

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

- IMFINZI, 500 mg (500mg/10mL) concentrado para perfusión intravenosa
- IMFINZI, 120 mg (120 mg/2.4mL) concentrado para perfusión intravenosa

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL contiene 50 mg de IMFINZI.

Cada vial de 2.4 mL contiene 120 mg de durvalumab.

Cada vial de 10 mL contiene 500 mg de durvalumab.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

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

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

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**4.1. Indicaciones Terapéuticas**

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNM)

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

IMFINZI está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado e irresecable cuya enfermedad no ha progresado después de radioquimioterapia con platino.

Cáncer pulmonar microcítico (CPM)

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

Cáncer de vías biliares (CVB)

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SECCIÓN REGISTRO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
16 OCT 2025
Firma Profesional

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

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

4.2. Posología y modo de administración

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

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

Tabla 1. Dosis recomendada de IMFINZI

Indicación	Dosis recomendada de IMFINZI	Duración de la terapia
Monoterapia		
CPNM localmente avanzado	10 mg/kg cada 2 semanas o 1500 mg cada 4 semanas ^{a, b}	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o un máximo de 12 meses.
Terapia combinada		
CPM-EE	1500 mg ^c en combinación con quimioterapia cada 3 semanas (21 días) durante 4 ciclos, seguido de 1500 mg cada 4 semanas como monoterapia	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
CPNM Resecable	1500 mg ^d en combinación con quimioterapia basada en platino cada 3 semanas hasta por 4 ciclos antes de la cirugía, seguido de 1500 mg en monoterapia cada 4 semanas durante hasta 12 ciclos después de la cirugía	<p><u>Fase neoadyuvante: hasta progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o toxicidad inaceptable.</u></p> <p><u>Fase adyuvante: hasta recurrencia, toxicidad inaceptable o un máximo de 12 ciclos después de la cirugía.</u></p> <p>Hasta que la enfermedad se considere irresecable, recurrencia, toxicidad inaceptable o un máximo de 12 ciclos después de la cirugía.</p>

REF.: MT2150817/23 **REG.: ISP N° B-2839/25**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 120 mg/2,4 mL

CVB	1500 mg ^c en combinación con quimioterapia cada 3 semanas (21 días) <u>hasta 8 ciclos</u> , seguido de 1500 mg cada 4 semanas como monoterapia	Hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable
-----	---	--

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

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

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

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

^e Administre IMFINZI antes de la quimioterapia cuando se aplican el mismo día.

^f Cuando IMFINZI se administra en combinación con quimioterapia, véase la Información de Prescripción para el etopósido y carboplatino o cisplatino para obtener información sobre la administración.

^g Cuando IMFINZI se administra en combinación con quimioterapia, consulte la información de prescripción para obtener información sobre la dosificación del agente quimioterapéutico adecuado.

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

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

Tabla 2. Modificaciones del tratamiento recomendadas para IMFINZI y recomendaciones de manejo

Reacciones adversas	Gravedad ^a	Modificación del tratamiento	Tratamiento con corticosteroides a menos que se especifique lo contrario ^b
Neumonitis inmuno-mediada/enfermedad pulmonar intersticial	Grado 2	Suspender la dosis ^{e-b}	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 120 mg/2,4 mL

	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	un esquema de una reducción
Hepatitis inmuno mediada	ALT o AST $> 3 \leq 5$ x ULN o bilirrubina total $> 1.5 \leq 3$ x ULN	Suspender la dosis ^{e-b}	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguido de un esquema de reducción
	ALT o AST $> 5 - \leq 10$ x ULN	Suspender la dosis	
	ALT o AST concurrentes > 3 x ULN y bilirrubina total > 2 x ULN ^{dc}	Descontinuar permanentemente	
	ALT o AST > 10 x ULN o bilirrubina total > 3 x ULN		
Hepatitis inmunomediada en compromiso tumoral secundario del hígado con valores basales anormales ^{ed}	ALT o AST $> 2.5 - \leq 5$ X BLV y ≤ 20 x ULN	Suspender la dosis ^e	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguido de un esquema de reducción
	ALT o AST $> 5 - 7$ X BLV y ≤ 20 X ULN o ALT o AST concurrentes $2.5 - 5$ X BLV y ≤ 20 X ULN y bilirrubina total $> 1.5 - < 2$ x ULN ^{dc}	Suspender la dosis ^e	
	ALT o AST > 7 X BLV OR > 20 ULN lo que primero ocurra o bilirrubina > 3 ULN	Descontinuar permanentemente	
Colitis o diarrea inmuno-mediada	Grado 2	Suspender la dosis ^{ed}	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema de reducción.
	Grado 3 para monoterapia de Imfinzi	Suspender la dosis ^{eb}	
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente	
	Perforación intestinal de CUALQUIER grado	Interrumpir de forma permanente	Consultar a un cirujano de inmediato si se sospecha una perforación intestinal
Hipertiroidismo, Tiroiditis mediado por el sistema inmunitario	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Manejo sintomático
Hipotiroidismo mediado por el sistema inmunitario	Grado 2-4	Sin cambios	Iniciar reemplazo de hormona tiroidea como se indica clínicamente

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

Insuficiencia suprarrenal, Hipofisitis/hipopituitarismo mediado por el sistema inmunitario	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema gradual de retiro y reemplazo hormonal como se indica clínicamente
Diabetes mellitus tipo 1 mediado por el sistema inmunitario	Grado 2-4	Sin cambios	Iniciar tratamiento con insulina como se indica clínicamente
Nefritis inmuno-mediada	Grado 2 con creatinina sérica > 1.5-3 x (ULN o valor inicial)	Suspender la dosis ^{eb}	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de una reducción.
	Grado 3 con creatinina sérica > 3 x valor inicial o > 3-6 x ULN;	Interrumpir de forma permanente	
	Grado 4 con creatinina sérica > 6 x ULN		
Exantema o dermatitis mediada por el sistema inmunitario (incluyendo pénfigo vesiculoso)	Grado 2 por > 1 semana o Grado 3	Suspender la dosis ^{eb}	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema de una reducción.
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente	
Miocarditis inmuno-mediada	Grado 2 - 4	Interrumpir de forma permanente	Iniciar 2 a 4 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema de una reducción. ^f
Miositis/polimiositis /rabdomiólisis inmuno-mediada	Grado 2 o 3	Suspender la dosis ^{eb, b, f}	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema de suspensión gradual
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente	
Reacciones relacionadas con la perfusión	Grado 1 o 2	Interrumpir o reducir la tasa de perfusión	Se puede considerar el uso de medicaciones profilácticas para reacciones antes de las perfusiones posteriores.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 120 mg/2,4 mL

	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	Manejar las reacciones graves relacionadas con la perfusión según el estándar institucional, las guías de práctica clínica apropiadas y / o las guías de la sociedad
Miastenia gravis mediadas por el sistema inmunitario	Grado 2-4	Interrumpir de forma permanente	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema de reducción.
Encefalitis mediada por el sistema inmunitario	Grado 2-4	Interrumpir de forma permanente	Iniciar 1 a 2 mg / kg / día de prednisona o equivalente seguido de una disminución
Síndrome de Guillain-Barré mediada por el sistema inmunitario	Grado 2-4	Interrumpir de forma permanente	Iniciar 1 a 2 mg / kg / día de prednisona o equivalente seguido de una disminución
Otras reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario ^{fg}	Grado 2 o 3	Suspender la administración ^{eb}	Iniciar con 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguido de una reducción.
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente.	

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

^b ~~Tras la mejoría a Grado ≤ 1, se debe iniciar el esquema gradual de retiro de corticosteroides y continuar durante al menos 1 mes. Considerar aumentar la dosis de corticosteroides y/o usar otros inmunosupresores sistémicos si hay empeoramiento o no hay mejoría.~~

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

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

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

^e El tratamiento con durvalumab se puede reanudar una vez que se haya resuelto el evento.

^f ~~Si no se presenta mejoría en un plazo de 2 a 3 días a pesar del uso de corticosteroides, iniciar inmediatamente terapia inmunosupresora adicional. Tras la resolución (Grado 0), se debe iniciar el esquema gradual de retiro de corticosteroides y continuar durante al menos 1 mes.~~

^{ef} Discontinuar de manera permanente el IMFINZI si la reacción adversa no se mejora a un nivel ≤ Grado 1 dentro de 30 días o si existen signos de insuficiencia respiratoria; y, además de estos signos, para la miastenia gravis, si hay signos de insuficiencia autonómica.

^{fg} Incluye trombocitopenia inmunitaria, pancreatitis, artritis inmunomediada y uveítis.

~~En caso de sospecha de reacciones adversas inmuno-mediadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir etiologías alternativas.~~

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

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

Poblaciones especiales de pacientes

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

Pacientes pediátricos y adolescentes

La seguridad y efectividad de IMFINZI no se han establecido en niños y adolescentes menores de 18 años.

Adultos mayores (≥ 65 años)

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Método de administración

Para administración por vía intravenosa.

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

~~La sección 6.6 contiene las instrucciones de dilución del medicamento antes de su administración.~~

IMFINZI en combinación con quimioterapia.

Para CPNM resecable, ES-SCLC y CVB, cuando IMFINZI se administra en combinación con quimioterapia, administre IMFINZI antes de la quimioterapia el mismo día.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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

4.4. Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

Consultar la sección 4.2, Tabla 2 para conocer las modificaciones de tratamiento recomendadas. ~~y el manejo de las reacciones adversas inmuno-mediadas.~~

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

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe recoger con claridad la marca y número de lote del producto administrado.

Neumonitis inmuno-mediada

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

Neumonitis y neumonitis por radiación

La neumonitis por radiación es una condición que se observa con frecuencia en pacientes tratados con radioterapia al pulmón y la presentación clínica de neumonitis y neumonitis por radiación es muy similar. En el estudio PACIFIC, en pacientes que habían completado el tratamiento con quimiorradiación concurrente entre 1 y 42 días antes del inicio del ensayo, se presentó neumonitis, y neumonitis por radiación, en pacientes tratados con IMFINZI. Se desarrolló neumonitis o neumonitis por radiación en 161 (33.9%) pacientes en el grupo tratado con IMFINZI y 58 (24.8%) en el grupo con placebo; incluyendo Grado 3 en 16 pacientes (3.4%) con IMFINZI frente a 7 (3.0%) pacientes con placebo y Grado 5 en 5 (1.1%) pacientes con IMFINZI frente a 4 (1.7%) pacientes con placebo. La mediana del tiempo hasta la aparición en el grupo tratado con IMFINZI fue de 55 días (rango: 1-406 días) frente a 55 días (rango: 1-255 días) en el grupo con placebo.

