadjuvante ou adjuvante que descontinuaram a quimioterapia FLOT por outras razões que não a progressão ou recorrência da doença puderam, com base no critério do investigador, continuar o tratamento com IMFINZI em monoterapia, conforme descrito acima.

Foi realizada uma avaliação tumoral RECIST 1.1 inicial antes do início da terapêutica neoadjuvante, com uma tomografia de acompanhamento antes da cirurgia dentro de 4 semanas após o final da dose de quimioterapia. Foi realizado uma tomografia adjuvante inicial não antes de 4 semanas após a cirurgia e antes de iniciar o tratamento adjuvante. As avaliações tumorais foram realizadas a cada 12 semanas (em relação à tomografia adjuvante inicial) durante 2 anos e depois a cada 24 semanas até progressão radiológica definida por RECIST 1.1, retirada do consentimento ou morte.

O *endpoint* primário do estudo foi a EFS avaliada por CCIO, definida como o tempo desde a aleatorização até à data de um dos seguintes acontecimentos (o que ocorresse primeiro): progressão da doença de acordo com RECIST, versão 1.1, conforme avaliada por um comité central independente em ocultação (CCIO), que impedisse a cirurgia ou exigisse terapêutica fora do protocolo durante o período de tratamento neoadjuvante; progressão ou recorrência de acordo com RECIST, versão 1.1, durante o período de tratamento adjuvante; progressão não RECIST (de acordo com a avaliação do investigador ou confirmado por biópsia) que impedisse a cirurgia ou exigisse terapêutica fora do protocolo durante o período de tratamento neoadjuvante ou que fosse detetada durante a cirurgia; progressão ou recorrência confirmadas por biópsia após a cirurgia; ou morte por qualquer causa. Os principais *endpoints* secundários foram a OS e a taxa de pCR por revisão central de patologia em ocultação.

As características demográficas e iniciais da doença foram geralmente bem equilibradas entre os dois braços do estudo (474 doentes no Braço 1 e 474 doentes no Braço 2). As características demográficas iniciais da população foram as seguintes: homens (71,9%), idade ≥ 65 anos (41,4%), idade mediana de 62 anos (intervalo: 26 a 84), Caucasianos (67,8%), Asiáticos (20,4%), Negros ou Afro-Americanos (1,1%), Índios 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: Estadio II (29,4%), Estadio III (61,7%), Estadio 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 gânglios linfáticos Positivo (70,4%), Estado clínico dos gânglios linfáticos 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%) doentes no Braço 1 que tentaram a cirurgia com intenção curativa em comparação com 428 (90,3%) doentes no Braço 2. Houve 412 (86,9%) doentes no Braço 1 que completaram a cirurgia com intenção curativa em comparação com 400 (84,4%) doentes no Braço 2.

Tabela 15: Resultados de Eficácia para o Estudo MATTERHORN

	IMFINZI + quimioterapia FLOT (N=474)	Placebo + quimioterapia FLOT (N=474)
EFS^a		
Número de acontecimentos, n (%)	167 (35,2%)	218 (46%)

	IMFINZI + quimioterapia FLOT (N=474)	Placebo + quimioterapia FLOT (N=474)
EFS mediana (meses) (IC 95%) ^b	NA (40,7; NA)	32,8 (27,9; NA)
HR (IC 95%) ^c	0,71 (0,58; 0,86)	
Valor- <i>p</i> bilateral ^{d,e}	< 0,001	
EFS aos 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%)
OS mediana (IC 95%) (meses) ^b	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)
HR (IC 95%) ^c	0,78 (0,63; 0,96)	
Valor- <i>p</i> bilateral ^{d,g}	0,021	
OS aos 24 meses, % (IC 95%) ^b	75,5 (71,4; 79,1)	70,4 (66,0; 74,3)
OS aos 36 meses, % (IC 95%) ^b	68,6 (64,2; 72,6)	61,9 (57,3; 66,2)

^a Resultados com base numa análise interina EFS pré-especificada (DCO: 20 de dezembro de 2024).

^b Calculada utilizando a técnica de *Kaplan-Meier*.

^c Com base no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado por região geográfica, estado clínico dos nódulos linfáticos e estado de expressão de PD-L1 na aleatorização. Um HR < 1 favorece IMFINZI. IC calculado utilizando o método de probabilidade de perfil.

^d Com base no teste *log-rank* estratificado ajustado por região geográfica, estado clínico dos nódulos linfáticos e estado de expressão de PD-L1 na aleatorização.

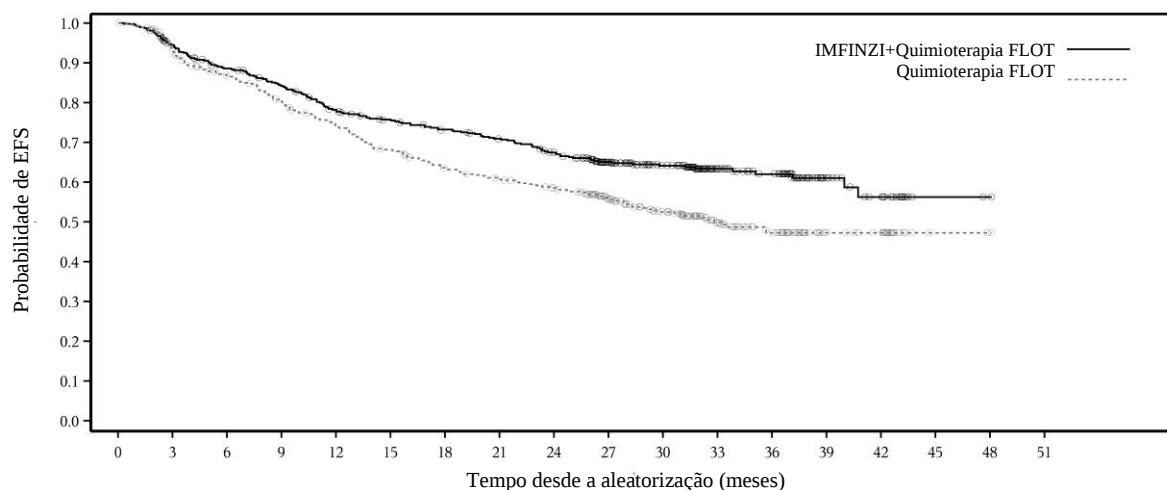
^e Com base numa função de gastos de *Lan-DeMets* com uma abordagem de *O'Brien Fleming* calculada utilizando o número real de acontecimentos na DCO, o limite para declarar significado estatístico da EFS foi de 0,0239 para um alfa geral de 5% (bilateral).

