



IMJUDO®
(tremelimumab)

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Solução para diluição para infusão intravenosa

20 mg/mL



IMJUDO® tremelimumab

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**IMJUDO®
tremelimumab**

APRESENTAÇÕES

Solução para diluição para infusão de 25 mg/1,25 mL (20 mg/mL) em embalagem com 1 frasco-ampola contendo 1,25 mL.

Solução para diluição para infusão de 300 mg/15 mL (20 mg/mL) em embalagem com 1 frasco-ampola contendo 15 mL.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução para diluição para infusão contém 20 mg de tremelimumab.

Cada frasco de 1,25 mL contém 25 mg de tremelimumab.

Cada frasco de 15 mL contém 300 mg de tremelimumab.

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, trealose diidratada, edetato dissódico diidratado, polissorbato 80, água para injeção.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Carcinoma hepatocelular (CHC)

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

Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC)

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo HIMALAYA - CHC

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

O estudo excluiu pacientes com coinfecção de hepatite viral B e C; sangramento gastrointestinal (GI) ativo ou documentado em período de 12 meses anteriores; ascite necessitando de intervenção não farmacológica no período de 6 meses; encefalopatia hepática no período de 12 meses antes do início do tratamento; distúrbios autoimunes ou inflamatórios ativos ou anteriormente documentados. Pacientes com varizes esofágicas foram incluídos, exceto aqueles com sangramento GI ativo ou documentado em período de 12 meses anteriores à admissão ao estudo.

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

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

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

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

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

O desfecho primário foi a SG para a comparação de **IMJUDO** 300 mg em dose única em combinação com durvalumabe versus sorafenibe. Os desfechos secundários principais foram sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de resposta objetiva (ORR) e duração da resposta (DoR) avaliadas pelo Investigador de acordo com RECIST v1.1. Os resultados relatados pelos pacientes (PROs) também foram avaliados.

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

O estudo demonstrou uma melhora estatística e clinicamente significativa na SG no braço STRIDE quando comparado ao braço S [HR=0,78 [IC de 95% 0,66, 0,92]; p=0,0035]. Os resultados de eficácia para o Estudo HIMALAYA são ilustrados na Tabela 1 e Figura 1.

Tabela 1. Resultados de Eficácia do Estudo HIMALAYA para STRIDE vs. S e D vs. S

	STRIDE (n=393)	S (n=389)	D (n=389)
Duração do acompanhamento			
Acompanhamento mediano	33,2	32,2	32,6
Variação	(31,7-34,5)	(30,4-33,7)	(31,6-33,7)
SG			
Número de mortes (%)	262 (66,7)	293 (75,3)	280 (72,0)
SG mediana (meses) (IC de 95%)	16,4 (14,2-19,6)	13,8 (12,3-16,1)	16,6 (14,1-19,1)
HR (IC de 95%)	0,78 (0,66; 0,92)		-
Valor de p ^a	0,0035		-
HR (IC de 95%)	-	0,86 (0,73; 1,02)	
Valor de p ^b	-	0,0674	
SG aos 12 meses (%) (IC de 95%)	60,2 (55,2 - 64,9)	56,2 (51,0 - 61,0)	59,3 (54,2-64,0)
SG aos 18 meses (%) (IC de 95%)	48,7 (43,6-53,5)	41,5 (36,5-46,4)	47,4 (42,4-52,3)
SG aos 24 meses (%) (IC de 95%)	40,5 (35,6-45,3)	32,6 (27,9-37,4)	39,6 (34,8-44,5)
SG aos 36 meses (%) (IC de 95%)	30,7 (25,8-35,7)	20,2 (15,8-25,1)	24,7 (20,0-29,8)
Valor de p	0,0029		0,1926
Número de pacientes tratados após a progressão	182	192	188
SLP			
Número de eventos (%)	335 (85,2)	327 (84,1)	345 (88,7)
SLP mediana (meses) (IC de 95%)	3,78 (3,68-5,32)	4,07 (3,75-5,49)	3,65 (3,19-3,75)
HR (IC de 95%)	0,90 (0,77 - 1,05)		-
Valor de P ^c	0,1625		-
HR (IC de 95%)	-	1,02 (0,88-1,19)	

Valor de P ^c	-	0,7736	
ORR			
ORR n (%)^{c,d}	79 (20,1)	20 (5,1)	66 (17,0)
Resposta Completa n (%)	12 (3,1)	0	6 (1,5)
Resposta Parcial n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)	60 (15,4)
Razão de probabilidade (IC de 95%)	4,69 (2,85; 8,04)		3,8 (2,3; 6,6)
Valor de p	<0,0001 ^c		<0,0001 ^c
DoR			
DoR mediana (meses)	22,3	18,4	16,9
Tamanho da amostra (n)	79	20	66
% com duração de \geq 6 meses	82,3	78,9	81,8
% com duração de \geq 12 meses	65,8	63,2	57,8

^a Baseado na função de gasto alfa de Lan-DeMets com limite do tipo O'Brien Fleming com o número real de eventos observados, o limite para declaração de significância estatística para STRIDE vs. S foi 0,0398 (Lan^oand^oDeMets 1983).

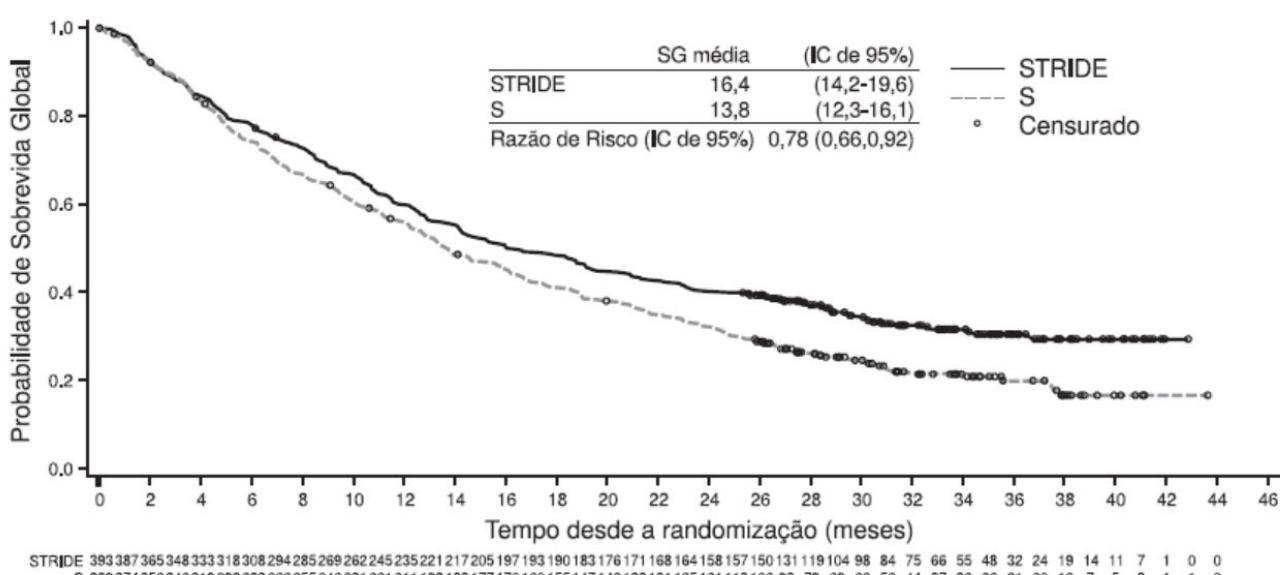
^b O valor p é referente ao teste de superioridade de D vs. S. baseado na função de gasto alfa de Lan-DeMets com limite do tipo O'Brien Fleming com o número real de eventos observados, onde o limite para declaração de significância estatística para D vs. S foi 0,0433 (Lan^oand^oDeMets 1983).

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

^d Resposta completa confirmada.

IC=Intervalo de Confiança

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier da SG



Resultados relatados pelo paciente

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

Atraso no tempo até deterioração dos sintomas, função e estado global de saúde/QoL

O braço STRIDE demonstrou uma melhora clinicamente significativa ao postergar o tempo até deterioração em uma ampla gama de sintomas relatados pelos pacientes, função e nível de saúde global/QoL em comparação a braço S. Um tempo mais longo até a deterioração dos sintomas (mediana em meses) foi observado no braço STRIDE em comparação ao braço S para os seguintes sintomas: nível de saúde global (7,5 vs. 5,7 meses, HR 0,76; p = 0,0306); função física (12,9 vs. 7,4 meses, HR 0,68; p = 0,0020), fadiga (7,4 vs. 5,4 meses, HR 0,71; p = 0,0026), náusea (25,0 vs. 11,0 meses, HR 0,65; p = 0,0033), perda de apetite (12,6 vs. 6,9 meses, HR 0,59; p <0,0001), dor abdominal (16,8 vs. 8,9 meses, HR 0,61; p = 0,0008) e inchaço abdominal (20,9 vs. 11,1 meses, HR 0,74; p = 0,0431).