Hepatitis inmuno-mediada

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

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

Colitis inmuno-mediada

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

Endocrinopatías inmuno-mediadas

Hipotiroidismo/hipertiroidismo/tiroiditis mediado por el sistema inmunitario

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

Insuficiencia suprarrenal mediada por el sistema inmunitario

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

Diabetes mellitus tipo 1 mediada por el sistema inmunitario

Se presentó diabetes mellitus tipo 1 inmuno-mediada que se puede presentar con cetoacidosis diabética en pacientes tratados con IMFINZI (véase la sección 4.8). Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de diabetes mellitus tipo 1. Se debe manejar a los

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

pacientes con diabetes mellitus tipo 1 sintomático como se recomienda en la sección 4.2. El tratamiento con insulina se puede iniciar según esté clínicamente indicado para los grados 2 a 4.

Hipofisitis/Hipopituitarismo mediado por el sistema inmunitario

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

Nefritis inmuno-mediada

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

Exantema mediado por el sistema inmunitario

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

Miocarditis mediada por el sistema inmunitario

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

Otras reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario

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

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

Reacciones relacionadas con la perfusión

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

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Durvalumab es una inmunoglobulina y las principales rutas de eliminación del durvalumab son el catabolismo proteínico a través del sistema retículo endotelial o una eliminación mediada al objetivo, por lo tanto, no se han conducido estudios farmacocinéticos (PK) formales de interacción medicamentosa con durvalumab debido a que no resulta esperable que haya interacciones medicamentosas metabólicas. La interacción PK medicamentosa entre durvalumab y la quimioterapia se evaluó en el estudio CASPIAN y no se identificó ninguna interacción PK medicamentosa clínicamente importante.

4.6. Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

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

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

placentaria. No se recomienda el uso de durvalumab durante el embarazo o en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la administración de la última dosis.

Lactancia materna

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

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria

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

4.8. Efectos no deseados

Resumen general de reacciones adversas al medicamento

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

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

Lista tabulada de reacciones adversas

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

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

medicamento en frecuencia decreciente. En cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas al medicamento en orden de gravedad decreciente.

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

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

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa medicamentosa	Frecuencia de cualquier Grado		Frecuencia de Grado 3 o 4	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos/Tos Productiva	Muy frecuente	646 (21,5%)	Poco frecuente	11 (0,4%)
	Neumonitis ^a	Frecuente	114 (3,8%)	Poco frecuente	26 (0,9%)
	Disfonía	Frecuente	93 (3,1%)	Poco frecuente	2 (<0,1%)
	Enfermedad pulmonar intersticial	Poco frecuente	18 (0,6%)	Poco frecuente	4 (0,1%)
Trastornos hepatobiliares	Aumento de la aspartato aminotransferasa o alanino aminotransferasa ^{a,b}	Frecuente	244 (8,1%)	Frecuente	69 (2,3%)
	Hepatitis ^{a,c}	Poco frecuente	25 (0,8%)	Poco frecuente	12 (0,4%)
Trastornos Gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente	491 (16,3%)	Poco frecuente	19 (0,6%)
	Dolor abdominal ^d	Muy frecuente	383 (12,7%)	Frecuente	53 (1,8%)
	Colitis ^e	Poco frecuente	28 (0,9%)	Poco frecuente	10 (0,3%)
	Pancreatitis ^f	Poco frecuente	6 (0,23%)	Poco frecuente	5 (0,17%)
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo ^g	Muy frecuente	305 (10,1%)	Poco frecuente	5 (0,2%)
	Hipertiroidismo ^h	Frecuente	137 (4,6%)		0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 120 mg/2,4 mL

	Tiroiditis ⁱ	Poco frecuente	23 (0,8%)	Rara	2 (<0,1)
	Insuficiencia suprarrenal	Poco frecuente	18 (0,6%)	Rara	3 (<0,1%)
	Diabetes mellitus tipo 1	Raro	1 (<0,1%)	Raro	1 (< 0,1%)
	Hipofisitis/Hipopituitarismo	Raro	2 (< 0,1%)	Raro	2 (< 0,1%)
	Diabetes insípida	Raro	1 (<0,1%)	Raro	1 (< 0,1%)
Trastornos oculares	Uveítis	Raro	1 (<0,1%)		0
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la creatinina en sangre	Frecuente	105 (3,5%)	Rara	3 (<0,1%)
	Disuria	Frecuente	31 (1,6%)		0
	Nefritis ^j	Poco frecuente	9 (0,3%)	Raro	2 (< 0,1%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash ^k	Muy frecuente	480 (16,0%)	Poco frecuente	18 (0,6%)
	Prurito ^l	Muy frecuente	325 (10,8%)	Raro	1 (<0,1%)
	Dermatitis	Poco frecuente	22 (0,7%)	Raro	2 (<0,1%)
	Sudoración nocturna	Frecuente	47 (1,6%)	Raro	1 (<0,1%)
	Pénfigo vesiculoso ^m	Rara	3 (<0,1%)		0
Trastornos cardíacos	Miocarditis	Raro	1 (<0,1%)	Raro	1 (<0,1%)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia	Muy frecuente	414 (13,8%)	Poco frecuente	10 (0,3%)
	Edema periférico ⁿ	Frecuente	291 (9,7%)	Poco frecuente	9 (0,3%)
Infecciones e infestaciones	Infecciones en el tracto respiratorio superior ^o	Muy frecuente	407 (13,5%)	Poco frecuente	6 (0,2%)
	Neumonía ^{a, p}	Frecuente	269 (8,9%)	Frecuente	106 (3,5%)
	Candidiasis oral	Frecuente	64 (2,1%)		0

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

	Infecciones dentales y de tejidos blandos ^a	Frecuente	50 (1,7%)	Rara	1 (<0,1%)
	Influenza	Frecuente	47 (1,6%)	Rara	1 (<0,1%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia	Frecuente	178 (5,9%)	Rara	2 (<0,1%)
	Miositis ^r	Poco frecuente	6 (0,2%)	Raro	1 (<0,1%)
	Polimiositis ^r	Sin determinar ^{ef}		Sin determinar ^{ef}	
	Artritis inmuno mediada	Sin determinar ^t		Sin determinar ^t	
Trastornos del sistema nervioso	Miastenia gravis	Sin determinar st		Sin determinar st	
	Encefalitis	Sin determinar ^{tu}		Sin determinar ^{tu}	
	Síndrome Guillain-Barré	Sin determinar ^t		Sin determinar ^t	
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Trombocitopenia inmunitaria ^a	Rara	2 (<0,1%)	Rara	1 (<0,1%)
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la perfusión ^{vu}	Frecuente	49 (1,6%)	Poco frecuente	5 (0,2%)

^a Incluye un desenlace fatal.

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

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

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

^e Incluye colitis, enteritis, enterocolitis y proctitis.

^f Incluye pancreatitis y pancreatitis aguda.

^g Incluye hipotiroidismo autoinmunitario e hipotiroidismo.

^h Incluye hipertiroidismo y enfermedad de Basedow.

ⁱ Incluye tiroiditis autoinmunitaria, tiroiditis y tiroiditis subaguda.

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

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

^l Incluye prurito generalizado y prurito.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 120 mg/2,4 mL

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

ⁿ Incluye edema periférico e hinchazón periférica.

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

^p Incluye infección pulmonar, neumonía por pneumocystis jirovecii, neumonía, neumonía por cándida, neumonía por legionella, neumonía adenoviral, neumonía bacteriana, neumonía citomegaloviral, neumonía por hemophilus, neumonía neumocócica y neumonía estreptocócica.

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

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

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

^t La frecuencia reportada a partir de los estudios clínicos patrocinados por AstraZeneca fuera del conjunto de datos agrupados es rara. ~~sin eventos de Grado 2.~~

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos a continuación reflejan la información para las reacciones adversas importantes con IMFINZI como monoterapia en el conjunto de datos de seguridad agrupados en todos los tipos de tumor (n=3006).

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

Neumonitis mediada por el sistema inmunitario

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

En el Estudio PACIFIC, en pacientes con CPNM localmente avanzado, no resecable (n = 475 en el grupo con IMFINZI y n = 234 en el grupo con placebo) que habían completado el tratamiento con quimiorradioterapia concurrente dentro de 1 a 42 días antes del inicio del estudio, se observó neumonitis mediada por el sistema inmunitario en 47 pacientes (9,9 %) del grupo tratado con IMFINZI y 14 pacientes (6,0 %) en el grupo con placebo, incluyendo eventos Grado 3 en 9 pacientes (1,9 %) que recibían IMFINZI comparado con 6 pacientes (2,6 %) que recibían placebo y Grado 5 en 4 pacientes (0,8 %) que recibían IMFINZI comparado con 3 pacientes (1,3 %) que recibían placebo. La mediana del tiempo hasta la aparición en el grupo tratado con IMFINZI fue 46 días (rango: 2-342 días) comparado con 57 días (rango 26-253 días) en el grupo con placebo. En el grupo tratado con IMFINZI, 30 pacientes recibieron tratamiento con corticoesteroides en dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día) y 2 pacientes recibieron también infliximab. En el grupo tratado con placebo, 12 pacientes recibieron tratamiento con corticoesteroides en dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día) y 1 paciente recibió también ciclofosfamida y tacrolimus. Se

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

observó resolución en 29 pacientes del grupo tratado con IMFINZI comparado con 6 en el grupo con placebo.