^f Resultados com base numa análise final OS pré-especificada (DCO: 01 de setembro de 2025).

^g Um alfa de 4,99% (bilateral) foi alocado à análise final de OS, correspondente a um limite para declarar significado estatístico de 0,0499.

IC=Intervalo de Confiança, HR=*Hazard Ratio* (Probabilidade de risco), NA=Não Atingida

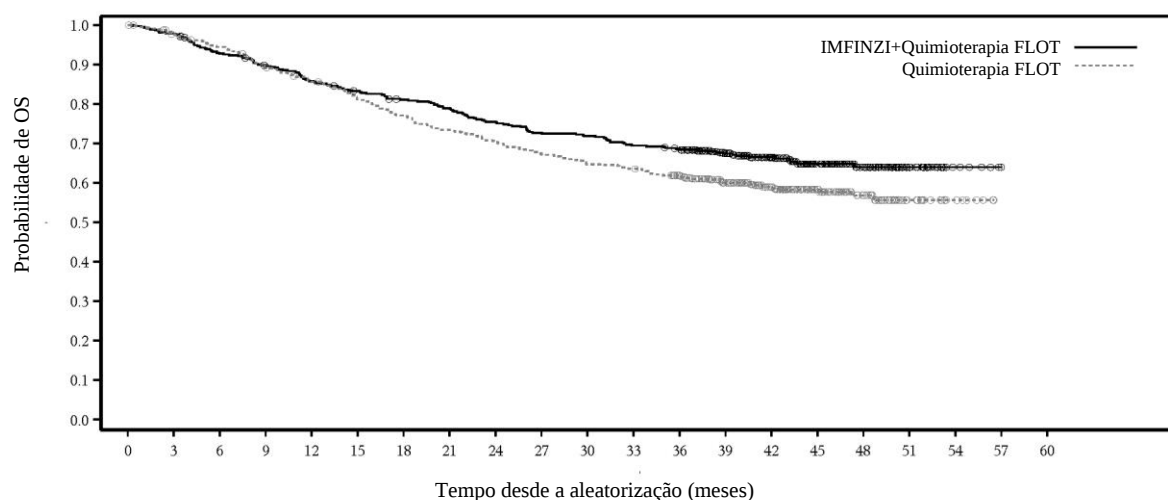
Figura 23: Curva de Kaplan-Meier da EFS



Número de doentes em risco

IMFINZI+Quimioterapia FLOT	474	436	404	381	351	334	320	307	288	234	187	107	88	33	20	2	1	0	474/167
Quimioterapia FLOT	474	429	392	360	329	302	278	264	249	202	160	89	65	26	21	2	1	0	474/218

Figura 24: Curva de Kaplan-Meier da OS



Número de doentes em risco

IMFINZI+Quimioterapia FLOT	474	464	438	422	403	389	377	367	351	338	334	323	316	255	182	112	71	29	6	1	0	474/160
Quimioterapia FLOT	474	457	439	414	395	374	355	338	324	310	298	293	278	221	167	99	61	23	7	0	0	474/192

Análise de subgrupo

Numa análise exploratória pré-definida por estado clínico dos gânglios linfáticos, a HR da EFS foi de 0,67 (IC 95%: 0,53; 0,84) no subgrupo com gânglios linfáticos clinicamente positivos (N=667) e 0,85 (IC 95%: 0,57; 1,27) no subgrupo com gânglios linfáticos clinicamente negativos (N=277). A HR da OS foi de 0,73 (IC 95%: 0,57; 0,94) no subgrupo com gânglios linfáticos clinicamente positivos e 1,01 (IC 95%: 0,67; 1,51) no subgrupo com gânglios linfáticos clinicamente negativos.

População pediátrica

A segurança e eficácia de IMFINZI em associação com tremelimumab em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. O estudo D419EC00001 foi um estudo multicêntrico, aberto, de determinação de dose e expansão de dose para avaliar a segurança, a eficácia preliminar e a farmacocinética de IMFINZI em associação com tremelimumab seguido de IMFINZI em monoterapia, em doentes pediátricos com tumores sólidos malignos avançados (exceto tumores primários do sistema nervoso central) que tiveram progressão da doença e para os quais não existe tratamento padrão. O estudo incluiu 50 doentes pediátricos com idade entre 1 e 17 anos com

categorias de tumores primários: neuroblastoma, tumor sólido e sarcoma. Os doentes receberam IMFINZI 20 mg/kg em associação com tremelimumab 1 mg/kg ou IMFINZI 30 mg/kg em associação com tremelimumab 1 mg/kg por via intravenosa a cada 4 semanas durante 4 ciclos, seguido de IMFINZI em monoterapia a cada 4 semanas. Na fase de determinação de dose, a terapêutica combinada de IMFINZI e tremelimumab foi precedida por um ciclo único de IMFINZI em monoterapia; no entanto, 8 doentes nesta fase descontinuaram o tratamento antes de receberem tremelimumab. Assim, dos 50 doentes incluídos no estudo, 42 receberam IMFINZI em associação com tremelimumab e 8 receberam apenas IMFINZI. Na fase de expansão de dose, foi notificada uma ORR de 5,0% (1/20 doentes) no conjunto avaliável para análise de resposta. Não foram observados novos sinais de segurança relativamente aos perfis de segurança conhecidos de IMFINZI e tremelimumab em adultos. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) de durvalumab foi avaliada para IMFINZI como um agente único, em associação com quimioterapia, em associação com tremelimumab e quimioterapia baseada em platina, em associação com tremelimumab e em associação com quimioterapia baseada em platina seguida de IMFINZI em associação com olaparib.