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

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

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

CHC – Estudo 22

A segurança e eficácia de STRIDE foram avaliadas no Estudo 22, um estudo aberto, de várias partes e multicêntrico em 75 pacientes virgens de tratamento com imunoterapia que apresentavam CHC irressecável cuja doença progrediu com o uso de sorafenibe, ou eram intolerantes ao uso de sorafenibe ou recusaram o uso

de sorafenibe. O estudo incluiu pacientes com BCLC Estágio C ou B (não elegíveis para terapia locorregional), escala de performance ECOG de 0 ou 1 e Classificação Child-Pugh Classe A.

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

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

Foram realizadas avaliações tumorais a cada 8 semanas.

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

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

Os resultados de eficácia do Estudo 22 são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Resultados de eficácia do Estudo 22^a

	STRIDE (n=75)	D (n=104)
ORR		
ORR n (%)^{b,c}	18 (24,0)	12 (11,5)
IC de 95%	14,9, 35,3	6,1, 19,3
DoR^b		
DoR mediana (meses)	18,43	15,0
(IC de 95%)	(5,6, 24,0)	(8,5, NR)

% com duração ≥ 6 meses	71,8	83,3
% com duração ≥ 12 meses	64,6	56,3
SG		
Número de mortes (%)	49 (65,3)	78 (75,0)
SG mediana (meses) (IC de 95%)	17,05 (10,6-22,8)	12,9 (8,7-16,8)
SG aos 12 meses (%) (IC de 95%)	57,6 (45,5-68,0)	50,4 (40,3-59,7)
SG aos 18 meses (%) (IC de 95%)	47,8 (35,9-58,7)	34,0 (24,9-43,3)
SG aos 24 meses (%) (IC de 95%)	38,3 (26,9-49,6)	26,2 (17,9-35,3)

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

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

^c Resposta completa confirmada.

NA=Não atingido; IC=Intervalo de Confiança

Estudo POSEIDON - CPNPC metastático

POSEIDON foi um estudo desenhado para avaliar a eficácia de durvalumabe com ou sem **IMJUDO** em combinação com quimioterapia à base de platina. POSEIDON foi um estudo randomizado, aberto, multicêntrico feito em 1.013 pacientes com CPNPC metastático sem mutação sensibilizante do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou mutações genômicas do linfoma anaplásico quinase (ALK). Pacientes com um CPNPC metastático documentado histologicamente ou citologicamente foram elegíveis para inclusão. Os pacientes não receberam quimioterapia prévia ou qualquer outra terapia sistêmica para CPNPC metastático. Antes da randomização, os pacientes tiveram o status tumoral PD-L1 confirmado através da utilização do Ensaio Ventana PD-L1 (SP263). Os pacientes tiveram um status de desempenho da OMS/Grupo Cooperativo de Oncologia Oriental (ECOG) de 0 ou 1 no momento da inscrição.

O estudo excluiu pacientes com doença autoimune ativa ou previamente documentada; metástases cerebrais ativas e/ou não tratadas; histórico de imunodeficiência; administração de imunossupressor sistêmico em até 14 dias antes do início de **IMJUDO** ou durvalumabe, exceto dose fisiológica de corticosteroides sistêmicos; tuberculose ativa ou hepatite B ou C ou infecção por HIV; ou pacientes recebendo vacina vivo-attenuada 30 dias antes ou após o início de **IMJUDO** e/ou durvalumabe (vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

A randomização foi estratificada pela expressão de PD-L1 em células tumorais (TC) (TC \geq 50% vs. TC<50%), estágio da doença (Estágio IVA vs. Estágio IVB de acordo com a 8^a edição do *American Joint Committee on Cancer*) e histologia (não escamoso vs. escamoso).

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

- Braço 1: **IMJUDO** 75 mg com durvalumabe 1500 mg e quimioterapia à base de platina a cada 3 semanas por 4 ciclos, seguido de durvalumabe 1500 mg a cada 4 semanas como monoterapia. Uma quinta dose de **IMJUDO** 75 mg foi administrada na Semana 16 juntamente com a dose 6 de **IMFINZI**.
- Braço 2: durvalumabe 1500 mg e quimioterapia à base de platina a cada 3 semanas por 4 ciclos, seguido por durvalumabe 1500 mg a cada 4 semanas como monoterapia.
- Braço 3: Quimioterapia à base de platina a cada 3 semanas por 4 ciclos como monoterapia. Os pacientes podiam receber 2 ciclos adicionais (um total de 6 ciclos pós-randomização), conforme indicado clinicamente, a critério do Investigador.

Os pacientes receberam um dos seguintes regimes de quimioterapia à base de platina baseados em histologia:

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

IMJUDO foi administrado até um máximo de 5 doses, a menos que houvesse progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A terapia de manutenção com durvalumabe e pemetrexede baseada em histologia (quando aplicável) foi continuada até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

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

Os dois desfechos primários do estudo foram Sobrevida Livre de Progressão (PFS) e Sobrevida Global (OS) para durvalumabe + quimioterapia à base de platina (Braço 2) versus quimioterapia à base de platina isolada (Braço 3). Os principais desfechos secundários do estudo foram PFS e OS para **IMJUDO** + durvalumabe +

quimioterapia à base de platina (Braço 1) versus quimioterapia à base de platina isolada (Braço 3). Os desfechos secundários incluíram Taxa de Resposta Objetiva (ORR) e Duração da Resposta (DoR). PFS, ORR e DoR foram avaliados usando Revisão Central Independente Cega (BICR) de acordo com RECIST v1.1.

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

O estudo demonstrou uma melhora estatística e clinicamente significativa na OS com **IMJUDO** + durvalumabe + quimioterapia à base de platina (Braço 1) versus quimioterapia à base de platina isolada (Braço 3). **IMJUDO** + durvalumabe + quimioterapia à base de platina demonstraram uma melhora estatística e clinicamente significativa na PFS versus quimioterapia à base de platina isolada. Os resultados são apresentados abaixo.

Tabela 3. Resultados de Eficácia para o Estudo POSEIDON

	Braço 1: IMJUDO + durvalumabe + quimioterapia à base de platina (n=338)	Braço 3: Quimioterapia à base de platina (n=337)
Sobrevida Global (OS)^a		
Número de mortes (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
OS mediana (meses) (IC 95%)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
Razão de Risco (HR) (IC 95%) ^b	0,77 (0,650; 0,916)	
p-valor ^c	0,00304	
Sobrevida Livre de Progressão (PFS)^a		
Número de eventos (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
PFS mediana (meses) (IC 95%)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
HR (IC 95%) ^b	0,72 (0,600; 0,860)	
p-valor ^c	0,00031	
Taxa de Resposta Objetiva (ORR) n (%)^{d,e}		
Resposta completa n (%)	2 (0,6)	0
Resposta parcial n (%)	128 (38,2)	81 (2,4)
Duração de Resposta (DoR) mediana (meses) (IC 95%)^{d,e}	9,5 (7,2; NA)	5,1 (4,4; 6,0)

^aAnálise da PFS no momento do corte dos dados em 24 de julho de 2019 (acompanhamento médio de 10,15 meses). Análise da OS no momento do corte dos dados em 12 de março de 2021 (acompanhamento médio de 34,86 meses). Os limites para declarar eficácia (Braço 1 vs. Braço 3: PFS 0,00735, OS 0,00797; bicaudal) foram determinados por uma função de consumo alfa Lan-DeMets que se aproxima de uma abordagem de O'Brien Fleming. A PFS foi avaliada pelo BICR de acordo com RECIST v1.1.

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

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

^dResposta objetiva confirmada.

^eAnálise post-hoc.