Hepatitis mediada por el sistema inmunitario

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

Colitis mediada por el sistema inmunitario

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

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

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

Hipertiroidismo mediado por el sistema inmunitario

En pacientes que reciben monoterapia con IMFINZI se observó hipertiroidismo mediado por el sistema inmunitario en 50 pacientes (1,7 %), sin que se presentaran casos Grado 3 ni 4. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 43 días (rango: 1-253 días). Cuarenta y seis de los 50 pacientes

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

recibieron terapia médica (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador del canal de calcio o betabloqueador), 11 pacientes recibieron corticoesteroides sistémicos y 4 de los 11 pacientes recibieron tratamiento con corticoesteroides sistémicos en dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Un (1) paciente discontinuó el IMFINZI debido al hipertiroidismo mediado por el sistema inmunitario. Hubo resolución en 39 pacientes.

Tiroiditis mediada por el sistema inmunitario

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

Insuficiencia suprarrenal mediada por el sistema inmunitario

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

Diabetes mellitus tipo 1 mediada por el sistema inmunitario

En pacientes que recibieron monoterapia con IMFINZI se observó diabetes mellitus tipo 1 mediada por el sistema inmunitario Grado 3 en 1 paciente (<0.1%), el tiempo de inicio fue de 43 días. Este paciente necesitó terapia con insulina a largo plazo e IMFINZI se suspendió permanentemente debido a la diabetes mellitus tipo 1 mediada por el sistema inmunitario.

Hipofisitis/hipopituitarismo mediado por el sistema inmunitario

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

Nefritis mediada por el sistema inmunitario

En pacientes que reciben monoterapia con IMFINZI se observó nefritis mediada por el sistema inmunitario en 14 pacientes (0,5 %), incluyendo casos Grado 3 en 2 pacientes (< 0,1 %). La mediana

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

del tiempo hasta la aparición fue de 71 días (rango: 4-393 días). Nueve pacientes recibieron tratamiento con corticoesteroides en dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día) y 1 paciente recibió también micofenolato. IMFINZI se discontinuó en 5 pacientes. Hubo resolución en 8 pacientes.

Exantema mediado por el sistema inmunitario

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

Reacciones relacionadas con la perfusión

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

Informe de efectos secundarios

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

4.9. Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

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

unirse a sus receptores, PD-L1 reduce la actividad citotóxica, la proliferación y la producción de citocinas de los linfocitos T citotóxicos.

Durvalumab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1 kappa (IgG1κ) de alta afinidad, completamente humano, que bloquea selectivamente la interacción de PD-L1 con PD-1 y CD80 (B7.1) mientras deja intacta la interacción PD-1/PD-L2. Durvalumab no induce citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC). El bloqueo selectivo de las interacciones PD-L1/PD-1 y PD-L1/CD80 mejora las respuestas inmunes antitumorales. Estas respuestas antitumorales pueden dar como resultado la eliminación del tumor.

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

Eficacia y seguridad clínica

Se evaluaron dosis de Durvalumab de 10 mg / kg cada 2 semanas o 1500 mg cada 4 semanas en estudios clínicos de CPNM y CPM-EE. Según el modelo y la simulación de la exposición, las relaciones entre exposición y seguridad y las comparaciones de los datos de exposición y eficacia, no se prevén diferencias clínicamente significativas en la eficacia y seguridad entre las dosis de Durvalumab de 10 mg / kg cada 2 semanas o 1500 mg cada 4 semanas.

Estudio PACIFIC – CPNM localmente avanzado

La eficacia de IMFINZI se evaluó en el estudio PACIFIC, un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico en 713 pacientes con CPNM irresecable localmente avanzado e histológicamente o citológicamente confirmado. Los pacientes habían completado al menos dos ciclos de radioquimioterapia basada en platino entre 1 y 42 días previo al inicio del estudio y tenían un estado funcional ECOG de 0 o 1. Noventa y dos por ciento de los pacientes habían recibido una dosis total de 54 a 66 Gy de radiación. El estudio excluyó pacientes con progresión de la enfermedad después de la terapia de quimiorradiación concurrente, pacientes con enfermedad autoinmune activa o documentada hasta 2 años antes del inicio del estudio; antecedente de inmunodeficiencia; antecedentes de reacciones adversas inmunomediadas graves; afecciones médicas que requirieron inmunosupresión sistémica, excepto la dosis fisiológica de corticosteroides sistémicos; tuberculosis activa, infección por el virus de la hepatitis B o C o por VIH o pacientes que recibieron vacunas vivas atenuadas 30 días antes o después del inicio de IMFINZI. Los pacientes se aleatorizaron 2:1 para recibir 10 mg/kg de IMFINZI (n= 476) o 10 mg/kg de placebo (n= 237) por perfusión intravenosa cada 2 semanas por hasta 12 meses o hasta toxicidad inaceptable o progresión confirmada de la enfermedad. La aleatorización se estratificó por sexo, edad (< 65 años vs. ≥ 65 años) y tabaquismo (fumador vs. no fumador). A los pacientes con control de la enfermedad a los 12 meses se les dio la opción de un nuevo tratamiento hasta la progresión de la enfermedad. La evaluación tumoral se realizó cada 8 semanas durante los primeros 12 meses y posteriormente cada 12 semanas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 120 mg/2,4 mL

Las características demográficas y de la enfermedad basal fueron bien balanceadas entre las ramas del estudio. Las características demográficas iniciales de la población general del estudio fueron las siguientes: hombres (70%), edad ≥ 65 años (45%), caucásicos (69%), asiáticos (27%), otros (4%), fumadores activos (16%), ex-fumador (75%) y nunca fumador (9%), ECOG PS 0 (49%), ECOG PS 1 (51%). Las características de la enfermedad fueron las siguientes: Estadio IIIA (53%), Estadio IIIB (45%), subgrupos histológicos escamoso (46%), no escamoso (54%), expresión de PD-L1 en TC $\geq 25\%$ (22%), expresión PD-L1 en TC $< 25\%$ (41%). (El estado de PD-L1 fue analizado retrospectivamente en 451 pacientes con muestras disponibles tomadas antes o simultáneamente a la terapia de quimiorradiación).

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

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

~~En el análisis de seguimiento a 5 años, con una mediana de seguimiento de 34,2 meses, IMFINZI siguió demostrando una mejora de la OS y la PFS en comparación con el placebo. Los resultados de OS y PFS del análisis primario y del análisis de seguimiento se resumen en la Tabla 5.~~

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

Tabla 5. Resultados de eficacia del estudio PACIFIC^a

	Análisis primario ^a		Análisis de seguimiento a 5 años ^b	
	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
OS				
Número de fallecimientos (%)	183 (38,4%)	116 (48,9%)	264 (55,5%)	155 (65,4%)

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

Mediana (meses) (IC del 95%)	NR (34,7, NR)	28,7 (22,9, NR)	47,5 (38,1, 52,9)	29,1 (22,1, 35,1)
HR (IC del 95%)	0,68 (0,53; 0,87)		0,72 (0,59; 0,89)	
Valor p-bilateral	0,00251			
OS a los 24 meses (%) (IC del 95%)	66,3% (61,7%, 70,4%)	55,6% (48,9%, 61,3%)	66,3% (61,8%, 70,4%)	55,3% (48,6%, 61,4%)
valor-p	0,005			
OS a los 48 meses (%) (IC del 95%)	NA	NA	49,7% (45,0%, 54,2%)	36,3% (30,1%, 42,6%)
OS a los 60 meses (%) (IC del 95%)	NA	NA	42,9% (38,2%, 47,4%)	33,4% (27,3%, 39,6%)
PFS				
Número de acontecimientos (%)	214 (45,0%)	157 (66,2%)	268 (56,3%)	175 (73,8%)
Mediana de PFS (meses) (IC del 95%)	16,8 (13,0, 18,1)	5,6 (4,6, 7,8)	16,9 (13,0; 23,9)	5,6 (4,8, 7,7)
HR (IC del 95%)	0,52 (0,42; 0,65)		0,55 (0,45; 0,68)	
valor de p	p <0,0001			
PFS a los 12 meses (%) (IC del 95%)	55,9% (51,0%, 60,4%)	35,3% (29,0%, 41,7%)	55,7% (51,0%, 60,2%)	34,5% (28,3%, 40,8%)
PFS a los 18 meses (%) (IC del 95%)	44,2% (37,7%, 50,5%)	27,0% (19,9%, 34,5%)	49,1% (44,2%, 53,8%)	27,5% (21,6%, 33,6%)
PFS a los 48 meses (%) (IC del 95%)			35,0% (29,0%, 40,1%)	19,9% (14,4%, 26,1%)
PFS a los 60 meses (%) (IC del 95%)			33,1% (28,0%, 38,2%)	19,0% (13,6%, 25,2%)
PFS2 °				
Número de acontecimientos (%)	217 (45,6%)	144 (60,8%)	NA	NA
Mediana de PFS2 (meses) (IC del 95%)	28,3 (25,1, 34,7)	17,1 (14,5, 20,7)	NA	NA
HR (IC del 95%)	0,58 (0,46, 0,73)		NA	
valor de p	p <0,0001		NA	
TTDM ^d				
Número de acontecimientos (%)	182 (38,2%)	126 (53,2%)	NA	NA
Mediana de TTDM (meses) (IC del 95%)	28,3 (24,0, 34,9)	16,2 (12,5, 21,1)	NA	NA
HR (IC del 95%)	0,53 (0,41, 0,68)		NA	
valor de p	p < 0,0001		NA	
TFST ^e				
Número de acontecimientos (%)	267 (56,1%)	169 (71,3%)	No informado	No informado
Mediana de TFST (meses)	21,0	10,4	NA	NA

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 120 mg/2,4 mL

(IC del 95%)	(16,6, 25,5)	(8,3, 12,5)		
HR (IC del 95%)	0,58 (0,47, 0,72)		NA	
valor de p	p < 0,0001		NA	
ORR ^f n (%)	133 (30,0%)	38 (17,8%)	NA	NA
(IC del 95%)	(25,79%, 34,53%)	(12,95%, 23,65%)		
valor de p	p < 0,001		NA	
Respuesta completa n (%)	8 (1,8%)	1 (0,5%)	NA	NA
Respuesta parcial n (%)	125 (28,2%)	37 (17,4%)	NA	NA
Mediana de DoR (meses)	NR	18,4	NA	NA
(IC del 95%)	(27,4, NR)	(6,7, 24,5)		