A farmacocinética (PK) de durvalumab foi estudada em 2903 doentes com tumores sólidos com doses variando entre 0,1 a 20 mg/kg administradas por via intravenosa uma vez a cada duas, três ou quatro semanas em monoterapia. A exposição PK aumentou mais que a dose proporcional (PK não linear) em doses < 3 mg/kg, e proporcionalmente à dose (PK linear) em doses $\geq$ 3 mg/kg. O estado estacionário foi alcançado em aproximadamente 16 semanas. Com base na análise PK populacional que incluiu 1878 doentes que receberam durvalumab em monoterapia no intervalo posológico de $\geq$ 10 mg/kg a cada 2 semanas, o volume de distribuição médio geométrico (Vss) foi de 5,64 l. A depuração de durvalumab (CL) diminuiu com o tempo, resultando numa média de depuração no estado estacionário (CL_{ss}) de 8,16 ml/h no Dia 365; a diminuição da CL_{ss} não foi considerada clinicamente relevante. A semivida terminal ($t_{1/2}$), com base na CL inicial, foi de aproximadamente 18 dias. Não houve diferença clinicamente significativa entre a PK de durvalumab em monoterapia, em associação com quimioterapia, em associação com tremelimumab e quimioterapia baseada em platina, em associação com tremelimumab e em associação com quimioterapia baseada em platina seguida de IMFINZI em associação com olaparib. As principais vias de eliminação de durvalumab são o catabolismo proteico através do sistema reticuloendotelial ou o arranjo mediado pelo alvo terapêutico.

Populações especiais

Idade (19-96 anos), peso corporal (31-149 kg), género, estado positivo para anticorpos antimedicação (ADA), níveis de albumina, níveis de lactatodesidrogenase (LDH), níveis de creatinina, PD-L1 solúvel, tipo de tumor, raça ou estado ECOG não tiveram efeito clinicamente significativo na PK de durvalumab.

Compromisso renal

O compromisso renal ligeiro (depuração de creatinina (CLCr) 60 a 89 ml/min) e moderado (depuração de creatinina (CLCr) 30 a 59 ml/min) não tiveram efeito clinicamente significativo na PK de durvalumab. O efeito do compromisso renal grave (CLCr 15 a 29 ml/min) na PK de durvalumab é desconhecido; no entanto, como os anticorpos monoclonais IgG não são eliminados primariamente através das vias renais, não é expectável que uma alteração na função renal influencie a exposição de durvalumab.

Compromisso hepático

O compromisso hepático ligeiro (bilirrubina $\leq$ LSN e AST > LSN ou bilirrubina > 1,0 a 1,5 x LSN e qualquer AST) ou compromisso hepático moderado (bilirrubina > 1,5 a 3 x LSN e qualquer AST) não teve efeito clinicamente significativo na PK de durvalumab. O efeito do compromisso hepático grave (bilirrubina > 3,0 x LSN e qualquer AST) na farmacocinética de durvalumab é desconhecido, no entanto, como os anticorpos monoclonais IgG não são eliminados primariamente através das vias

hepáticas, não é expectável que uma alteração na função hepática influencie a exposição de durvalumab.

População pediátrica

A PK de durvalumab em associação com tremelimumab foi avaliada num estudo de 50 doentes pediátricos com idade entre 1 e 17 anos no estudo D419EC00001. Os doentes receberam durvalumab 20 mg/kg em associação com tremelimumab 1 mg/kg ou durvalumab 30 mg/kg em associação com tremelimumab 1 mg/kg por via intravenosa a cada 4 semanas durante 4 ciclos, seguido de durvalumab em monoterapia a cada 4 semanas. Com base na análise PK populacional, a exposição sistémica a durvalumab em doentes pediátricos ≥ 35 kg a receber durvalumab 20 mg/kg a cada 4 semanas foi semelhante à exposição em adultos a receber durvalumab 20 mg/kg a cada 4 semanas, enquanto que em doentes pediátricos (≥ 35 kg) a receber durvalumab 30 mg/kg a cada 4 semanas, a exposição foi aproximadamente 1,5 vezes superior em comparação com a exposição em adultos a receber durvalumab 20 mg/kg a cada 4 semanas. Em doentes pediátricos < 35 kg a receber 30 mg/kg de durvalumab a cada 4 semanas, a exposição sistémica foi semelhante à exposição em adultos a receber 20 mg/kg de durvalumab a cada 4 semanas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade e mutagenicidade

O potencial carcinogénico e genotóxico de durvalumab não foi avaliado.