NA=Não atingido, IC=Intervalo de confiança

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de OS

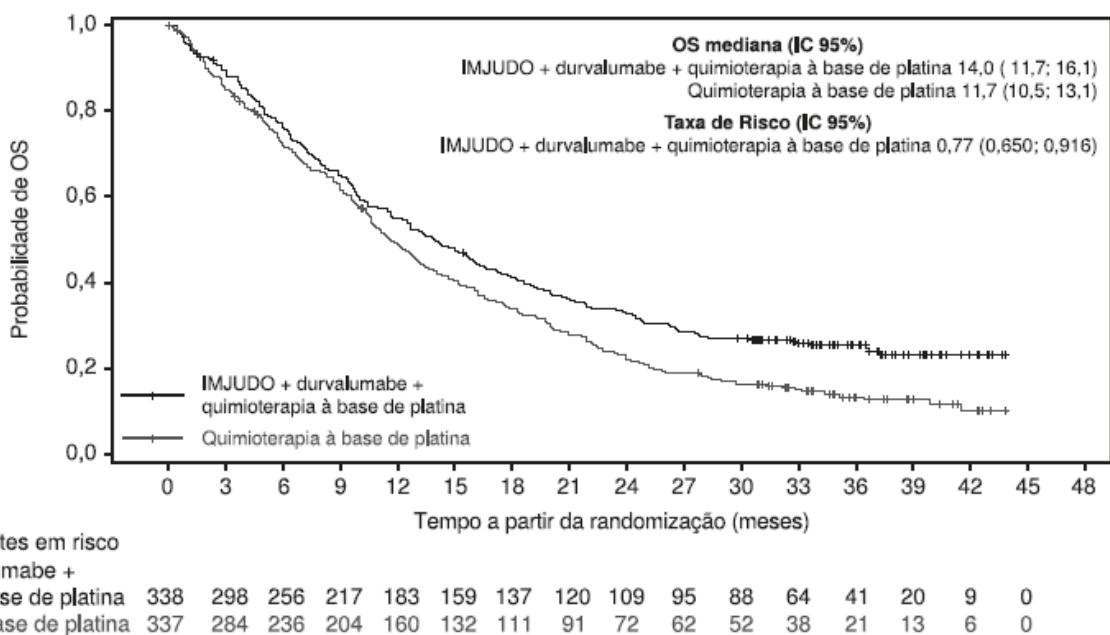
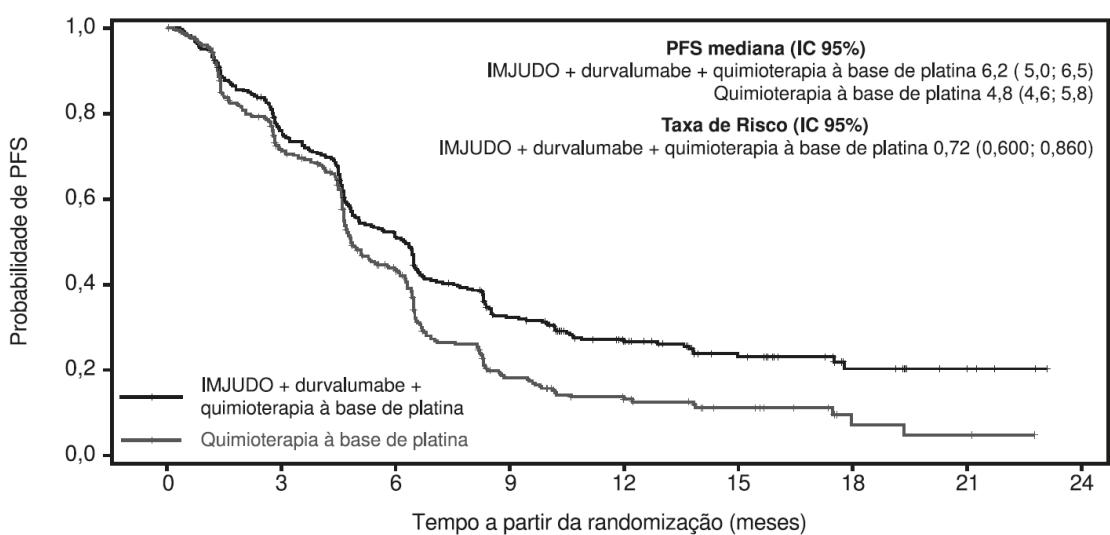


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de PFS

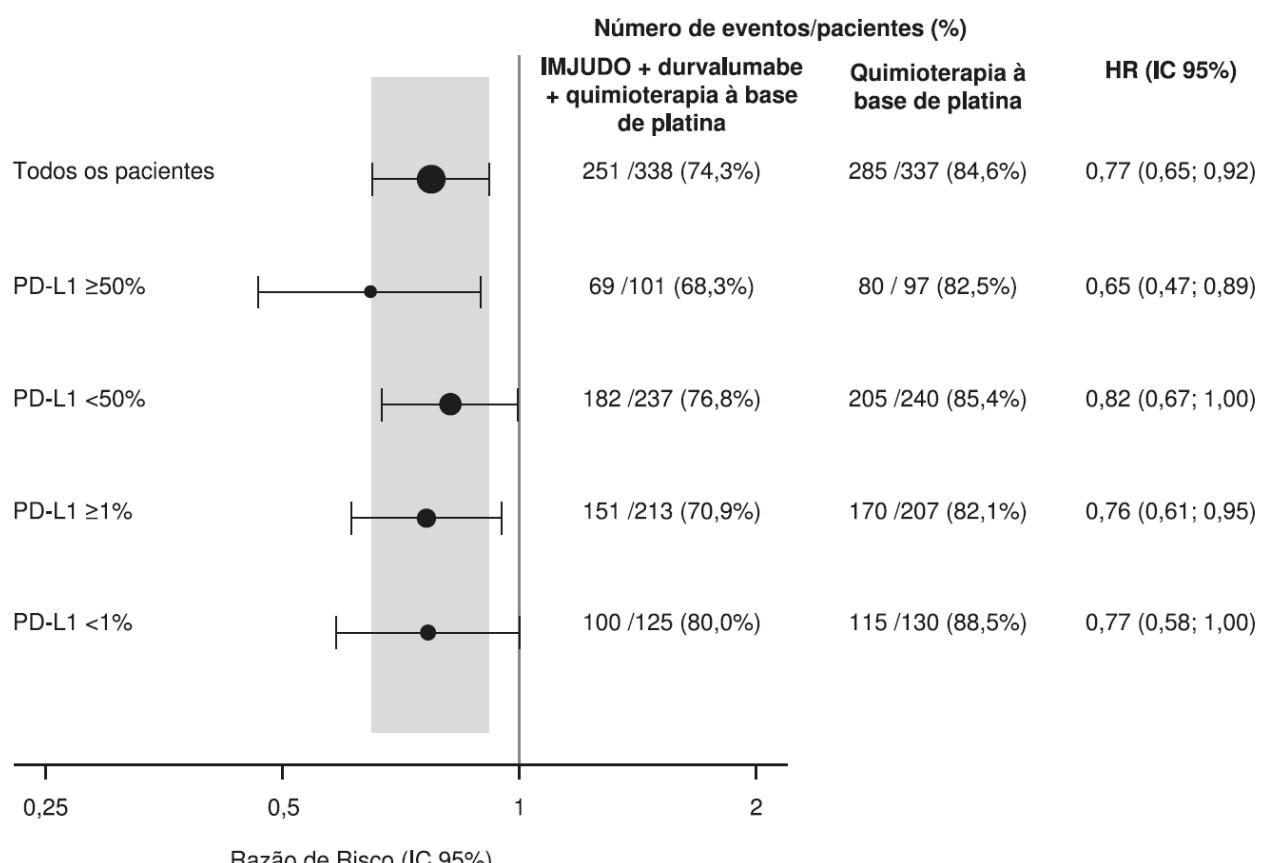


Número de pacientes em risco

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

A Figura 4 resume os resultados de eficácia da OS pela expressão tumoral de PD-L1 em análises de subgrupos pré-especificados.

Figura 4. Forest plot de OS pela expressão de PD-L1 para IMJUDO + durvalumabe + quimioterapia à base de platina vs. quimioterapia à base de platina



População idosa

Um total de 75 pacientes com idade ≥ 75 anos foram incluídos no braço **IMJUDO** em combinação com durvalumabe e quimioterapia à base de platina (n=35) e apenas quimioterapia à base de platina (n=40) do estudo POSEIDON. Um HR exploratório de 1,05 (IC 95%: 0,64, 1,71) para OS foi observado para **IMJUDO** em combinação com durvalumabe e quimioterapia à base de platina versus quimioterapia à base de platina neste subgrupo de estudo. Devido à natureza exploratória desta análise de subgrupo, não podem ser tiradas conclusões definitivas, mas sugere-se cautela ao considerar este regime para doentes idosos.

Referências Bibliográficas

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



D4190C00022, Interim Clinical Study Report, a Phase I/II, randomized, open-label, multi-center, multi-part, international study examining the safety, tolerability, and clinical activity of durvalumab and tremelimumab administered as monotherapy, or durvalumab in combination with tremelimumab or bevacizumab in patients with advanced HCC.

D419MC00004, Interim Clinical Study Report, A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (POSEIDON).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

A proteína CTLA-4 é expressa primariamente na superfície de linfócitos T. A interação da CTLA-4 com seus ligantes, CD80 e CD86, limita a ativação de células T efetoras, por meio de vários possíveis mecanismos, porém primariamente pela limitação de sinalização coestimulante por meio de CD28.

Tremelimumabe é um anticorpo IgG2 totalmente humano, seletivo, que bloqueia a interação de CTLA-4 com CD80 e CD86, aumentando assim a ativação e proliferação de células T, resultando em aumento da diversidade de células T e potencialização da atividade imune antitumoral.

A combinação de durvalumabe, um inibidor de PD-L1, e tremelimumabe atua para potencializar a ativação e função de células T antitumorais em vários estágios da resposta imune, maximizando a imunidade antitumoral.

O efeito de STRIDE nas quantidades de células T citotóxicas CD8⁺ proliferativas foi avaliado no Estudo 22 em pacientes com CHC irrессível, que utilizou um teste CD8+Ki67+. No Dia 15, foi observado um aumento acentuado de populações de células T CD8+ em proliferação no braço STRIDE em comparação ao braço de monoterapia com durvalumabe. Pacientes que receberam STRIDE também apresentaram uma Taxa de Resposta Objetiva (ORR) aumentada em comparação a outros braços de tratamento, e pacientes responsivos em todos os braços apresentaram células T CD8+ citotóxicas proliferativas medianas mais elevadas em comparação a pacientes não responsivos.

Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) de tremelimumabe foi avaliada para tremelimumabe como monoterapia, em combinação com durvalumabe e em combinação com quimioterapia à base de platina.