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

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

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

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

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

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

NR: No Alcanzado

Las curvas de Kaplan-Meier para la OS y la PFS de análisis de seguimiento a 5 años se presentan en las figuras 1 y 2.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de la OS (DCO 11 Ene 2021)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 120 mg/2,4 mL

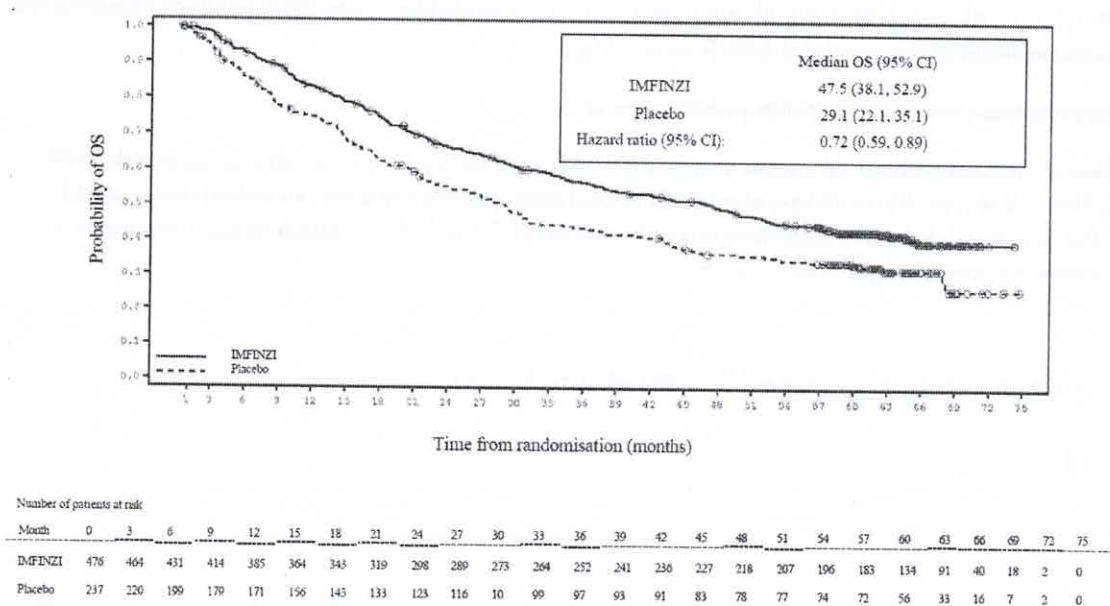
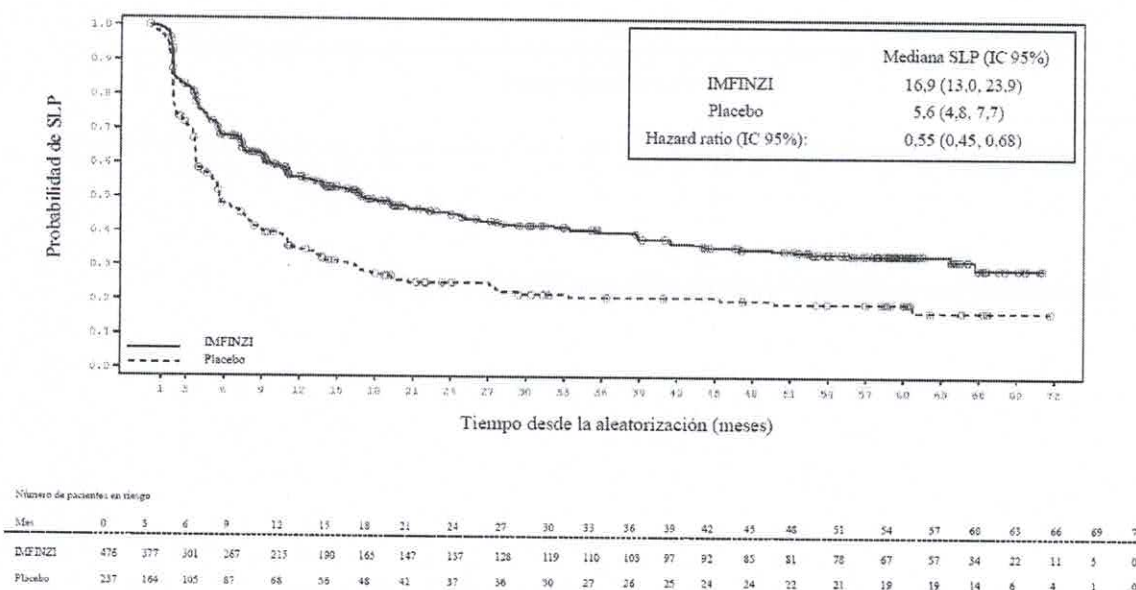


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de la PFS (DCO 11 Jan 2021)



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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

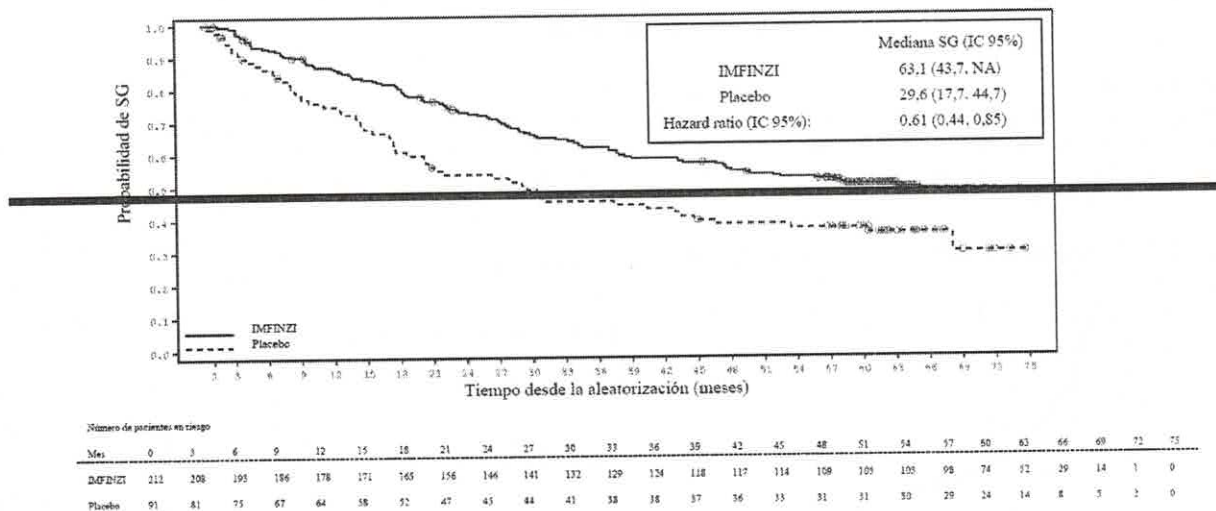
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 120 mg/2,4 mL

consistente con el observado en el análisis primario. ~~incluido raza, edad, género, historia de tabaquismo, estado mutacional del EGFR e histología.~~

~~Análisis post hoc de subgrupo por expresión de PD-L1~~

~~Se realizó un análisis adicional de subgrupos para evaluar la eficacia por expresión tumoral de PD-L1 ($\geq 25\%$, $1-24\%$, $\geq 1\%$, $<1\%$) y para aquellos pacientes para los que no se pudo determinar el estado PD-L1 (PD-L1 desconocido). Los resultados de PFS y OS del análisis de seguimiento a 5 años se resumen en las Figuras 3, 4, 5 y 6.~~

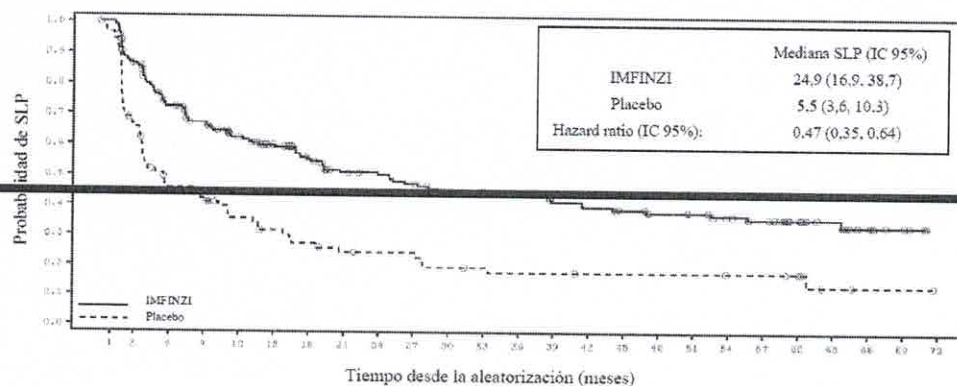
~~Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de OS para PD-L1 CT $\geq 1\%$~~



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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

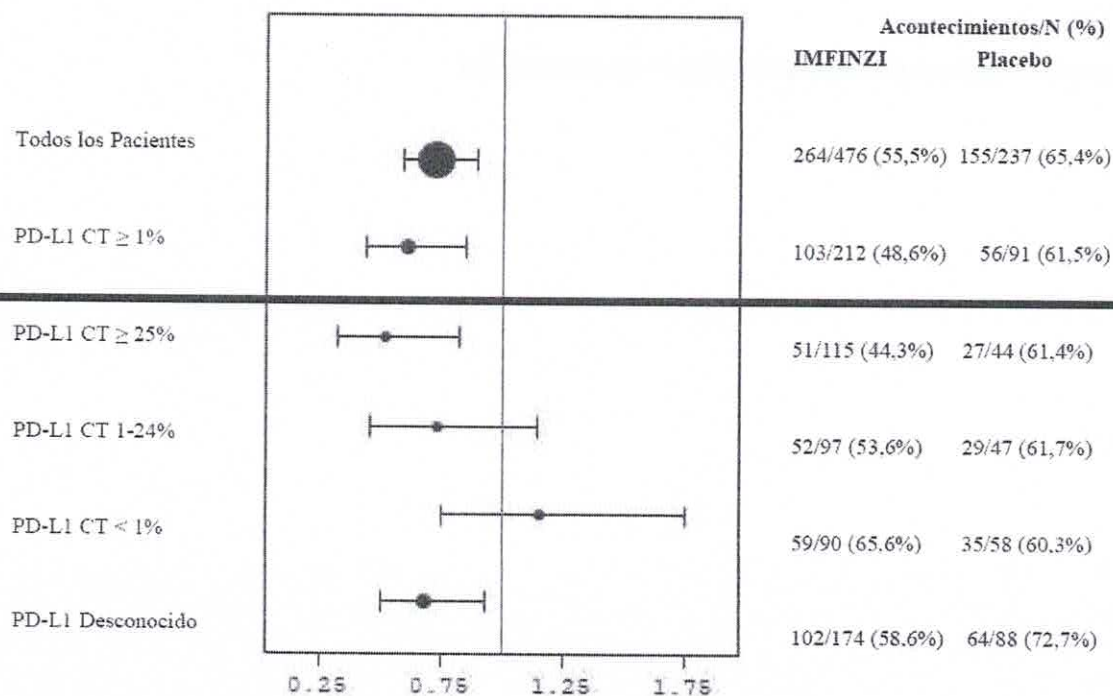
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 120 mg/2,4 mL