Toxicologia reprodutiva

Como relatado na literatura, a via PD-1/PD-L1 desempenha um papel central na preservação da gravidez pela manutenção da tolerância imunológica materna ao feto, e em modelos de gravidez alogénica de murino o bloqueio da sinalização de PD-L1 resultou num aumento da perda fetal. Em estudos de reprodução animal, a administração de durvalumab a fêmeas grávidas de macaco cinomolgo desde a confirmação da gravidez até ao parto, com níveis de exposição aproximadamente 18-vezes superiores aos observados na dose clínica de 10 mg/kg de durvalumab (baseado na AUC), foi associada com transferência placentária, mas não com toxicidade materna ou efeitos no desenvolvimento embrionário, resultado da gravidez ou desenvolvimento pós-nascimento. Níveis negligenciáveis de durvalumab foram encontrados no leite de macaco cinomolgo no Dia 28 após o nascimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Histidina
Cloridrato de histidina mono-hidratado
Trealose di-hidratada
Polissorbato 80 (E 433)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

3 anos.

Solução diluída

Foi demonstrada estabilidade química e física durante a utilização até 30 dias de 2 °C a 8 °C e até 24 horas à temperatura ambiente (até 25 °C), desde o momento da preparação.

Do ponto de vista microbiológico, a solução preparada para perfusão deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos de conservação em utilização e as condições anteriores à utilização são de responsabilidade do utilizador e normalmente não seriam superiores a 24 horas de 2 °C a 8 °C ou 12 horas à temperatura ambiente (até 25 °C), a menos que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Estão disponíveis duas apresentações de IMFINZI:

2,4 ml (um total de 120 mg de durvalumab) de concentrado num frasco para injetáveis de vidro Tipo 1 com uma rolha elastomérica e um selo destacável em alumínio cinzento. Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

10 ml (um total de 500 mg de durvalumab) de concentrado num frasco para injetáveis de vidro Tipo 1 com uma rolha elastomérica e um selo destacável em alumínio branco. Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação da solução

IMFINZI é fornecido num frasco para injetáveis unidose e não contém conservantes, tendo de ser utilizada uma técnica asséptica.

- Inspeccionar visualmente o medicamento relativamente a partículas e descoloração. IMFINZI é uma solução límpida a opalescente, incolor a ligeiramente amarela. Deitar fora o frasco para injetáveis se a solução estiver turva, descolorada ou se observar partículas visíveis. Não agitar o frasco para injetáveis.
- Retirar o volume necessário do frasco(s) para injetáveis de IMFINZI e transferir para um saco intravenoso (IV) contendo solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%). Misturar a solução diluída por inversão suave. A concentração final da solução diluída deve estar entre 1 mg/ml e 15 mg/ml. Não congelar ou agitar a solução.
- Rejeitar qualquer porção não utilizada remanescente no frasco para injetáveis.

Administração

- Administrar a solução para perfusão por via intravenosa durante 1 hora através de uma linha intravenosa contendo um filtro esterilizado em linha de 0,2 ou 0,22 micrómetros, com baixa ligação às proteínas.

- Não administrar concomitantemente outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1322/002 120 mg frasco para injetáveis
EU/1/18/1322/001 500 mg frasco para injetáveis

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de setembro de 2018
Data da última renovação: 24 de abril de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick,
Maryland
21703
Estados Unidos da América

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu,
Incheon, 21987
República da Coreia

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
88397 Biberach An Der Riss
Alemanha

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suécia

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Obrigação de concretizar as medidas de p s-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo de eficácia p�s-autorização (PAES): De modo a definir melhor a eficácia a longo prazo de durvalumab em associação com carboplatina e paclitaxel para o tratamento de primeira linha em adultas com cancro do endométrio primário avançado ou recorrente que são candidatas a terapêutica sist�mica, seguida de tratamento de manutenção com durvalumab em monoterapia no cancro do endométrio com deficiência de reparação de incompatibilidades (dMMR) ou em associação com olaparib no cancro do endométrio com proficiência de reparação de incompatibilidades (pMMR), o Titular da AIM deve apresentar os resultados da segunda análise interina da OS e da análise final da OS para o estudo D9311C00001 (DUO-E), um estudo multicêntrico de fase III, aleatorizado em dupla ocult��o, controlado por placebo.	Segunda análise interina da OS: março de 2027 Análise final da OS: novembro de 2028
Estudo de eficácia p�s-autorização (PAES): De modo a definir melhor a eficácia a longo prazo de IMFINZI em associação com quimioterapia baseada em platina como tratamento neoadjuvante, seguido de IMFINZI em monoterapia como tratamento adjuvante, para o tratamento de adultos com CPNPC ressecável com elevado risco de recorrência, o Titular da AIM deve apresentar os resultados da análise final da OS do estudo D9106C00001 (AEGEAN), um estudo internacional multicêntrico de fase III, em dupla ocult��o, controlado por placebo.	Análise final da OS: Q2 2029

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

IMFINZI 50 mg/ml concentrado para solução para perfusão
durvalumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um ml de concentrado contém 50 mg de durvalumab.
Um frasco para injetáveis de 2,4 ml de concentrado contém 120 mg de durvalumab.
Um frasco para injetáveis de 10 ml de concentrado contém 500 mg de durvalumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, trealose di-hidratada, polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

120 mg/2,4 ml
500 mg/10 ml
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para uma única utilização.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1322/002 120 mg frasco para injetáveis
EU/1/18/1322/001 500 mg frasco para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

IMFINZI 50 mg/ml concentrado estéril
durvalumab
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

120 mg/2,4 ml
500 mg/10 ml

6. OUTROS

AstraZeneca AB

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

IMFINZI 50 mg/ml concentrado para solução para perfusão durvalumab

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é IMFINZI e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado IMFINZI
3. Como lhe é administrado IMFINZI
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar IMFINZI
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é IMFINZI e para que é utilizado

IMFINZI contém a substância ativa durvalumab que é um anticorpo monoclonal, um tipo de proteína designada para reconhecer uma substância alvo específica no corpo. IMFINZI atua para ajudar o seu sistema imunitário a combater o seu cancro.