A farmacocinética de tremelimumabe foi estudada em pacientes com tumores sólidos em doses de 75 mg a 750 mg ou 10 mg/kg administradas via intravenosa uma vez a cada 4 ou 12 semanas como monoterapia, ou como dose inicial única de 300 mg. A exposição PK aumentou de modo proporcional à dose (PK linear) em doses \geq 75 mg. O estado de equilíbrio foi atingido em aproximadamente 12 semanas. Com base em análise de PK populacional que incluiu pacientes ($n=1.605$) que receberam monoterapia com tremelimumabe ou em combinação com durvalumabe com ou sem quimioterapia na variação de dose de \geq 75 mg (ou 1 mg/kg) a cada 3 ou 4 semanas, a média geométrica do volume de distribuição em estado de equilíbrio (V_{ss}) foi 5,97 L. O clearance (CL) de tremelimumabe foi reduzido com o tempo em combinação com durvalumabe e quimioterapia, resultando em uma média geométrica de clearance (CL_{ss}) em estado de equilíbrio de 0,202 L/dia no Dia 365; a redução no CL_{ss} não foi considerada clinicamente relevante. A média geométrica da meia-vida terminal (CV%) foi de aproximadamente 20,4 (34,7) dias. Não houve diferença clinicamente significativa entre a PK de tremelimumabe como monoterapia, em combinação com durvalumabe ou em combinação com durvalumabe e quimioterapia.

Populações especiais

Os critérios de idade (18–87 anos), peso corporal (34–149 kg), sexo, status positivo de anticorpo antidroga (ADA), níveis de albumina, níveis de LDH, níveis de creatinina, tipo de tumor, raça, comprometimento renal leve (clearance de creatinina [CRCI] de 60 a 89 mL/min), comprometimento renal moderado (clearance de creatinina [CRCI] 30 a 59 mL/min), comprometimento hepático leve (bilirrubina \leq LSN e AST $>$ LSN ou bilirrubina $>$ 1,0 a $1,5 \times$ LSN e qualquer AST), comprometimento hepático moderado (bilirrubina $>$ 1,5 a 3 \times LSN e qualquer AST) ou escala ECOG/OMS não tiveram efeito clinicamente significativo na PK de tremelimumabe.

O efeito da insuficiência renal grave (CRCI 15 a 29 mL/min) ou insuficiência hepática grave (bilirrubina $>$ 3,0 \times LSN e qualquer AST) na PK de tremelimumabe é desconhecido.

Idosos

Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos (\geq 65 anos de idade). Dos 462 pacientes com CHC irresssecável tratados com STRIDE, 173 tinham 65 anos ou mais. Não foram relatadas diferenças gerais

clinicamente significativas na segurança ou eficácia entre pacientes com ≥ 65 anos de idade e pacientes mais jovens.

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

Imunogenicidade

Como todas as proteínas terapêuticas, há potencial para imunogenicidade com tremelimumabe. A imunogenicidade de tremelimumabe se baseia em dados agrupados em 2075 pacientes tratados com **IMJUDO** 75 mg ou 1 mg/kg e avaliáveis quanto à presença de anticorpos antidroga (ADAs). Duzentos e cinquenta e dois pacientes (12,1%) apresentaram teste positivo para ADAs decorrentes do tratamento. Foram detectados anticorpos neutralizantes contra tremelimumabe em 10,0% (208/2075) dos pacientes. A presença de ADAs não afetou a farmacocinética de tremelimumabe e não houve efeito aparente na segurança.

No estudo HIMALAYA, dos 182 pacientes tratados com STRIDE e avaliáveis quanto à presença de ADAs contra tremelimumabe, 20 (11,0%) testaram positivo para ADAs decorrentes do tratamento. Foram detectados anticorpos neutralizantes contra tremelimumabe em 4,4% (8/182) dos pacientes do estudo. A presença de ADAs não causou um efeito aparente na farmacocinética ou segurança.

No estudo POSEIDON, dos 278 pacientes que foram tratados com **IMJUDO** 75 mg em combinação com durvalumabe 1500 mg a cada 3 semanas e quimioterapia à base de platina e avaliáveis quanto a presença de ADAs, 38 (13,7%) testaram positivo para ADAs emergentes do tratamento. Anticorpos neutralizantes contra durvalumabe foram detectados em 11,2% (31/278) dos pacientes. A presença de ADAs não teve efeito aparente na farmacocinética ou segurança.

Os resultados dos ensaios de imunogenicidade são altamente dependentes de vários fatores, incluindo sensibilidade e especificidade do ensaio, metodologia do ensaio, manuseio da amostra, momento da coleta da amostra, medicações concomitantes e doença subjacente.

Por estas razões, a comparação da incidência de anticorpos contra tremelimumabe com a incidência de anticorpos contra outros produtos pode ser enganosa.

Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade e mutagenicidade

O potencial carcinogênico e genotóxico de tremelimumabe não foi avaliado.

Toxicologia de reprodução

Não foram realizados estudos de fertilidade animal com tremelimumabe. Em estudos de reprodução, a administração de tremelimumabe em macacas *cynomolgus* prenhas durante o período de organogênese não foi associada à toxicidade materna ou efeitos de perdas de gestação, pesos fetais ou anormalidades externas, viscerais, esqueléticas ou pesos de órgãos fetais selecionados.

Toxicologia e/ou farmacologia em animais

No estudo de toxicidade crônica de seis meses em macacos *cynomolgus*, a administração intravenosa semanal de tremelimumabe foi associada à incidência relacionada à dose de diarreia persistente e erupção cutânea, escaras e feridas abertas, que foram dose-limitantes. Estes sinais clínicos também foram associados à redução do apetite e peso corporal e edema de linfonodos periféricos. Os achados histopatológicos correlacionados aos sinais clínicos observados incluíram inflamação crônica reversível no ceco e cólon e infiltração de células mononucleares em uma ampla variedade de tecidos, incluindo a pele e tecidos linfoide, com incidência e severidade relacionadas à dose.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Não há contraindicações estabelecidas para utilização de **IMJUDO**.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Vide seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, Tabela 5 para recomendações de modificações de tratamento.

Em caso de suspeita de reações adversas imunomediadas, uma avaliação cuidadosa deve ser realizada para confirmar a etiologia ou excluir etiologias alternativas. Com base na gravidade da reação adversa, **IMJUDO**, ou **IMJUDO** em combinação com durvalumabe, devem ser suspensos e corticosteroides administrados. Após melhora da reação adversa para ≤ Grau 1, deve-se iniciar a redução gradual dos corticosteroides e prosseguir durante pelo menos 1 mês. Considere aumentar a dose de corticosteroides e/ou usar imunossupressores sistêmicos adicionais se houver piora ou nenhuma melhora.

Pneumonite imunomediada

Pneumonite imunomediada ou doença pulmonar intersticial, doenças que requerem o uso de corticosteroides sistêmicos e sem etiologia alternativa clara, ocorreram em pacientes que receberam **IMJUDO** em combinação com durvalumabe, ou com durvalumabe e quimioterapia (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais e sintomas de pneumonite. A suspeita de pneumonite deverá ser confirmada com imagem radiográfica, e outras doenças infecciosas e relacionadas à doença devem ser excluídas e tratadas conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. Para reações de Grau 2, uma dose inicial de 1-2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente deve ser iniciada, seguida de redução gradual. Para Grau 3 ou 4, uma dose inicial de 2-4 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente deve ser iniciada, seguida de redução gradual.

Hepatite imunomediada

Hepatite imunomediada, que requer o uso de corticosteroides sistêmicos e sem etiologia alternativa clara, ocorreu em pacientes que receberam **IMJUDO** em combinação com durvalumabe, ou com durvalumabe e quimioterapia (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes devem ser monitorados quanto aos testes hepáticos anormais antes e periodicamente durante o tratamento com **IMJUDO** em combinação com durvalumabe. A hepatite imunomediada deverá ser tratada conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. Corticosteroides devem ser administrados em uma dose inicial de 1-2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução gradual para todos os Graus.

Colite imunomediada

Colite imunomediada ou diarreia, que requer o uso de corticosteroides sistêmicos e sem etiologia alternativa clara, ocorreu em pacientes que receberam **IMJUDO** em combinação com durvalumabe, ou com durvalumabe

e quimioterapia (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Foram relatadas perfuração intestinal e perfuração do intestino grosso em pacientes que receberam **IMJUDO** em combinação com durvalumabe. Os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais e sintomas de colite/diarreia e perfuração intestinal e tratados conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. Corticosteroides devem ser administrados em uma dose inicial de 1-2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução gradual para os Graus 2-4. Um cirurgião deve ser consultado imediatamente em casos de suspeita de perfuração intestinal de QUALQUER grau.

Endocrinopatias imunomediadas

Hipotireoidismo imunomediado/hipertireoidismo/tireoidite

Hipotireoidismo imunomediado, hipertireoidismo ou tireoidite ocorreram em pacientes que receberam **IMJUDO** em combinação com durvalumabe, ou com durvalumabe e quimioterapia (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes devem ser monitorados quanto a testes de função tireoidiana anormais antes e periodicamente durante o tratamento e tratados conforme recomendação na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. Para hipotireoidismo imunomediado, iniciar a reposição hormonal da tireoide, conforme indicado clinicamente, para Graus 2-4. Para hipertireoidismo/tireoidite imunomediado, o tratamento sintomático pode ser implementado para Graus 2-4.