Número de pacientes en riesgo

Mes	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
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	3	1	1	0

Figura 5. Diagrama de Forest de OS por expresión de PD-L1



REF.: MT2150817/23

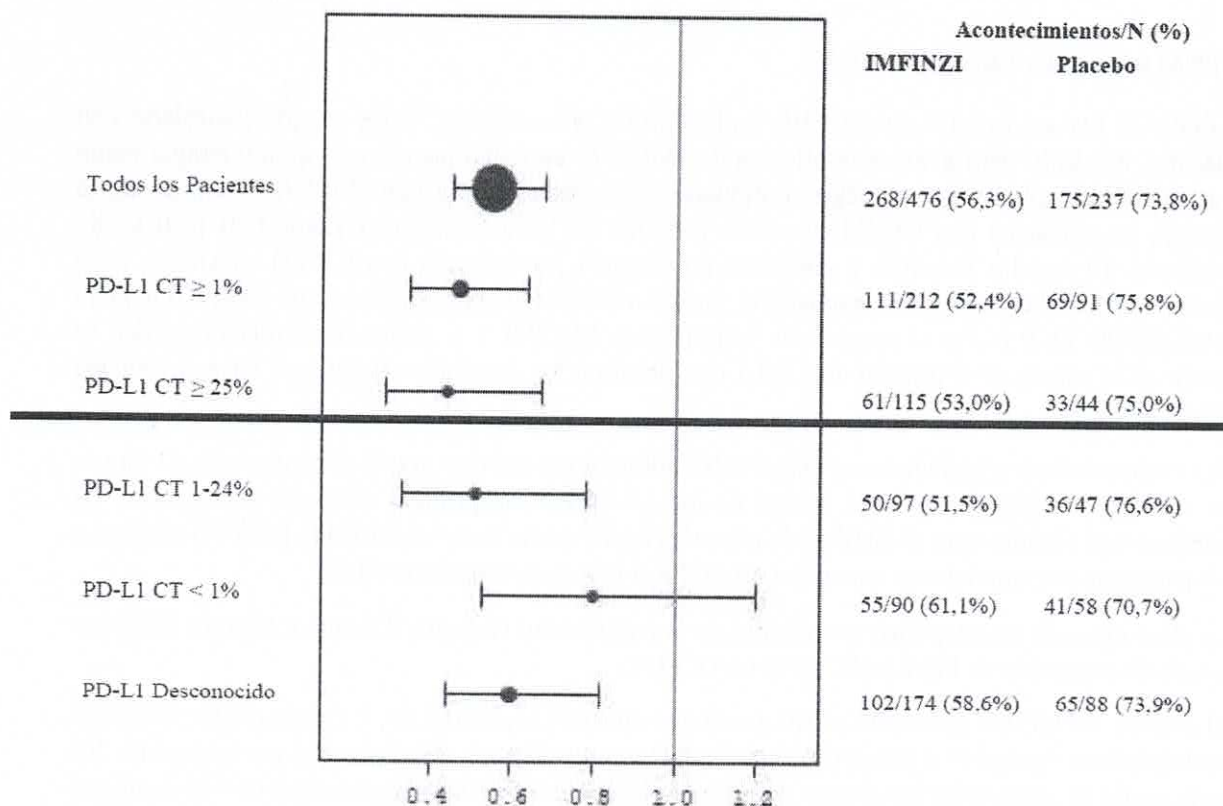
REG.: ISP N° B-2839/25

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

~~Figura 6. Diagrama de Forest de PES por expresión PD-L1~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 120 mg/2,4 mL



En general, el perfil de seguridad de durvalumab en el subgrupo PD-L1 CT $\geq 1\%$ fue consistente con el de la población por intención de tratar, al igual que el subgrupo PD-L1 CT $< 1\%$.

Resultados comunicados por el paciente

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

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

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

CPNM resecable - Estudio AEGEAN

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

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

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

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

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

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

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

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

Los criterios de valoración principales del estudio fueron la respuesta patológica completa (pCR) mediante una revisión patológica central ciega y la supervivencia libre de eventos (EFS) mediante una evaluación de revisión central independiente ciega (BICR). Los criterios de valoración secundarios clave fueron la respuesta patológica mayor (MPR) mediante una revisión patológica central ciega, la DFS mediante BICR y OS. Otros objetivos secundarios de eficacia

incluidos fueron EFS (conjunto de análisis PD-L1-TC $\geq 1\%$), pCR (conjunto de análisis PD-L1-TC $\geq 1\%$) y resultados informados por el paciente (PRO).

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

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

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

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

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

El estudio demostró una mejora estadística y clínicamente significativa en la EFS [HR = 0,68 (IC del 95 %: 0,53; 0,88), $p = 0,003902$] del grupo de IMFINZI en comparación con el grupo de placebo. El estudio también demostró una mejora estadísticamente significativa y significativa en la pCR [diferencia en proporciones, 12,96 % (IC del 95 %: 8,67, 17,57)] del grupo de IMFINZI en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 120 mg/2,4 mL

comparación con el grupo de placebo. Los datos de supervivencia general (OS) no estaban completos en el momento del análisis de la SSC. Consulte la Tabla 7 y la Figura 7.

Tabla 7: Resultados de Eficacia para el Estudio AEGEAN (mITT)

	IMFINZI + quimioterapia (N=366)	Placebo + quimioterapia (N = 374)
EFS ^a		
Número de eventos, n (%)	98 (26,8)	138 (36,9)
Mediana EFS (95% CI) (meses)	NR (31,9, NR)	25,9 (18,9, NR)
EFS a 12 meses, % (95% CI)	73,4 (67,9, 78,1)	64,5 (58,8, 69,6)
EFS a 24 meses, % (95% CI)	63,3 (56,1, 69,6)	52,4 (45,4, 59,0)
Cociente de riesgo (95% CI)	0,68 (0,53, 0,88)	
2-caras p-valor ^d	0,003902	
pCR ^{a,b,d}		
Número de pacientes con respuesta	63	16
Tasa de respuesta, % (95% CI)	17,21 (13,49, 21,48)	4,28 (2,46, 6,85)
Diferencia en proporciones, % (95% CI)	12,96 (8,67, 17,57)	
MPR ^{a,c,d}		
Número de pacientes con respuesta	122	46
Tasa de respuesta, % (95% CI)	33,33 (28,52, 38,42)	12,30 (9,15, 16,06)
Diferencia en proporciones, % (95% CI)	21,03 (15,14, 26,93)	

^a Los resultados se basan en el análisis intermedio planificado de EFS y el análisis final de pCR/MPR (DCO: 10 de noviembre de 2022) que se produjo 46,3 meses después del inicio del estudio.

^b Según un análisis intermedio de pCR preespecificado (DCO: 14 de enero de 2022) en n = 402, la tasa de pCR fue estadísticamente significativa (p = 0,000036) en comparación con un nivel de significancia del 0,0082 %.

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

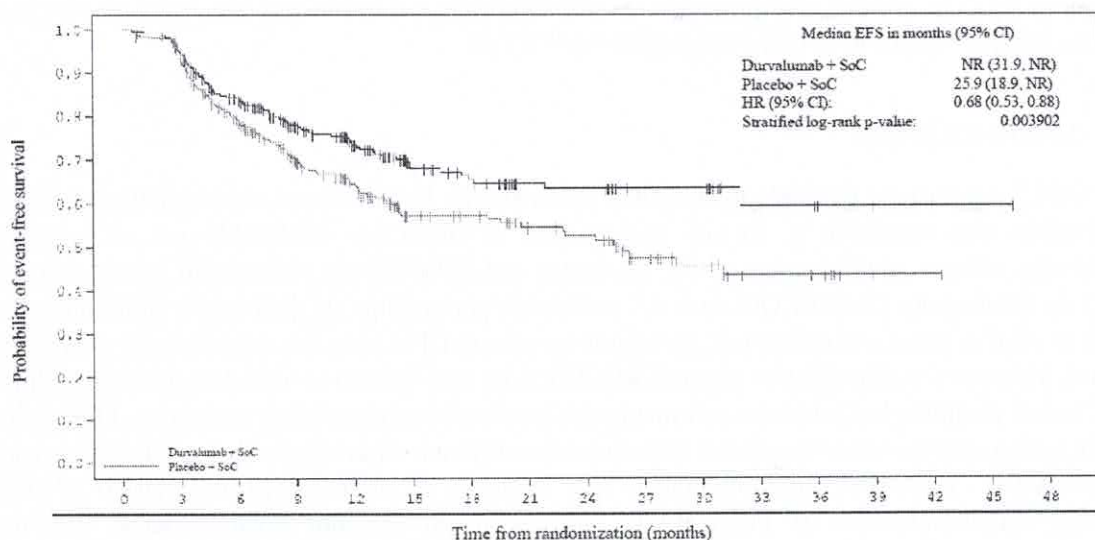
^d El valor-p bilateral para pCR y MPR se calculó basado en una prueba CMH estratificada. El valor-p bilateral para EFS se calculó basándose en una prueba de rango logarítmico estratificada. Los factores de estratificación incluyen PD-L1 y el estadio de la enfermedad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 120 mg/2,4 mL

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

Figure 7: Kaplan-Meier Curve of EFS



Number of patients at risk

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

Análisis de subgrupos

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

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

Resultados informados por el paciente (PRO)

Los síntomas, la función y la calidad de vida relacionada con la salud (HROoL) informados por los pacientes se recopilaron mediante el EORTC QLQ-C30, el EORTC QLQ-LC13 complementario y el PGIS exploratorio, EQ-5D-5L y PRO-CTCAE. Estos cuestionarios se administraron antes de la discusión sobre la progresión de la enfermedad y la dosificación y se recopilaron los meses 1, 2, 3 y 6 después de la última dosis. Las tasas de cumplimiento general fueron altas al inicio del tratamiento neoadyuvante (> 90%) en el grupo de IMFINZI en combinación con quimioterapia y en el grupo de placebo en combinación con quimioterapia.