IMFINZI é utilizado em adultos para tratar um tipo de cancro do pulmão chamado cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC). É utilizado isoladamente quando o seu CPNPC:

- se disseminou no seu pulmão e não pode ser removido por cirurgia, e
- respondeu ou estabilizou após tratamento inicial com quimioterapia e radioterapia.

É utilizado em associação com tremelimumab e quimioterapia quando o seu CPNPC:

- se disseminou para ambos os seus pulmões (e/ou para outras partes do corpo), não pode ser removido por cirurgia e
- não apresentou alterações (mutações) em genes chamados EGFR (recetor do fator de crescimento epidérmico) ou ALK (cinase do linfoma anaplásico).

É utilizado em associação com quimioterapia baseada em platina antes da cirurgia (tratamento neoadjuvante) e isoladamente após a cirurgia (tratamento adjuvante) quando o seu CPNPC:

- se disseminou no seu pulmão e pode ser removido por cirurgia.

IMFINZI é utilizado em adultos para tratar um tipo de cancro do pulmão chamado cancro do pulmão de pequenas células com doença limitada (CPPC-DL). É utilizado quando o seu CPPC:

- não foi removido por cirurgia, e
- respondeu ou estabilizou após o tratamento inicial com quimioterapia e radioterapia.

IMFINZI em associação com quimioterapia é utilizado em adultos para tratar um tipo de cancro do pulmão chamado cancro do pulmão de pequenas células, doença extensa (CPPC-DE). É utilizado quando o seu CPPC:

- se disseminou no seu pulmão (ou para outras partes do corpo) e
- não foi tratado anteriormente.

IMFINZI em associação com quimioterapia é utilizado em adultos para tratar um tipo de cancro dos ductos biliares (colangiocarcinoma) e vesícula biliar que são em conjunto chamados de cancro das vias biliares (CVB). É utilizado quando o seu CVB:

- se disseminou nos seus ductos biliares e vesícula biliar (ou para outras partes do corpo).

IMFINZI é utilizado isoladamente ou em associação com durvalumab em adultos para tratar um tipo de cancro do fígado, chamado carcinoma hepatocelular (CHC) avançado ou irressecável. É utilizado quando o seu CHC:

- não pode ser removido por cirurgia (irressecável) e
- pode ter-se espalhado para dentro do seu fígado ou para outras partes do corpo.

IMFINZI é utilizado para tratar um tipo de cancro uterino (cancro do endométrio) que se disseminou para além do tumor original ou que reapareceu (recidiva) em adultas. É utilizado em associação com quimioterapia (carboplatina e paclitaxel), seguido de:

- IMFINZI isoladamente quando o tumor é deficiente à reparação de incompatibilidades (MMR), ou
- IMFINZI em associação com olaparib quando o seu tumor é favorável à reparação de incompatibilidades MMR.

É utilizado um teste para determinar o estado do MMR do seu cancro do endométrio.

IMFINZI é utilizado para tratar um tipo de cancro da bexiga chamado cancro da bexiga muscular invasivo (CBMI), que ocorre quando o cancro da bexiga se disseminou para a camada muscular da bexiga, mas não para outras partes do corpo. É utilizado em associação com quimioterapia (tratamento neoadjuvante) antes da remoção cirúrgica da sua bexiga, seguido de IMFINZI isoladamente após a cirurgia (tratamento adjuvante).

IMFINZI é utilizado para tratar um tipo de cancro do estômago chamado cancro gástrico (AG) ou cancro da junção gastroesofágica (AJGE) que pode ser removido por cirurgia. É utilizado em associação com quimioterapia antes e depois da cirurgia, seguido de IMFINZI isoladamente.

Se tiver dúvidas acerca da forma como IMFINZI funciona ou porque este medicamento foi receitado para si, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Quando IMFINZI é administrado em associação com outros medicamentos anticancerígenos, é importante que também leia o folheto informativo destes medicamentos. Se tiver dúvidas acerca destes medicamentos, fale com o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado IMFINZI

Não lhe deve ser administrado IMFINZI

- se tem alergia ao durvalumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 “Conteúdo da embalagem e outras informações”). Fale com o seu médico se não tem a certeza.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado IMFINZI se:

- tem uma doença autoimune (uma doença em que o sistema imunitário do corpo ataca as suas próprias células);
- recebeu um transplante de órgão;
- tem problemas no pulmão ou problemas respiratórios;
- tem problemas no fígado.

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico antes de lhe ser administrado IMFINZI.

Quando lhe é administrado IMFINZI, pode ter alguns efeitos indesejáveis graves.

Se tiver qualquer uma das seguintes situações, contacte ou consulte o seu médico imediatamente. O seu médico pode dar-lhe outros medicamentos para prevenir complicações mais graves e ajudar a reduzir os seus sintomas. O seu médico pode adiar a próxima dose de IMFINZI ou parar o seu tratamento com IMFINZI, se tiver:

- **inflamação dos pulmões:** os sintomas podem incluir aparecimento ou agravamento de tosse, falta de ar ou dor no peito;
- **inflamação do fígado:** os sintomas podem incluir náuseas ou vômitos, sentir menos fome, dor no lado direito do seu estômago, amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos, sonolência, urina escura ou hemorragias ou aparecimento de nódos negros mais facilmente do que o normal;
- **inflamação dos intestinos:** os sintomas podem incluir diarreia ou defecação mais frequente, ou fezes negras, tipo alcatrão ou pegajosas com sangue ou muco, dor de estômago grave ou sensibilidade ao toque, buraco no intestino;
- **inflamação das glândulas** (especialmente a tireoide, suprarrenal, hipófise e pâncreas): os sintomas podem incluir aumento da frequência cardíaca, cansaço extremo, aumento de peso ou perda de peso, tonturas ou desmaios, perda de cabelo, sensação de frio, prisão de ventre, dores de cabeça persistentes ou dor de cabeça invulgar, dor abdominal, náuseas e vômitos;
- **diabetes tipo 1:** os sintomas podem incluir açúcar elevado no sangue, sentir mais apetite ou sede do que o habitual, urinar com mais frequência do que o habitual, respiração rápida e profunda, confusão, ou um cheiro doce no seu hálito, um sabor doce ou metálico na sua boca ou um odor diferente na sua urina ou suor;
- **inflamação dos rins:** os sintomas podem incluir diminuição da quantidade de urina;
- **inflamação da pele:** os sintomas podem incluir erupção na pele, comichão, bolhas na pele ou feridas na boca ou em outras superfícies húmidas;
- **inflamação do músculo do coração:** os sintomas podem incluir dor no peito, falta de ar ou batimentos do coração irregulares;
- **inflamação ou problemas dos músculos:** os sintomas podem incluir dor muscular, rigidez, ou fraqueza ou fadiga rápida muscular;
- **inflamação da medula espinhal** (mielite transversa): os sintomas podem incluir dor, dormência, formigueiro ou fraqueza nos braços ou pernas; problemas na bexiga ou no intestino, incluindo necessidade de urinar mais frequentemente, incontinência urinária, dificuldade em urinar e prisão de ventre;
- **reações relacionadas com a perfusão:** os sintomas podem incluir arrepios ou tremores, comichão ou erupção na pele, afrontamentos, falta de ar ou pieira acompanhada de tonturas ou febre;
- **inflamação do cérebro** (encefalite) **ou inflamação da membrana à volta da medula espinhal e cérebro** (meningite): os sintomas podem incluir convulsões, rigidez do pescoço, dor de cabeça, febre, arrepios, vômitos, sensibilidade dos olhos à luz, confusão e sonolência.
- **inflamação dos nervos:** os sintomas podem incluir dor, fraqueza, e paralisia nas extremidades (Síndrome de Guillain-Barré);
- **inflamação das articulações:** os sinais e sintomas incluem dor, inchaço e/ou rigidez nas articulações (artrite imunomediada);
- **inflamação do olho:** os sinais e sintomas incluem vermelhidão dos olhos, dor nos olhos, sensibilidade à luz, e/ou alteração na visão (uveíte);
- **baixo número de plaquetas no sangue:** os sintomas podem incluir hemorragias (hemorragias nasais ou gengivais) e/ou nódos negros.
- **baixo número de glóbulos vermelhos nas análises:** os sintomas podem incluir falta de ar, cansaço, pele pálida e/ou batimento cardíaco acelerado. Quando IMFINZI é utilizado em associação com outro medicamento anticancerígeno (olaparib), contagens baixas de glóbulos vermelhos podem ser um sinal de “aplasia eritrocítica pura” (AEP), uma doença na qual não são produzidos glóbulos vermelhos, ou “anemia hemolítica autoimune” (AHAI), uma degradação excessiva dos glóbulos vermelhos.

Se tiver algum dos sintomas listados acima, contacte ou consulte o seu médico imediatamente.

IMFINZI atua no seu sistema imunitário. Pode causar inflamação em partes do seu corpo. O risco de que sofra estes efeitos indesejáveis pode ser maior se já tiver uma doença autoimune (uma condição em que o corpo ataca as suas próprias células). Também pode ter crises frequentes da sua doença autoimune, que na maioria dos casos são ligeiras.

Crianças e adolescentes

IMFINZI não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, uma vez que não foi estudado nestes doentes.

Outros medicamentos e IMFINZI

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos à base de plantas e medicamentos obtidos sem receita.

Gravidez

- Este medicamento não é recomendado durante a gravidez.
- Informe o seu médico se estiver grávida, se pensa estar grávida ou se planeia engravidar.
- Se é uma mulher com potencial para engravidar, tem de utilizar métodos contraceptivos eficazes enquanto estiver a ser tratada com IMFINZI e durante pelo menos 3 meses após a sua última dose.

Amamentação

- Informe o seu médico se estiver a amamentar.
- Pergunte ao seu médico se pode amamentar durante ou após o tratamento com IMFINZI.
- Desconhece-se se IMFINZI passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É pouco provável que IMFINZI afete a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

No entanto, se tiver efeitos indesejáveis que afetam a sua capacidade de concentração e reação, deve ser cuidadoso ao conduzir ou utilizar máquinas.

IMFINZI contém Polissorbato 80

Este medicamento contém 2 mg de polissorbato 80 em cada 10 ml de concentrado, que é equivalente a 0,2 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como lhe é administrado IMFINZI

IMFINZI ser-lhe-á administrado num hospital ou clínica, sob a supervisão de um médico experiente.

- A dose recomendada de IMFINZI é 10 mg por kg do seu peso corporal a cada 2 semanas, 20 mg por kg a cada 4 semanas, 1120 mg a cada 3 semanas ou 1500 mg a cada 3 ou 4 semanas.
- O seu médico irá administrar-lhe IMFINZI através de uma perfusão (gota a gota) na sua veia durante cerca de 1 hora.
- O seu médico irá determinar quantos tratamentos são necessários.
- Dependendo do seu tipo de cancro, IMFINZI pode ser administrado em associação com outros medicamentos anticancerígenos.
- Quando IMFINZI é administrado em associação com tremelimumab e quimioterapia para o seu cancro do pulmão, ser-lhe-á administrado tremelimumab em primeiro lugar, seguido por IMFINZI e depois quimioterapia.
- Quando IMFINZI é administrado em associação com quimioterapia para o seu cancro do pulmão, cancro do endométrio ou cancro do estômago (AG/AJGE), ser-lhe-á administrado IMFINZI em primeiro lugar seguido por quimioterapia.
- Quando IMFINZI é administrado em associação com tremelimumab para o seu cancro do pulmão, ser-lhe-á administrado tremelimumab em primeiro lugar seguido por IMFINZI.