Insuficiência adrenal imunomediada

Insuficiência adrenal imunomediada ocorreu em pacientes que receberam **IMJUDO** em combinação com durvalumabe, ou com durvalumabe e quimioterapia (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais e sintomas clínicos de insuficiência adrenal e tratados conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. Corticosteroides devem ser administrados em uma dose inicial de 1-2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução gradual e reposição hormonal, conforme indicado clinicamente, para Graus 2-4.

Diabetes mellitus tipo 1 imunomediado

Diabetes mellitus tipo 1 imunomediado, que pode se apresentar com cetoacidose diabética, ocorreu em pacientes que receberam **IMJUDO** em combinação com durvalumabe, ou com durvalumabe e quimioterapia (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais e sintomas

clínicos de diabetes mellitus tipo 1 e tratados conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. Tratamento com insulina pode ser iniciado conforme indicação clínica para Graus 2-4.

Hipofisite/hipopituitarismo imunomediado

Hipofisite ou hipopituitarismo imunomediado ocorreu em pacientes que receberam **IMJUDO** em combinação com durvalumabe, ou com durvalumabe e quimioterapia (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes deverão ser monitorados quanto aos sinais e sintomas clínicos de hipofisite ou hipopituitarismo e tratados conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. Corticosteroides devem ser administrados em uma dose inicial de 1-2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguido de redução gradual e reposição hormonal, conforme clinicamente indicado, para os Graus 2-4.

Nefrite imunomediada

Nefrite imunomediada, que requer o uso de corticosteroides sistêmicos e sem etiologia alternativa clara, ocorreu em pacientes que receberam **IMJUDO** em combinação com durvalumabe, ou com durvalumabe e quimioterapia (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes deverão ser monitorados quanto a testes de função renal anormais antes e periodicamente durante o tratamento com **IMJUDO** e tratados conforme recomendação na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. Corticosteroides devem ser administrados em uma dose inicial de 1-2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução gradual para Graus 2-4.

Erupção cutânea imunomediada

Erupção cutânea ou dermatite imunomediada (incluindo penfigoide), que requer o uso de corticosteroides sistêmicos e sem etiologia alternativa clara, ocorreu em pacientes que receberam **IMJUDO** em combinação com durvalumabe, ou com durvalumabe e quimioterapia (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Acontecimentos de Síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica foram notificados em pacientes tratados com inibidores PD-1 e CTLA-4. Os pacientes devem ser monitorados para a detecção de sinais e sintomas de erupção cutânea ou dermatite e tratados como recomendado na Tabela 5 da seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. Corticosteroides devem ser administrados em uma dose inicial de 1-2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução gradual para Grau 2 > 1 semana ou Graus 3 e 4.

Miocardite imunomediada

Miocardite imunomediada, que pode ser fatal, ocorreu em pacientes que receberam **IMJUDO** em combinação com durvalumabe, ou com durvalumabe e quimioterapia (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes deverão ser monitorados quanto a sinais e sintomas de miocardite imunomediada e tratados conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. Corticosteroides devem ser administrados em uma dose inicial de 2-4 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução gradual para Graus 2-4. Se não houver melhora dentro de 2 a 3 dias, apesar dos corticosteroides, iniciar imediatamente terapia imunossupressora adicional. Após a resolução (Grau 0), a redução gradual dos corticosteroides deve ser iniciada e continuada durante pelo menos 1 mês.

Pancreatite imunomediada

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

Outras reações adversas imunomediadas

Devido ao mecanismo de ação de **IMJUDO** em combinação com durvalumabe, outras possíveis reações adversas imunomediadas podem ocorrer em pacientes que receberem essa combinação. As seguintes reações adversas imunomediadas foram observadas em pacientes tratados com **IMJUDO** em combinação com durvalumabe ou com durvalumabe e quimioterapia: miastenia grave, miosite, polimiosite, rabdomiólise, meningite, encefalite, síndrome de Guillain-Barré, trombocitopenia imune, cistite não infecciosa, artrite imunomediada, uveíte e pancreatite (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes deverão ser monitorados quanto aos sinais e sintomas e tratados conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. Corticosteroides devem ser administrados em uma dose inicial de 1-2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução gradual para Graus 2-4.

Reações relacionadas à infusão

Os pacientes deverão ser monitorados quanto aos sinais e sintomas de reações relacionadas à infusão e tratados conforme recomendado na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. Foram relatadas reações graves relacionadas à infusão em pacientes que receberam **IMJUDO** em combinação com durvalumabe (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Para gravidade de Grau 1 ou 2, podem ser consideradas pré-medicações para

profilaxia de reações subsequentes à infusão. Para Grau 3 ou 4, gerencie reações graves relacionadas a infusão de acordo com as normas institucionais, diretrizes de prática clínica apropriadas e/ou diretrizes da sociedade.

Precaução específica para doença

CPNPC metastático

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

Pacientes excluídos de estudos clínicos

CHC avançado ou irressecável

Os pacientes enquadrados nos seguintes critérios foram excluídos dos estudos clínicos: classificação Child-Pugh Classe B ou C, trombose da veia porta principal, transplante de fígado, hipertensão não controlada, histórico ou metástases cerebrais atuais, compressão da medula espinhal, coinfecção de hepatite B e hepatite C virais, sangramento gastrointestinal (GI) ativo ou previamente documentado dentro de 12 meses, ascite que necessitaram de intervenção não farmacológica dentro de 6 meses, encefalopatia hepática dentro de 12 meses antes do início do tratamento, doenças autoimunes ou inflamatórias ativas ou previamente documentadas. Na ausência de dados, tremelimumabe deve ser utilizado com precaução nestas populações, após avaliação individual cuidadosa do potencial benefício/risco.

CPNPC metastático

Os pacientes enquadrados nos seguintes critérios foram excluídos dos estudos clínicos: doença autoimune ativa ou previamente documentada; metástases cerebrais ativas e/ou não tratadas; histórico de imunodeficiência; administração de imunossupressores sistêmicos em até 14 dias antes do início do tremelimumabe ou durvalumabe, exceto dose fisiológica de corticoide sistêmico (< 10 mg/dia de prednisona ou equivalente); doença intercorrente não controlada; tuberculose ativa ou hepatite B ou C ou infecção por HIV ou pacientes que receberam vacina vivo-attenuada 30 dias antes ou depois do início do tratamento com tremelimumabe ou durvalumabe. Na ausência de dados, tremelimumabe deve ser utilizado com precaução nestas populações, após avaliação individual cuidadosa do potencial benefício/risco.

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Com base em suas propriedades farmacodinâmicas, é improvável que tremelimumabe afete a capacidade de dirigir e operar máquinas. Contudo, se os pacientes apresentarem reações adversas que afetem sua capacidade de se concentrar e reagir, deverão ser aconselhados a ter cautela ao dirigir ou operar máquinas.

Uso durante a gravidez e lactação

Gravidez

Não há dados sobre o uso de tremelimumabe em gestantes. Com base em seu mecanismo de ação, tremelimumabe possui o potencial de afetar a manutenção da gestação e poderá causar dano fetal quando administrado a uma gestante.

Em estudos de reprodução animal, a administração de tremelimumabe a macacas *cynomolgus* prenhas durante o período de organogênese não foi associada à toxicidade materna ou a quaisquer efeitos na manutenção da gestação ou desenvolvimento embriofetal (vide seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). A IgG2 humana é conhecida por atravessar barreira placentária. Tremelimumabe não é recomendado durante a gestação e em mulheres férteis que não utilizam contraceção eficaz durante o tratamento e por no mínimo 3 meses após a última dose.

Categoria de risco na gravidez: C

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

Lactação

Não há informações relacionadas à presença de tremelimumabe no leite humano, absorção e efeitos no lactente ou efeitos na produção de leite. A IgG2 humana é excretada no leite humano. Devido ao potencial para reações adversas com tremelimumabe em lactentes, lactantes são aconselhadas a não amamentar durante o tratamento e por no mínimo 3 meses após a última dose.

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

Fertilidade

Não há dados sobre os possíveis efeitos de tremelimumabe na fertilidade em humanos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Tremelimumabe é uma imunoglobulina, e as vias de eliminação primárias de tremelimumabe são catabolismo proteico via sistema reticuloendotelial ou disposição mediada pelo alvo; portanto, não foram realizados estudos formais de interação farmacocinética medicamentosa (PK) com tremelimumabe, uma vez que não se espera interações medicamentosas metabólicas. A interação farmacocinética medicamentosa de tremelimumabe em combinação com durvalumabe foi avaliada no estudo HIMALAYA e nenhum achado clinicamente significativo foi identificado.

Interações medicamentosas farmacocinéticas entre tremelimumabe em combinação com durvalumabe e quimioterapia à base de platina também foram avaliadas no estudo POSEIDON e não mostraram interações farmacocinéticas clinicamente significativas entre tremelimumabe, durvalumabe, nab-paclitaxel, gencitabina, pemetrexede, carboplatina ou cisplatina no tratamento concomitante.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

IMJUDO deve ser armazenado em geladeira (2°C a 8°C). Não congelar. Não agitar. Manter o frasco-ampola dentro da embalagem original para proteger da luz.