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

CPM - Estudio CASPIAN

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

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

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 para recibir:

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

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

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

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

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

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 120 mg/2,4 mL

Al análisis primario el estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente importante en la OS con IMFINZI + quimioterapia (Grupo 2) comparado con quimioterapia sola (Grupo 3) [HR=0,73 (CI del 95%: 0,591; 0,909), $p = 0,0047$]. IMFINZI + quimioterapia demostró una mejoría en la PFS comparado con la quimioterapia sola [HR=0,78 (CI del 95%: 0,645; 0,936) valor p nominal=0,0078]. Véase la Tabla 6 y las Figuras 7 y 8.

En el análisis de seguimiento a largo plazo, con una mediana de seguimiento de 39,3 meses, IMFINZI + etopósido + platino (grupo 2) frente a etopósido + platino (grupo 3) continuaron demostrando una mejora sostenida en la OS. Los resultados se presentan en la Tabla 8, Figura 8 y Figura 9.

Tabla 8. Resultados de eficacia para el estudio CASPIAN

	Análisis Primario ^a		Análisis de seguimiento a largo plazo ^b	
	Grupo 2: IMFINZI + etopósido y ya sea carboplatino o cisplatino (n=268)	Grupo 3: etopósido y ya sea carboplatino o cisplatino (n=269)	Grupo 2: IMFINZI + etopósido y ya sea carboplatino o cisplatino (n=268)	Grupo 3: etopósido y ya sea carboplatino o cisplatino (n=269)
OS				
Número de fallecimientos (%)	155 (57,8)	181 (67,3)	221 (82,5)	248 (92,2)
Mediana de la OS (meses)	13,0	10,3	12,9	10,5
(CI del 95%)	(11,5; 14,8)	(9,3; 11,2)	(11,3; 14,7)	(9,3; 11,2)
HR (CI del 95%) ^c	0,73 (0,591; 0,909)		0,71 (0,595; 0,858)	

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

valor p ^d	0,0047			
OS a los 12 meses (%) (CI del 95%)	53,7 (47,4; 59,5)	39,8 (33,7; 45,8)	52,8 (46,6, 58,5)	39,3 (33,4, 45,1)
OS a los 18 meses (%) (CI del 95%)	33,9 (26,9; 41,0)	24,7 (18,4; 31,6)	32,0 (26,5, 37,7)	24,8 (19,7, 30,1)
OS a los 24 meses (CI del 95%)	NA	NA	22,9 (18,1, 28,2)	13,9 (10,1, 18,4)
OS a los 36 meses (CI del 95%)	NA	NA	17,6 (13,3, 22,4)	5,8 (3,4, 9,1)
PFS				
Número de eventos (%)	226 (84,3)	233 (86,6)	NA	NA
Mediana de la PFS (meses) (CI del 95%)	5,1 (4,7; 6,2)	5,4 (4,8; 6,2)	NA	NA
HR (CI del 95%) ^d	0,78 (0,645; 0,936)		NA	
valor p ^e	0,0078		NA	NA
PFS a los 6 meses (%) (CI del 95%)	45,4 (39,3; 51,3)	45,6 (39,3; 51,7)	NA	NA
PFS a los 12 meses (%) (CI del 95%)	17,5 (13,1, 22,5)	4,7 (2,4, 8,0)	NA	NA
ORR n (%) ^f	182 (67,9)	155 (57,6)	NA	NA
Respuesta completa n (%)	6 (2,2)	2 (0,7)	NA	NA
Respuesta parcial n (%)	176 (65,7)	153 (56,9)	NA	NA
Odds ratio (CI del 95%) ^g	1,56 (1,095; 2,218)		NA	
valor p ^e	0,0136		NA	
Mediana de la DoR (meses) (CI del 95%) ^a	5,1 (4,9; 5,3)	5,1 (4,8; 5,3)	NA	NA

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 120 mg/2,4 mL

DoR a los 12 meses (%) ^f	22,7	6,3	NA	NA
-------------------------------------	------	-----	----	----

^a Respuesta objetiva confirmada.

^b Valor p nominal. La PFS se incluyó en el segundo nivel de jerarquía del Procedimiento de Análisis Múltiple (MTP). No se pudo analizar dentro del MTP ya que era necesario que tanto el Grupo 1 como el Grupo 2 logaran significancia estadística antes de pasar a PFS. La ORR no se incluyó en el MTP.

^c Basado en la función de gasto alfa de Lan-DeMets con límites tipo O'Brien Fleming con el número real de eventos observados, los límites para declarar significancia estadística son 0,0178 para un alfa total de 4% (Lan and DeMets 1982).

^d El análisis se llevó a cabo usando la prueba estratificada log-rango, ajustándola para la terapia planificada con platino en el Ciclo 1 (carboplatino o cisplatino), y usando las pruebas de rango para una estrategia de asociación.

^e El análisis se llevó a cabo usando un modelo de regresión logística ajustándolo para la terapia planificada con platino en el Ciclo 1 (carboplatino o cisplatino) con un CI del 95% calculado mediante la probabilidad del perfil.

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

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

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

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

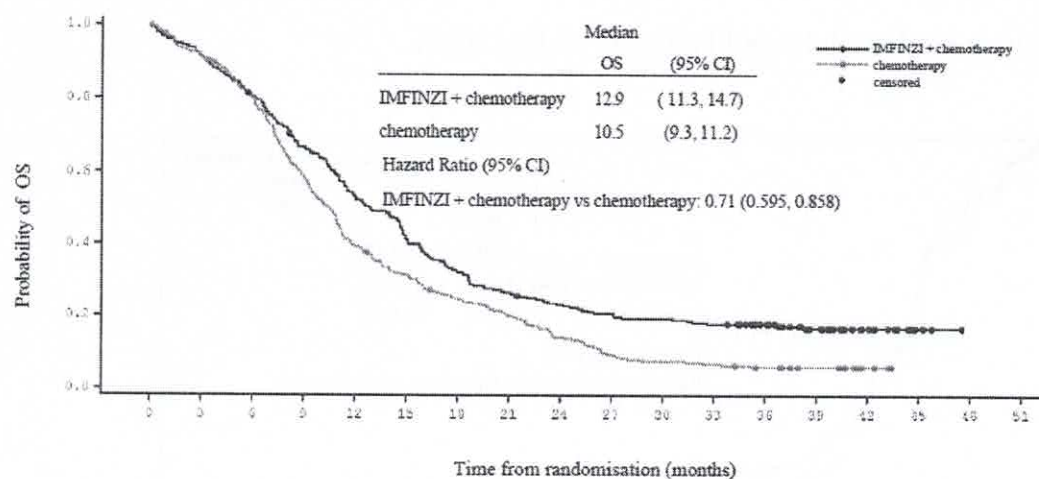
^e Valor-p nominal. PFS se incluyó en la jerarquía del Procedimiento de prueba múltiple (MTP) en el segundo nivel. No se pudo probar dentro del MTP ya que se requería que tanto el Grupo 1 como el Grupo 2 alcanzaran significación estadística antes de pasar a PFS. La ORR no se incluyó en el PPM.

^f Respuesta objetiva confirmada

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

Figura 8. Curva Kaplan-Meier de OS (DCO 22 Marzo 2021)

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

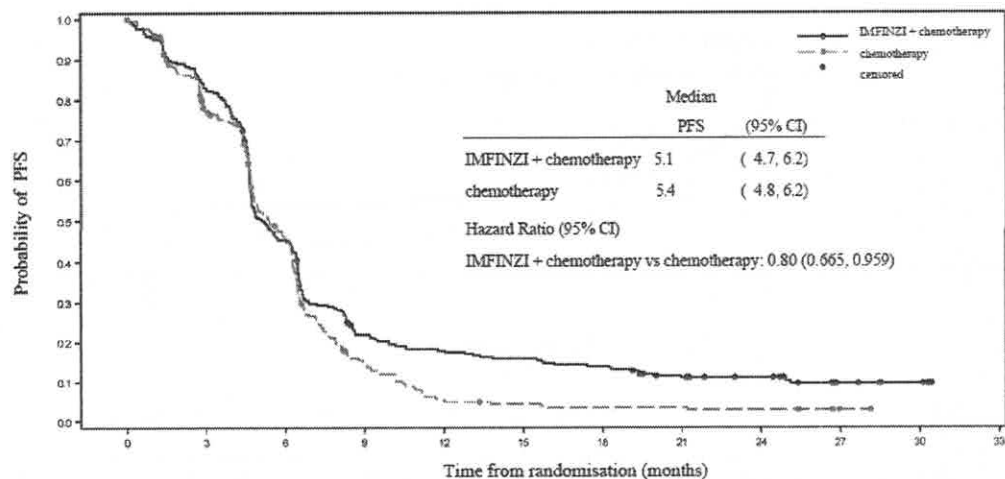


Number of patients at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
IMFINZI + chemotherapy	268	244	214	177	140	109	85	70	60	54	50	6	39	25	13	3	0	0
chemotherapy	269	243	212	156	104	82	64	5	3	24	19	17	13	10	3	0	0	0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 120 mg/2,4 mL

Figura 9. Curva Kaplan-Meier de PFS (DCO 27 Ene 2020)



Number of patients at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
IMFINZI + chemotherapy	268	220	119	55	45	40	35	24	18	8	5	0
chemotherapy	269	194	110	33	12	9	7	7	6	1	0	0

Análisis de subgrupo

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

Resultados informados por el paciente

~~Los síntomas reportados por el paciente, la función y la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) se recopilaron usando el formulario EORTC QLQ-C30 y su módulo para cáncer pulmonar (EORTC QLQ-LC13).~~

Los síntomas, la función y la HRQoL informados por los pacientes se recopilaron utilizando el EORTC QLQ-C30 y su módulo de cáncer de pulmón (EORTC QLQ-LC13). Ambos cuestionarios se administraron hasta la segunda progresión de la enfermedad (PFS2) o la muerte (lo que ocurriera primero). Al inicio del estudio, los síntomas, el funcionamiento o las puntuaciones de HRQoL informados por los pacientes fueron comparables entre los grupos del estudio. El cumplimiento fue

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 120 mg/2,4 mL

del 60 % o más durante 84 semanas en el grupo de IMFINZI + quimioterapia y 20 semanas en el grupo de quimioterapia sola.