- Consulte o folheto informativo dos outros medicamentos anticancerígenos para compreender a utilização destes outros medicamentos. Se tiver dúvidas sobre esses medicamentos, fale com o seu médico.

Se perder uma consulta para receber IMFINZI

- Contacte o seu médico imediatamente para reprogramar a sua consulta.
- É muito importante que não falhe uma dose deste medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre o seu tratamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Quando recebe IMFINZI, pode ter alguns efeitos indesejáveis graves (ver secção 2).

Fale com o seu médico imediatamente se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis, que foram comunicados em estudos clínicos com doentes a receber IMFINZI isoladamente:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- infeções das vias respiratórias superiores
- atividade reduzida da glândula tiroide que pode provocar cansaço ou aumento de peso
- tosse
- diarreia
- dor de estômago
- erupção na pele ou comichão
- dor nas articulações (artralgia)
- febre

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- infeções pulmonares graves (pneumonia)
- doença semelhante à gripe
- infeção fúngica na boca
- infeções dos tecidos moles dos dentes e da boca
- atividade excessiva da glândula tiroide que pode causar batimentos cardíacos acelerados ou perda de peso
- inflamação dos pulmões (pneumonite)
- voz rouca (disfonia)
- inflamação do fígado que pode causar náuseas ou sentir menos fome (hepatite)
- alterações nas análises ao fígado (aspartato aminotransferase aumentada; alanina aminotransferase aumentada)
- suores noturnos
- dor muscular (mialgia)
- alterações nas análises da função renal (creatinina no sangue aumentada)
- dor ao urinar (disúria)
- inchaço das pernas (edema periférico)
- reação à perfusão do medicamento que pode causar febre ou afrontamentos

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- baixo número de plaquetas no sangue causado por uma reação imunológica (trombocitopenia imune)
- inflamação da glândula tiroide (tiroidite)
- diminuição de secreção de hormonas produzidas pelas glândulas suprarrenais que pode provocar cansaço

- atividade reduzida da hipófise; inflamação da hipófise
- uma condição que origina níveis elevados de açúcar no sangue (diabetes *mellitus* tipo 1)
- uma condição em que os músculos se tornam frágeis e há uma fadiga rápida muscular (miastenia grave)
- inflamação do cérebro (encefalite)
- inflamação do coração (miocardite)
- cicatrização do tecido pulmonar
- inflamação da mucosa ou intestino (colite)
- inflamação do pâncreas (pancreatite)
- inflamação da pele (dermatite)
- placas de pele espessada, vermelhas, secas, escamosas e com comichão (psoríase)
- bolhas na pele (penfigoide)
- inflamação dos músculos (miosite)
- inflamação das articulações (artrite imunomediada)
- inflamação dos rins (nefrite) que pode diminuir a quantidade da sua urina
- inflamação da bexiga (cistite). Os sinais e sintomas podem incluir micção frequente e/ou dolorosa, necessidade urgente de urinar, sangue na urina, dor ou pressão na parte inferior do abdômen

Raros (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

- diabetes insípida
- inflamação do olho (uveíte)
- inflamação da membrana à volta da medula espinhal e cérebro (meningite)
- doença celíaca (caracterizada por sintomas como dor de estômago, diarreia e inchaço após o consumo de alimentos que contêm glúten)
- Inflamação dos músculos causando dor ou rigidez (polimialgia reumática)
- inflamação dos músculos e vasos (polimiosite)
- falta ou redução de enzimas digestivas produzidas pelo pâncreas (insuficiência pancreática exócrina)

Outros efeitos indesejáveis que foram comunicados com frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- inflamação dos nervos (Síndrome de Guillain Barré)
- inflamação de parte da medula espinal (mielite transversa)

Os seguintes efeitos indesejáveis adicionais ao receber IMFINZI isoladamente foram comunicados em estudos clínicos em doentes a tomar IMFINZI em associação com quimioterapia (a frequência e gravidade dos efeitos indesejáveis podem variar dependendo dos agentes quimioterapêuticos recebidos):

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- baixo número de glóbulos brancos
- baixo número de glóbulos vermelhos
- baixo número de plaquetas no sangue
- náuseas; vômitos; prisão de ventre
- perda de cabelo
- sentir menos fome
- sentir-se cansado ou fraco
- inflamação nos nervos que causa dormência, fraqueza, formiguelo ou ardor nos braços e nas pernas (neuropatia periférica)

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- baixo número de glóbulos brancos com sinais de febre (neutropenia febril)
- inflamação da boca ou lábios (estomatite)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- baixo número de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas (pancitopenia)
- ataque cardíaco (enfarte agudo do miocárdio) que pode causar dor no peito ou desconforto (que pode irradiar para os braços, maxilar, pescoço, costas), falta de ar, suores frios, náuseas/vômitos, sensação de tontura ou desmaio.
- coágulo nos pulmões (embolia pulmonar) que pode causar sintomas como falta de ar, dor no peito, respiração mais rápida do que o normal ou batimentos cardíacos mais rápidos do que o normal (quando utilizado em associação com quimioterapia em doentes com Cancro Gástrico/Cancro da Junção Gastroesofágica).

Raros (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

- coágulo sanguíneo numa veia profunda (trombose venosa profunda), geralmente na perna que pode causar sintomas como vermelhidão/calor, dor ou inchaço das pernas.