IMJUDO tem validade de 48 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Após o preparo da solução diluída para infusão

IMJUDO não contém conservante. Administre a solução diluída para infusão imediatamente após a preparação. Se a solução diluída para infusão não for administrada imediatamente, e ela precisar ser armazenada, as condições e tempo de armazenamento em uso e antes do uso são de responsabilidade do usuário

não devem ser superiores a 24 horas, tanto se armazenada sob refrigeração (2°C a 8°C); quanto sob temperatura ambiente (até 30°C).

IMJUDO está disponível em duas apresentações:

1,25 mL de solução concentrada em um frasco-ampola de vidro tipo I com tampa de borracha (elastomérica) e um lacre de alumínio destacável violeta, que contém 25 mg de tremelimumabe. Embalagem contendo 1 frasco de dose única.

15 mL de solução concentrada um frasco-ampola de vidro tipo I com tampa de borracha (elastomérica) e um lacre de alumínio destacável azul, que contém 300 mg de tremelimumabe. Embalagem contendo 1 frasco de dose única.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

IMJUDO é administrado, após diluição, por infusão intravenosa durante 1 hora.

Para instrução sobre a diluição do medicamento antes da administração vide **Instruções para uso, manuseio e descarte**

IMJUDO em combinação com durvalumabe

Para CHC irresssecável, quando **IMJUDO** é administrado em combinação com durvalumabe, administre **IMJUDO** como uma infusão intravenosa separada antes do durvalumabe no mesmo dia. Vide bula do produto para consultar informações sobre a administração de durvalumabe.

IMJUDO em combinação com durvalumabe e quimioterapia à base de platina:

Para CPNPC, quando **IMJUDO** é administrado em combinação com durvalumabe e quimioterapia à base de platina, **IMJUDO** é administrado primeiro, seguido de durvalumabe e depois quimioterapia à base de platina no dia da administração.

Quando **IMJUDO** é administrado como uma quinta dose em combinação com durvalumabe e terapia de manutenção com pemetrexede na semana 16, **IMJUDO** é administrado primeiro, seguido por durvalumabe e depois terapia de manutenção com pemetrexede no dia da administração.

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

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

Posologia

A dose recomendada de **IMJUDO** é apresentada na Tabela 4.

Para uso em combinação com outros agentes terapêuticos, consulte as bulas dos respectivos agentes terapêuticos para obter mais informações.

Tabela 4: Dose recomendada de IMJUDO

Indicação	Dose recomendada de IMJUDO	Duração da Terapia
-----------	----------------------------	--------------------

CHC irressecável	Administração única de tremelimumabe e durvalumabe (STRIDE): 300 mg ^a como uma dose única de início em combinação com durvalumabe 1500 mg ^a no Ciclo 1/Dia 1, seguidos por monoterapia com durvalumabe a cada 4 semanas	Enquanto for observado benefício clínico ou até toxicidade inaceitável.
CPNPC metastático	<p>Durante quimioterapia à base de platina:</p> <p>75 mg^b em combinação com durvalumabe 1500 mg e quimioterapia à base de platina a cada 3 semanas (21 dias) por 4 ciclos (12 semanas)</p> <p>Após quimioterapia à base de platina:</p> <p>durvalumabe 1500 mg a cada 4 semanas e terapia de manutenção com pemetrexede baseada em histologia^c a cada 4 semanas.</p> <p>Uma quinta dose de 75 mg^{d,e} deve ser administrada na semana 16, juntamente com a sexta dose de durvalumabe.</p>	<p>Até um máximo de 5 doses.</p> <p>Os pacientes podem receber menos de cinco doses de IMJUDO em combinação com durvalumabe 1500 mg e quimioterapia à base de platina se houver progressão da doença ou toxicidade inaceitável.</p>

^a Participantes com peso corporal de 30 kg ou menos deverão receber dosagem baseada em peso, equivalente a **IMJUDO** 4 mg/kg e durvalumabe 20 mg/kg até que atinja um peso superior a 30 kg.

^b Para **IMJUDO**, pacientes com CPNPC metastático com peso corporal de 34 kg ou menos devem receber dosagem baseada no peso, equivalente a 1 mg/kg de **IMJUDO** até que atinja um peso superior a 34 kg. Para durvalumabe, pacientes com peso corporal igual ou inferior a 30 kg devem receber dosagem baseada no peso, equivalente a 20 mg/kg de durvalumabe, até que atinja um peso superior a 30 kg.

^c Considere a administração de manutenção de pemetrexede para pacientes com tumores não escamosos que receberam tratamento com pemetrexede e carboplatina/cisplatina durante a fase de quimioterapia à base de platina.

^d No caso de atraso(s) na dose, uma quinta dose de **IMJUDO** pode ser administrada após a semana 16, juntamente com durvalumabe.

^e Se os pacientes receberem menos de 4 ciclos de quimioterapia à base de platina, os ciclos restantes de **IMJUDO** (até um total de 5) juntamente com durvalumabe devem ser administrados durante a fase de quimioterapia pós-platina.

Não se recomenda redução ou escalonamento de dose durante o tratamento com **IMJUDO** em combinação com durvalumabe. A suspensão ou descontinuação do tratamento poderá ser necessária com base na segurança e tolerabilidade individuais.

Reações adversas imunomediadas que exijam modificação do tratamento e tratamentos específicos são resumidas na Tabela 5. Para recomendação de manejo e informações adicionais de monitoramento e avaliação, consulte a seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

Tabela 5. Modificações no tratamento para IMJUDO em combinação com durvalumabe

Reações adversas	Gravidade ^a	Modificação do tratamento
Pneumonite imunomediada/doença pulmonar intestinal	Grau 2	Suspender a dose ^b
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente
Hepatite imunomediada	ALT ou AST 3 a 5 vezes maior que o LSN ou bilirrubina total 1,5 a 3 vezes maior que o LSN	Suspender a dose ^b
	ALT ou AST 5 a 10 vezes maior que o LSN	Suspender durvalumabe e descontinuar permanentemente IMJUDO
	ALT ou AST concomitantemente maior que 3 vezes LSN e bilirrubina total concomitantemente maior que 2 vezes o LSN ^c	Descontinuar permanentemente
	ALT ou AST maior que 10 vezes o LSN OU bilirrubina total maior que 3 vezes o LSN	
Hepatite imunomediada no CHC (ou envolvimento tumoral secundário do fígado com valores basais anormais) ^d	ALT ou AST 2,5 a 5 vezes maior que o VLB e menor igual 20 vezes o LSN	Suspender a dose ^b
	ALT ou AST 5 a 7 vezes maior que o VLB e menor ou igual 20 vezes o LSN, OU ALT ou AST concomitantes maior que 2,5 a 5 vezes o VLB e menor ou igual 20 vezes o LSN e bilirrubina total maior que 1,5 a 2 vezes o LSN ^c	Suspender durvalumabe e descontinuar permanentemente IMJUDO (quando apropriado)

Reações adversas	Gravidade ^a	Modificação do tratamento
	ALT ou AST maior que 7 vezes o VLB ou menor que 20 vezes o LSN, o que ocorrer primeiro, OU bilirrubina maior que 3 vezes o LSN	Descontinuar permanentemente
Colite ou diarreia imunomediada	Grau 2	Suspender a dose ^b
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente
Perfuração intestinal	QUALQUER grau	Descontinuar permanentemente ^c
Hipertireoidismo imunomediado, tireoidite	Grau 2-4	Suspender a dose até clinicamente estável
Hipotireoidismo imunomediado	Grau 2-4	Sem mudanças
Insuficiência adrenal imunomediada, hipofisite/hipopituitarismo	Grau 2-4	Suspender a dose até clinicamente estável
Diabetes mellitus tipo 1 imunomediado	Grau 2-4	Sem alterações
Nefrite imunomediada	Grau 2 com creatinina sérica maior que 1,5 a 3 vezes o LSN ou o basal	Suspender a dose ^b
	Grau 3 com creatinina sérica maior que 3 vezes o basal ou maior que 3 a 6 vezes o LSN; Grau 4 com creatinina sérica maior que 6 vezes o LSN	Descontinuar permanentemente
Erupção cutânea ou dermatite imunomediada (incluindo penfigoide)	Grau 2 por mais de 1 semana ou Grau 3	Suspender a dose ^b
	Grau 4	Descontinuar permanentemente
Miocardite imunomediada	Grau 2-4	Descontinuar permanentemente

Reações adversas	Gravidade ^a	Modificação do tratamento
Miosite/polimiosite/rabdomiólise imunomediadas	Grau 2 ou 3	Suspender a dose ^{b,f}
	Grau 4	Descontinuar permanentemente
Reações relacionadas à infusão	Grau 1 ou 2	Interromper ou reduzir a velocidade de infusão
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente
Miastenia grave imunomediada	Grau 2-4	Descontinuar permanentemente
Meningite imunomediada	Grau 2	Suspender a dose ^b
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente
Encefalite imunomediada	Grau 2-4	Descontinuar permanentemente
Síndrome de Guillain-Barré imunomediada	Grau 2-4	Descontinuar permanentemente
Outras reações adversas imunomediadas ^g	Grau 2 ou 3	Suspender a dose ^b
	Grau 4	Descontinuar permanentemente ^h

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

^b Após a suspensão, **IMJUDO** e/ou durvalumabe podem ser retomados dentro de 12 semanas, se as reações adversas melhoraram para Grau menor ou igual a 1 e a dose de corticosteroide tiver sido reduzida para menor ou igual a 10 mg de prednisona, ou equivalente, ao dia. **IMJUDO** e durvalumabe deverão ser descontinuados permanentemente para reações adversas de Grau 3 recorrentes, conforme aplicável.