~~Ambos cuestionarios se administraron hasta la segunda progresión de la enfermedad (PFS2 o fallecimiento (cualquiera sea que sobrevenga primero). Al inicio (basal), los síntomas reportados por el paciente, el funcionamiento o los puntajes HRQoL fueron comparables entre los grupos del estudio. El cumplimiento fue del 60 % o mayor durante 84 semanas en el grupo con IMFINZI + quimioterapia y 20 semanas en el grupo con quimioterapia solamente.~~

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

IMFINZI + quimioterapia demostró una mejoría en el retardo del tiempo hasta el deterioro en un amplio rango de síntomas reportados por el paciente, funcionamiento y estado general de salud/QoL comparado con la quimioterapia sola (ver las Tablas 9 y 10).

Tabla 9: Retraso en la mediana del tiempo hasta el deterioro del estado general de salud/QoL y funcionamiento (EORTC QLQ-C30) ^a

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

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

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

Tabla 10: Retraso en la mediana del tiempo hasta el deterioro de los síntomas (EORTC QLQ-C30 y QLQ-LC13) ^a

Escala de síntomas	Retardo en el tiempo hasta el deterioro (meses) Grupo 2 (N=261) vs. Grupo 3 (N=260)
Tos	9,3 vs. 7,7 0,78 (0,60; 1,03); p=0,0747
Disnea (QLQ- C30)	9,0 vs. 7,4 0,75 (0,57; 0,99); p=0,0406
Disnea (QLQ- LC13)	6,5 vs. 5,5 0,79 (0,63; 1,01); p=0,0578
Dolor	7,8 vs. 6,7 0,79 (0,62; 1,02); p=0,0718
Dolor torácico	10,6 vs. 7,8 0,76 (0,58; 1,00); p=0,0464
Dolor en el brazo u hombro	9,9 vs. 7,5 0,70 (0,54; 0,92); p=0,0088
Dolor en otras partes del cuerpo	7,8 vs. 6,4 0,72 (0,56; 0,92); p=0,0096
Fatiga	5,5 vs. 4,3 0,82 (0,65; 1,03); p=0,0835
Insomnio	8,6 vs. 7,3 0,75 (0,57; 0,98); p=0,0349
Pérdida del apetito	8,3 vs. 6,6 0,70 (0,54; 0,90); p=0,0054
Estreñimiento	11,1 vs. 7,3 0,65 (0,50; 0,86); p=0,0018
Diarrea	14,6 vs. 7,7 0,59 (0,44; 0,77); p=0,0002
Náuseas/vómitos	8,4 vs. 6,6 0,80 (0,63; 1,03); p=0,0809
Hemoptisis	18,3 vs. 10,5

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

	0,64 (0,47; 0,88); p=0,0049
--	-----------------------------

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

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

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

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

CVB - Estudio TOPAZ-1

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

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

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

Los pacientes fueron aleatorizados 1: 1 para recibir:

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 120 mg/2,4 mL

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

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

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

El estudio demostró una mejoría estadística y clínicamente significativa en la OS y la PFS en un análisis interino ~~provisorio~~ planificado (primario) previamente. ~~basado en una función de gasto alfa de Lan-DeMets con el límite de tipo O'Brien Fleming y el número real de eventos observados (Lan y DeMets 1983).~~ Los resultados para la OS fueron [HR=0,80, (IC 95%: 0,66, 0,97), p=0,021] y en PFS [HR=0,75, (IC 95%: 0,63, 0,89), p=0,001]. La madurez de la OS fue del 61,9% y la madurez para la PFS fue del 83,6%. ~~El límite para declarar significación estadística para la OS fue de 0,03 para un alfa general del 4,9%. Los resultados de este análisis para PFS, ORR y DoR se presentan en la Tabla 11. La PFS también se presenta en la y Figura 10.~~

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

Tabla 11. Resultados de eficacia del estudio TOPAZ-1

	Análisis Primario ^a		Seguimiento de análisis ^b	
	IMFINZI + gemcitabina y cisplatino (n = 341)	Placebo + gemcitabina y cisplatino (n = 344)	IMFINZI + gemcitabina y cisplatino (n = 341)	Placebo + gemcitabina y cisplatino (n = 344)
OS (DCO: 25 Feb 2022)				
Cantidad de muertes (%)	248 (72,7) 198 (58,1)	279 (81,1) 226 (65,7)	248 (72,7)	279 (81,1)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 120 mg/2,4 mL

Mediana de OS (meses) (IC del 95%) ^{ca}	12,9 (11,6, 14,1) 12,8 (11,1, 14)	11,3 (10,1, 12,5) 11,5 (10,1, 12,5)	12,9 (11,6, 14,1)	11,3 (10,1, 12,5)
HR (IC del 95%) ^b	0,76 (0,64, 0,91) 0,80 (0,66, 0,97)			
Valor-p	0,021			
OS a los 12 meses (%) (IC del 95%) ^{ca}	54,3 (48,8, 59,4) 54,1 (48,4, 59,4)	47,1 (41,7, 52,3) 48 (42,4, 53,4)	54,3 (48,8, 59,4)	47,1 (41,7, 52,3)
OS a los 18 meses (%) (IC del 95%) ^{ca}	34,8 (29,6, 40,0) 35,1 (29,1, 41,2)	24,1 (19,6, 28,9) 25,6 (19,9, 31,7)	34,8 (29,6, 40,0)	24,1 (19,6, 28,9)
OS a los 24 meses (%) (IC del 95%) ^{ca}	23,6 (18,7, 28,9) 24,9 (17,9, 32,5)	11,5 (7,6, 16,2) 10,4 (4,7, 18,8)	23,6 (18,7, 28,9)	11,5 (7,6, 16,2)
PFS (DCO: 11 Aug 2021)				
Cantidad de eventos (%)	276 (80,9)	297 (86,3)	NA	NA
Mediana de PFS (meses) (IC del 95%) ^{ca}	7,2 (6,7, 7,4)	5,7 (5,6, 6,7)	NA	NA
HR (IC del 95%) ^{db}	0,75 (0,63; 0,89)			
valor de p ^{d,f,h,e}	0,001			
PFS a los 9 meses (%) (IC del 95%) ^{ca}	34,8 (29,6, 40,0)	24,6 (20,0, 29,5)	NA	NA
PFS a los 12 meses (%) (IC del 95%) ^{ca}	16,0 (12,0, 20,6)	6,6 (4,1, 9,9)	NA	NA
ORR (DCO: 11 Aug 2021) n (%) ^{gd}	91 (26,7)	64 (18,7)	NA	NA
Respuesta completa n (%)	7 (2,1)	2 (0,6)	NA	NA
Respuesta parcial n (%)	84 (24,6)	62 (18,1)	NA	NA
Cociente de probabilidades (IC del 95%) ^{he}	1,60 (1,11; 2,31)			
valor de p ^{he}	0,011			
DoR (DCO: 11 Aug 2021) ^e				
Mediana de DoR (meses) (IC del 95%) ^{ca}	6,4 (5,9, 8,1)	6,2 (4,4, 7,3)	NA	NA
DoR a los 9 meses (%) ^{ca}	32,6	25,3	NA	NA
DoR a los 12 meses (%) ^{ca}	26,1	15,0	NA	NA

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 120 mg/2,4 mL

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

^e Valor p basado en los resultados del análisis intermedio (primario) planificado previamente. Basado en una función de gasto alfa de Lan-DeMets con un límite tipo O'Brien Fleming para OS y el número real de eventos observados, el límite para declarar significancia estadística fue 0,03 para un alfa general del 4,9% (Lan-and-DeMets 1983).

^{ef} valor p basado en los resultados del análisis intermedio planificado previamente. Basado en una función de gasto alfa de Lan-DeMets con límite de tipo Pocock y el número real de eventos observados, el límite para declarar significación estadística fue 0.0481 para un alfa general de 4.9% (Lan-y-DeMets 1983).