Os seguintes efeitos indesejáveis adicionais ao receber IMFINZI isoladamente foram comunicados em estudos clínicos em doentes a receber IMFINZI em associação com tremelimumab e quimioterapia baseada em platina (a frequência e a gravidade dos efeitos indesejáveis podem variar dependendo dos agentes quimioterapêuticos recebidos):

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- baixo número de glóbulos vermelhos
- baixo número de glóbulos brancos
- baixo número de plaquetas no sangue
- sentir menos fome
- náuseas; vômitos; prisão de ventre
- perda de cabelo
- sentir-se cansado ou fraco

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- baixo número de glóbulos brancos com sinais de febre (neutropenia febril)
- baixo número de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas (pancitopenia)
- inflamação dos nervos causando dormência, fraqueza, formigamento ou dor ardente nas mãos e pés (neuropatia periférica)
- inflamação da boca ou lábios (estomatite)
- alterações nas análises da função pancreática

Outros efeitos indesejáveis que foram comunicados com frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- buraco no intestino (perfuração intestinal)

Os seguintes efeitos indesejáveis adicionais ao receber IMFINZI isoladamente foram comunicados em estudos clínicos em doentes a receber IMFINZI em associação com tremelimumab:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- alterações nas análises da função pancreática

Outros efeitos indesejáveis que foram comunicados com frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- buraco no intestino (perfuração intestinal)

Os seguintes efeitos indesejáveis adicionais ao receber IMFINZI isoladamente foram comunicados em estudos clínicos em doentes a receber IMFINZI em associação com quimioterapia baseada em platina seguido de IMFINZI com olaparib:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- baixo número de glóbulos vermelhos

- baixo número de glóbulos brancos (neutropenia e leucopenia)
- baixo número de plaquetas no sangue
- sentir menos fome
- inflamação nos nervos que causa dormência, fraqueza, formiguelo ou ardor nos braços e nas pernas (neuropatia periférica)
- náuseas; vômitos; prisão de ventre
- tonturas
- dor de cabeça
- alterações no sabor dos alimentos (disgeusia)
- falta de ar (dispneia)
- inflamação da boca ou lábios (estomatite)
- perda de cabelo
- sentir-se cansado ou fraco

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- baixo número de glóbulos brancos com sinais de febre (neutropenia febril)
- baixo número de linfócitos, um tipo de glóbulo branco
- reações alérgicas
- indigestão ou ardor no estômago (dispepsia)
- coágulo sanguíneo numa veia profunda, geralmente na perna (trombose venosa) que pode causar sintomas como dor ou inchaço das pernas
- incapacidade em produzir glóbulos vermelhos (aplasia eritrocítica pura) que pode causar sintomas como falta de ar, cansaço, pele pálida ou batimento cardíaco acelerado

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- baixo número de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas (pancitopenia)

Contacte imediatamente o seu médico se tiver algum dos efeitos indesejáveis listados acima.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar IMFINZI

IMFINZI ser-lhe-á administrado num hospital ou clínica e o profissional de saúde será responsável pela sua conservação. Os detalhes de conservação são os seguintes:

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C a 8° C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se estiver turvo, descolorado ou conter partículas visíveis.

Não guarde qualquer porção não utilizada da solução de perfusão para reutilização. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de IMFINZI

A substância ativa é durvalumab.

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 50 mg de durvalumab.

Cada frasco para injetáveis contém 500 mg de durvalumab em 10 ml de concentrado ou 120 mg de durvalumab em 2,4 ml de concentrado.

Os outros componentes são: histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, trealose di-hidratada, polissorbato 80 (E 433), água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de IMFINZI e conteúdo da embalagem

IMFINZI concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril) é uma solução sem conservantes, límpida a opalescente, incolor a ligeiramente amarela, isenta de partículas visíveis.

Está disponível em embalagens contendo 1 frasco para injetáveis de vidro de 2,4 ml de concentrado ou 1 frasco para injetáveis de vidro de 10 ml de concentrado.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Suécia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf.: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)
DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Preparação e administração da perfusão

- Os medicamentos de utilização parentérica devem ser inspecionados para deteção visual de partículas e descoloração antes da administração. O concentrado é uma solução límpida a opalescente, incolor a ligeiramente amarela, isenta de partículas visíveis. Rejeitar o frasco para injetáveis se a solução estiver turva, descolorada ou se forem observadas partículas visíveis.
- Não agitar o frasco para injetáveis.

- Retirar do(s) frasco(s) para injetáveis o volume de concentrado necessário e transferir para um saco intravenoso contendo solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%), para preparar uma solução diluída com uma concentração final a variar entre 1 a 15 mg/ml. Misturar a solução diluída por inversão suave.
- O medicamento, uma vez diluído, deve ser imediatamente utilizado. A solução diluída não pode ser congelada. Foi demonstrada estabilidade química e física durante a utilização até 30 dias de 2 °C a 8 °C e até 24 horas à temperatura ambiente (até 25 °C), desde o momento da preparação.
- Do ponto de vista microbiológico, a solução preparada para perfusão deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos de conservação em utilização e as condições anteriores à utilização são de responsabilidade do utilizador e normalmente não seriam superiores a 24 horas de 2 °C a 8 °C ou 12 horas à temperatura ambiente (até 25 °C), a menos que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.
- Se refrigerados, os sacos intravenosos devem atingir a temperatura ambiente antes de serem utilizados. Administrar a solução para perfusão por via intravenosa durante 1 hora, utilizando um filtro esterilizado em linha de 0,2 ou 0,22 micrómetros, com baixa ligação às proteínas.
- Não administrar concomitantemente outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.
- IMFINZI é de unidose. Rejeitar qualquer porção não utilizada remanescente no frasco para injetáveis.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.