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

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

^e Descontinuar permanentemente **IMJUDO** para a Grau 3; no entanto, o tratamento com durvalumabe pode ser retomado assim que o evento for resolvido.

^f Descontinuar **IMJUDO** e durvalumabe permanentemente se a reação adversa não for resolvida para Grau menor ou igual a 1 dentro de 30 dias ou se houver sinais de insuficiência respiratória.

^g Inclui trombocitopenia imune, pancreatite, atrite imunomediada e uveíte.

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

Em caso de reações adversas não imunomediadas, suspender **IMJUDO** e/ou durvalumabe para reações adversas Graus 2 e Grau 3 até Grau menor ou igual a 1 ou retorno ao basal. **IMJUDO** e durvalumabe deverão ser descontinuados em caso de reações adversas Grau 4 (com exceção de anormalidades laboratoriais Grau 4, quando a decisão de descontinuação deve ser baseada nos sinais e sintomas clínicos acompanhados de avaliação clínica).

Populações especiais de pacientes

Pela análise da farmacocinética populacional, nenhum ajuste de dose é recomendado para **IMJUDO** com base na idade do paciente, peso corporal, gênero e raça (vide seção PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Pacientes pediátricos e adolescentes

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

Idosos (≥ 65 anos)

Nenhum ajuste de dose é recomendado para pacientes idosos (≥ 65 anos de idade) (vide seções PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS e PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS). Os dados sobre pacientes com idade ≥ 75 anos com CPNPC metastático são limitados (ver secção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Insuficiência Renal

Com base na análise da farmacocinética populacional, nenhum ajuste de dose é recomendado para **IMJUDO** em pacientes com insuficiência renal. **IMJUDO** não foi estudado em pacientes com insuficiência renal grave (vide seção PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Insuficiência Hepática

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

Instruções para uso, manuseio e descarte

Preparação da solução

IMJUDO é fornecido em um frasco-ampola de dose única e não contém conservantes. A técnica asséptica deve ser observada.

- Inspecione o medicamento visualmente para a presença de materiais particulados e descoloração.
IMJUDO é uma solução límpida a discretamente opalescente, incolor a levemente amarelada. Descarte o frasco se a solução estiver turva, descolorida ou se forem observadas partículas visíveis. Não agite o frasco.
- Retire o volume necessário do(s) frasco(s) de **IMJUDO** e transfira para uma bolsa intravenosa (IV) contendo Cloreto de Sódio para injeção a 0,9% ou Dextrose para injeção a 5%. Misture a solução diluída por inversão suave. A concentração final da solução diluída deve estar entre 0,1 mg/mL e 10 mg/mL. Não congele ou agite a solução.
- Deve-se ter cuidado para garantir a esterilidade das soluções preparadas.
- Não perfure novamente o frasco após a retirada do medicamento.
- Descarte qualquer porção não utilizada deixada no frasco.

Administração

- Administre a solução para infusão por via intravenosa durante 1 hora através de um acesso intravenoso que contenha um filtro em linha estéril, com baixa ligação à proteína, de 0,2 ou 0,22 micra.
- Não co-administre outros medicamentos através do mesmo acesso para infusão.

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

Incompatibilidades

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

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto aqueles mencionados na seção

Instruções para uso, manuseio e descarte.

Não co-administre outros medicamentos através do mesmo acesso intravenoso.

9. REAÇÕES ADVERSAS

IMJUDO em combinação com durvalumabe

A segurança de tremelimumabe 300 mg em dose única em combinação com durvalumabe é baseada em dados agrupados de 462 pacientes com CHC (grupo de CHC) do Estudo HIMALAYA e em outro estudo em pacientes com CHC, Estudo 22. As reações adversas mais comuns (> 10%) foram erupção cutânea (32,5%), prurido (25,5%), diarreia (25,3%), dor abdominal (19,7%), aumento da aspartato aminotransferase/alanina aminotransferase aumentada (18,0%), pirexia (13,9%), hipotireoidismo (13,0%), tosse/tosse produtiva (10,8%) e edema periférico (10,4%) (vide Tabela 6).

As reações adversas graves mais comuns (> 3%) (Grau NCI CTCAE ≥ 3) foram aumento de aspartato aminotransferase/aumento de alanina aminotransferase (8,9%), aumento de lipase (7,1%), aumento de amilase (4,3%) e diarreia (3,9%).

As reações adversas graves mais comuns (> 2%) foram colite (2,6%), diarreia (2,4%) e pneumonia (2,2%).

A frequência de descontinuação do tratamento devido a reações adversas foi de 6,5%. As reações adversas mais comuns que levaram à descontinuação do tratamento foram hepatite (1,5%) e aumento da aspartato aminotransferase/aumento da alanina aminotransferase (1,3%).

IMJUDO em combinação com durvalumabe e quimioterapia

A segurança do tremelimumabe administrado em combinação com durvalumabe e quimioterapia baseia-se nos dados de 330 pacientes com CPNPC metastático. As reações adversas mais comuns (> 10%) foram anemia

(49,7%), náusea (41,5%), neutropenia (41,2%), fadiga (36,1%), diminuição do apetite (28,2%), erupção cutânea (25,8%), trombocitopenia (24,5%), diarreia (21,5%), leucopenia (19,4%), constipação (19,1%), vômitos (18,2%), aumento da aspartato aminotransferase/aumento da alanina aminotransferase (17,6%), pirexia (16,1%), infecções do trato respiratório superior (15,5%), pneumonia (14,8%), hipotireoidismo (13,3%), artralgia (12,4%), tosse/tosse produtiva (12,1%) e prurido (10,9%).

As reações adversas graves mais comuns (> 3%) (Grau NCI CTCAE ≥ 3) foram neutropenia (23,9%), anemia (20,6%), pneumonia (9,4%), trombocitopenia (8,2%), leucopenia (5,5%), fadiga (5,2%), lipase aumentada (3,9%) e amilase aumentada (3,6%).

As reações adversas graves mais comuns (> 2%) foram pneumonia (11,5%), anemia (5,5%), trombocitopenia (3%), colite (2,4%), diarreia (2,4%), pirexia (2,4%) e neutropenia febril (2,1%).

Tremelimumabe foi descontinuado devido a reações adversas em 4,5% dos pacientes. As reações adversas mais comuns que levaram à descontinuação do tratamento foram pneumonia (1,2%) e colite (0,9%).

Tremelimumabe foi interrompido devido a reações adversas em 40,6% dos pacientes. As reações adversas mais comuns que levaram à interrupção da dose foram neutropenia (13,6%), trombocitopenia (5,8%), leucopenia (4,5%), diarreia (3,0%), pneumonia (2,7%), aumento da aspartato aminotransferase/aumento da alanina aminotransferase (2,4%), fadiga (2,4%), aumento da lipase (2,4%), colite (2,1%), hepatite (2,1%) e erupção cutânea (2,1%).

Listagem tabulada de reações adversas

A Tabela 6 lista a incidência das reações adversas em pacientes tratados com STRIDE no grupo CHC de 462 pacientes, e a Tabela 7 lista a incidência de reações adversas em pacientes tratados com **IMJUDO** em combinação com durvalumabe e quimioterapia à base de platina no Estudo POSEIDON, no qual 330 pacientes receberam tremelimumabe. No estudo POSEIDON, os pacientes foram expostos ao tremelimumabe durante uma mediana de 20 semanas. As reações adversas ao medicamento (RAM) são listadas de acordo com a classe de sistemas e órgãos do MedDRA. Dentro de cada classe de sistemas e órgãos, as reações adversas são apresentadas em frequência decrescente. Dentro de cada agrupamento de frequência, as RAMs são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente a cada RAM é baseada na convenção CIOMS III e é definida como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$); não determinada (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 6. Reações Adversas em pacientes com CHC irressecável tratados com STRIDE (tremelimumabe em combinação com durvalumabe)