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

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

Figura 10: Curva de Kaplan-Meier de la OS (DCO: 25 Feb 2022)

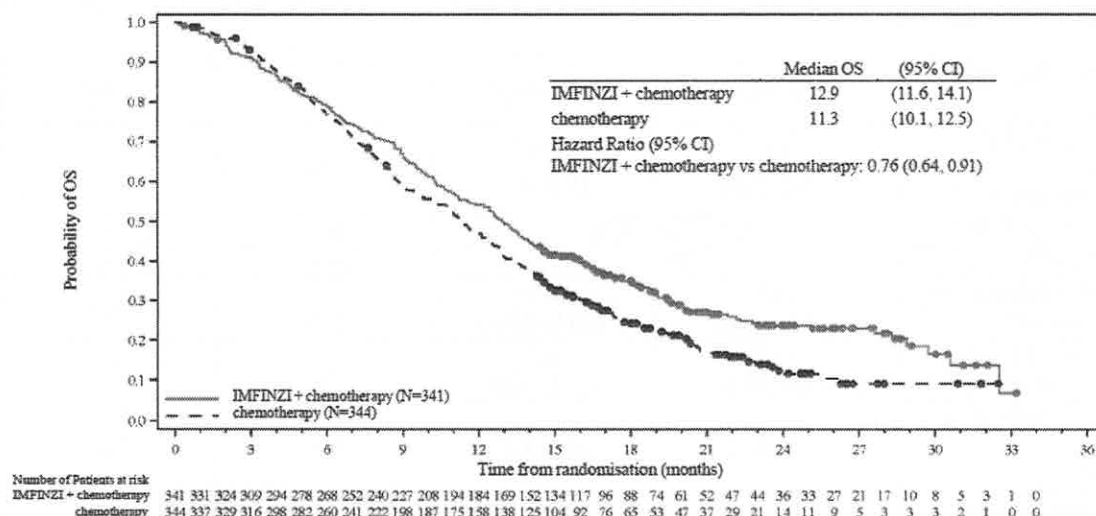
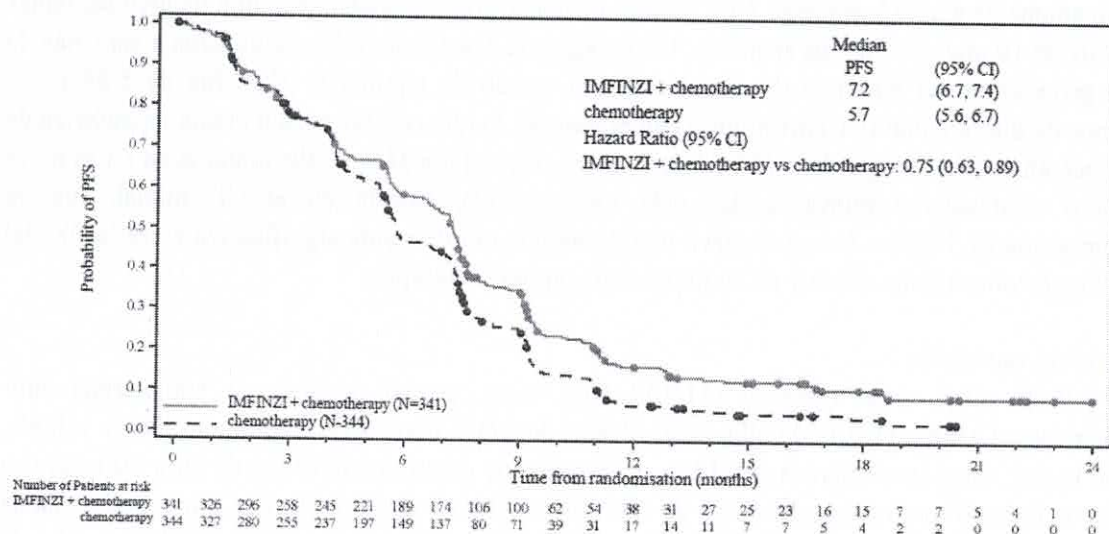


Figura 11: Curva de Kaplan-Meier de PFS (DCO: 11 Aug 2021)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 120 mg/2,4 mL



Análisis de subgrupos

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

Resultados informados por el paciente

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Se determinó la farmacocinética (PK) del durvalumab para IMFINZI como agente único en combinación con quimioterapia.

La farmacocinética de durvalumab se estudió en pacientes con tumores sólidos, y con dosis que oscilan entre 0.1 a 20 mg/kg administrados una vez cada dos, tres o cuatro semanas. La exposición PK aumentó de manera más que proporcional a la dosis (PK no lineal) a dosis < 3 mg/kg y de manera proporcional a la dosis (PK lineal) a dosis ≥ 3 mg/kg. El estado de equilibrio se logró

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

aproximadamente a las 16 semanas. Con base en el análisis de PK poblacional que incluyó pacientes con dosis de 10 mg/kg cada dos semanas, 15 mg/kg cada 3 semanas y 20 mg/kg cada 4 semanas, la media geométrica del volumen de distribución en estado de equilibrio (Vss) fue de 5.64 L. El clearance de durvalumab (CL) disminuyó con el tiempo, lo que resultó en una media geométrica de clearance en estado de equilibrio (CLss) de 8.16 mL/h en el día 365; la disminución en CLss no se consideró clínicamente relevante. La vida media (t1/2), basada en el CL inicial, fue de aproximadamente 18 días. No se observó una diferencia clínicamente significativa entre la PK del durvalumab como agente único y en combinación con quimioterapia.

Poblaciones especiales

Edad (19-96 años), peso corporal (31-149 Kg), sexo, estado positivo de anticuerpos anti-medicamentos (ADA), niveles de albúmina, niveles de LDH, niveles de creatinina, PD-L1 soluble, tipo de tumor, raza, insuficiencia renal leve (clearance de creatinina (CRCL) de 60 a 89 mL/min) insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina (CRCL) de 30 a 59 mL/min), insuficiencia hepática leve (bilirrubina \leq ULN y AST $>$ ULN o bilirrubina $>$ 1.0 a 1.5 \times ULN y cualquier valor de AST), insuficiencia hepática moderada (bilirrubina $>$ 1,5 a 3 \times ULN y cualquier AST) o el estado ECOG no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de durvalumab.

Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal grave (CRCL 15 a 29 mL/min) o insuficiencia hepática grave (bilirrubina $>$ 3.0 \times ULN y cualquier valor de AST) en la farmacocinética de durvalumab.

Adultos mayores:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes adultos mayores (≥ 65 años de edad). De los 191 pacientes con carcinoma urotelial (población de eficacia primaria) tratados con IMFINZI, 118 pacientes tenían 65 años o más. No se reportaron diferencias globales clínicamente significativas de seguridad o eficacia entre pacientes ≥ 65 años de edad y pacientes más jóvenes.

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

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

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

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

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

Estudios de interacción medicamentosa

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

Inmunogenicidad

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

En el estudio AEGEAN, de los 375 pacientes que fueron tratados con IMFINZI 1500 mg en combinación con quimioterapia cada 3 semanas antes de la cirugía, seguido de IMFINZI 1500 mg cada 4 semanas después de la cirugía, y fueron evaluables para la presencia de ADA, 25 (6,7 %) de los pacientes dieron positivo en los ADA emergentes del tratamiento. Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra durvalumab en 2 pacientes (0,5%). La presencia de ADA no tuvo un efecto aparente sobre la farmacocinética o la seguridad de IMFINZI.

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

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

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

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

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

5.3. Datos preclínicos de seguridad

Carcinogenicidad y mutagenicidad

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

Toxicología reproductiva

Como se ha reportado en la literatura, la vía PD-1/PD-L1 desempeña un papel central en la preservación del embarazo al mantener la tolerancia inmune materna al feto, y en modelos de rata alogénica preñadas la disrupción de la señal PD-L1 resulta en un aumento de la pérdida fetal. En estudios de reproducción en monos *Cynomolgus*, la administración de durvalumab desde la confirmación del embarazo hasta el parto a niveles de exposición aproximadamente 22 veces mayores que los observados a la dosis clínica de 10 mg/kg de durvalumab (basada en el ABC) se asoció a transferencia placentaria pero no a toxicidad materna ni efectos en el desarrollo embrionario fetal, el desenlace del embarazo o el desarrollo postnatal.

Toxicología y/o farmacología animal

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

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1. Lista de excipientes

~~L-histidina~~

~~L-histidina clorhidrato monohidrato~~

~~α,α dihidrato de trehalosa~~

~~Polisorbato 80~~

~~Agua para inyección~~

De acuerdo a lo aprobado en el registro sanitario.

6.2. Incompatibilidades

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

Durvalumab

No se han observado incompatibilidades entre IMFINZI y cloruro de sodio 9 g/L (0.9%) o dextrosa 50 g/L (5%) en bolsas de polivinilcloruro o poliolefina intravenosa (IV).

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección 6.5 ~~6.6~~.

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

6.3. Vida Útil

Vial sin abrir

~~3 años a 2 °C - 8 °C~~

De acuerdo a lo aprobado en el registro sanitario.

Luego de la preparación de la solución para perfusión

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

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

a. Precauciones especiales de almacenamiento

Vial sin abrir

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

No congelar.

No agitar.

Solución diluida

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

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

6.4. Naturaleza y contenido del envase

Hay dos tipos de envase disponibles de IMFINZI:

- ~~• 10 mL (un total de 500 mg de durvalumab) concentrado en un vial de vidrio tipo 1 con un tapón elastomérico y un sello de aluminio blanco tipo flip off. Tamaño de envase de 1 vial.~~
- ~~• 2.4 mL (un total de 120 mg de durvalumab) concentrado en un vial de vidrio tipo 1 con un tapón elastomérico y un sello de aluminio gris tipo flip off. Tamaño de envase de 1 vial.~~

De acuerdo a lo aprobado en el registro sanitario.

6.5. Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

Preparación de la solución

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

- Inspeccionar visualmente el medicamento para detectar partículas y cambios de la coloración. IMFINZI es una solución transparente a opalescente, incolora o ligeramente amarilla. Desechar el vial si la solución es turbia, descolorida o se observan partículas visibles. No agitar el vial.
- Extraer el volumen requerido de los viales de IMFINZI y transferirlo a una bolsa intravenosa (IV) que contenga cloruro de sodio al 0.9% o dextrosa al 5% para inyección. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave. La concentración final de la solución diluida debe ser entre 1 mg/mL y 15 mg/mL. No congelar o agitar la solución.
- Se debe tener cuidado para garantizar la esterilidad de las soluciones preparadas.
- No ingresar en el vial nuevamente después de retirar el medicamento; administrar únicamente una dosis por vial.
- Descartar cualquier porción sin usar que quede en el vial.

Administración

- Administrar la solución para perfusión por vía intravenosa durante 1 hora a través de una línea intravenosa que contenga un filtro en línea estéril de baja unión a proteínas y de 0.2 o 0.22 micras.
- No administrar junto con otros medicamentos en la misma línea para perfusión.

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

~~Fabricado y empacado por (envase primario): Catalent Indiana LLC, 1300 South Patterson Drive, Bloomington, IN 47403 Estados Unidos.~~

~~Empacado y liberado por (envase secundario): AstraZeneca AB, Forkargatan 18, Södertälje, Suecia.~~

REF.: MT2150817/23

REG.: ISP N° B-2839/25

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

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

~~Distribuido por: Novofarma Service S.A. Víctor Uribe 2280, Quilicura, Santiago.~~

De acuerdo a lo aprobado en el registro sanitario.