Tremelimumabe 300 mg em combinação com durvalumabe				
Reação Adversa ao medicamento ^a	Frequência de Qualquer Grau	Frequência de Graus 3-4		
Distúrbios do Sistema Sanguíneo e Linfático				
Trombocitopenia imune	Não determinada ^b			
Distúrbios cardíacos				
Miocardite	Incomum	2 (0,4%)		0
Distúrbios endócrinos				
Insuficiência adrenal	Comum	6 (1,3%)	Incomum	1 (0,2%)
Diabetes <i>insipidus</i>	Não determinada ^b			
Hipertireoidismo ^c	Comum	44 (9,5%)	Incomum	1 (0,2%)
Hipopituitarismo/Hipofisite	Incomum	4 (0,9%)		0
Hipotireoidismo ^d	Muito comum	60 (13,0%)		0
Tireoidite ^e	Comum	8 (1,7%)		0
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1	Não determinada ^b			
Distúrbios oculares				
Uveíte	Não determinada ^b			
Distúrbios gastrointestinais				
Dor abdominal ^f	Muito comum	91 (19,7%)	Comum	10 (2,2%)
Aumento de amilase	Comum	41 (8,9%)	Comum	20 (4,3%)
Colite ^g	Comum	16 (3,5%)	Comum	12 (2,6%)
Diarreia	Muito comum	117 (25,3%)	Comum	18 (3,9%)
PerfurAÇÃO intestinal	Não determinada ^u			
PerfurAÇÃO do intestino grosso	Não determinada ^u			
Aumento de lipase	Comum	46 (10,0%)	Comum	33 (7,1%)
Pancreatite ^h	Comum	6 (1,3%)	Incomum	3 (0,6%)
Distúrbios gerais e condições do local de administração				
Edema periférico ⁱ	Muito comum	48 (10,4%)	Incomum	2 (0,4%)
Febre	Muito comum	64 (13,9%)	Incomum	1 (0,2%)
Distúrbios hepatobiliares				
Aumento dos níveis de aspartato aminotransferase/aumento dos níveis de alanina aminotransferase ^j	Muito comum	83 (18,0%)	Comum	41 (8,9%)

Hepatite ^k	Comum	23 (5,0%)	Comum	8 (1,7%)
Infecções e infestações				
Infecção dentária e de tecidos moles orais ^l	Comum	6 (1,3%)		0
Influenza	Comum	10 (2,2%)		0
Candidíase oral	Incomum	3 (0,6%)		0
Pneumonia ^m	Comum	20 (4,3%)	Comum	6 (1,3%)
Infecções do trato respiratório superior ⁿ	Comum	39 (8,4%)		0
Lesão, envenenamento e complicações do procedimento				
Reação relacionada à infusão ^o	Comum	6 (1,3%)		0
Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo				
Mialgia	Comum	16 (3,5%)	Incomum	1 (0,2%)
Miosite ^p	Incomum	3 (0,6%)	Incomum	1 (0,2%)
Polimiosite ^p	Incomum	1 (0,2%)	Incomum	1 (0,2%)
Artrite imunomediada	Incomum	3 (0,6%)		0
Distúrbios do sistema nervoso				
Miastenia grave	Incomum	2 (0,4%)		0
Encefalite	Não determinada ^b			
Síndrome de Guillain Barré	Não determinada ^b			
Distúrbios renais e urinários				
Aumento dos níveis séricos de creatinina	Comum	21 (4,5%)	Incomum	2 (0,4%)
Disúria	Comum	7 (1,5%)		0
Nefrite ^q	Incomum	3 (0,6%)	Incomum	2 (0,4%)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				
Tosse/Tosse produtiva	Muito comum	50 (10,8%)	Incomum	1 (0,2%)
Disfonia	Incomum	4 (0,9%)		0
Pneumopatia intersticial	Incomum	1 (0,2%)		0
Pneumonite ^r	Comum	11 (2,4%)	Incomum	1 (0,2%)
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo				
Dermatite ^s	Comum	6 (1,3%)		0
Sudorese noturna	Comum	6 (1,3%)		0
Penfigoide	Incomum	1 (0,2%)		0

Prurido	Muito comum	118 (25,5%)		0
Erupção cutânea ^t	Muito comum	150 (32,5%)	Comum	14 (3,0%)

^a Vide conjunto de dados de monoterapia com durvalumabe na bula de IMFINZI para uma lista completa de termos agrupados de preferência para as RAM.

^b A reação adversa não foi observada no grupo CHC, porém foi relatada em pacientes tratados com durvalumabe e/ou **IMJUDO** + durvalumabe em estudos clínicos patrocinados pela AstraZeneca.

^c Inclui redução de hormônio tireoestimulante sérico e hipertireoidismo.

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

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

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

^g Inclui colite, enterite e enterocolite.

^h Inclui pancreatite e pancreatite aguda.

ⁱ Inclui edema periférico e inchaço periférico.

^j Inclui aumento dos níveis de alanina aminotransferase, aumento dos níveis de aspartato aminotransferase, aumento de enzimas hepáticas e aumento de transaminases.

^k Inclui hepatite autoimune, hepatite, lesão hepatocelular, hepatotoxicidade e hepatite imunomediada.

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

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

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

^o Inclui reação relacionada à infusão e urticária.

^p Inclui rabdomiólise (como conceito médico único com miosite/polimiosite)

^q Inclui nefrite autoimune e nefrite imunomediada.

^r Inclui pneumonite imunomediada e pneumonite.

^s Inclui dermatite imunomediada e dermatite.

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

^u A reação adversa não foi observada no agrupamento CHC, mas foi reportada em pacientes tratados com **IMJUDO** + durvalumabe nos estudos clínicos patrocinados pela AstraZeneca.

A segurança da administração única de tremelimumabe e durvalumabe (STRIDE) foi condizente com o perfil de segurança conhecido de **IMJUDO** + durvalumabe.

Tabela 7. Reações adversas em pacientes com CPNPC tratados com tremelimumabe em combinação com durvalumabe e quimioterapia à base de platina

	Tremelimumabe 75 mg em combinação com durvalumabe e quimioterapia à base de platina		
	Qualquer Grau (%)	Grau 3-4 (%)	
Infecções e infestações			
Infecções do trato respiratório superior ^a	Muito Comum	15,5	0,6
Pneumonia ^b	Muito Comum	14,8	7,3
Gripe	Comum	3,3	0
Candidíase oral	Comum	2,4	0,3

	Tremelimumabe 75 mg em combinação com durvalumabe e quimioterapia à base de platina		
	Qualquer Grau (%)	Grau 3-4 (%)	
Infecções dentárias e orais de tecidos moles ^c	Incomum	0,6	0,3
Distúrbios do sangue e sistema linfático			
Anemia ^d	Muito Comum	49,7	20,6
Neutropenia ^{d,e}	Muito Comum	41,2	23,9
Trombocitopenia ^{d,f}	Muito Comum	24,5	8,2
Leucopenia ^{d,g}	Muito Comum	19,4	5,5
Neutropenia febril ^d	Comum	3,0	2,1
Pancitopenia ^d	Comum	1,8	0,6
Trombocitopenia imune	Incomum ^h	0,3	0
Distúrbios endócrinos			
Hipotiroidismo ⁱ	Muito Comum	13,3	0
Hipertiroidismo ^j	Comum	6,7	0
Insuficiência adrenal	Comum	2,1	0,6
Hipopituitarismo/ Hipofisite	Comum	1,5	0,3
Tireoidite ^k	Comum	1,2	0
Diabetes insípidus	Incomum	0,3	0,3
Diabetes mellitus Tipo 1	Incomum ^l	0,3	0,3
Distúrbios oculares			
Uveíte	Incomum	1 (0.3%)	0
Distúrbios do metabolismo e da nutrição			
Diminuição do apetite ^d	Muito Comum	28,2	1,5
Distúrbios do sistema nervoso			
Neuropatia periférica ^{d,m}	Comum	6,4	0
Encefalite ⁿ	Incomum	0,6	0,6
Miastenia grave	Raro ^o	<0,1	<0,1
Síndrome de Guillain-Barré	Raro ^p	<0,1	0
Meningite	Raro ^o	0,1	0
Distúrbios cardíacos			
Miocardite ^q	Incomum	0,3	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais			

	Tremelimumabe 75 mg em combinação com durvalumabe e quimioterapia à base de platina		
	Qualquer Grau (%)		Grau 3-4 (%)
Tosse/Tosse produtiva	Muito Comum	12,1	0
Pneumonite ^r	Comum	4,2	1,2
Disfonia	Comum	2,4	0
Doença intersticial pulmonar	Incomum	0,6	0
Distúrbios gatrointestinais			
Nausea ^d	Muito Comum	41,5	1,8
Diarreia	Muito Comum	21,5	1,5
Constipação ^d	Muito Comum	19,1	0
Vômitos ^d	Muito Comum	18,2	1,2
Estomatite ^{d,s}	Comum	9,7	0
Amilase aumentada	Comum ^o	8,5	3,6
Dor abdominal ^t	Comum	7,3	0
Lipase aumentada	Comum ^o	6,4	3,9
Colite ^u	Comum	5,5	2,1
Pancreatite ^v	Comum	2,1	0,3
Perfuração intestinal	Raro ^p	<0,1	<0,1
Perfuração do intestino grosso	Incomum ^p	0,1	<0,1
Distúrbios hepatobiliares			
Aspartato aminotransferase aumentada /Alanina aminotransferase aumentada ^w	Muito Comum	17,6	2,1
Hepatite ^x	Comum	3,9	0,9
Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos			
Alopecia ^d	Muito Comum	10,0	0
Erupção cutânea ^y	Muito Comum	25,8	1,5
Prurido	Muito Comum	10,9	0
Dermatite ^z	Incomum	0,6	0
Sudorese noturna	Incomum	0,6	0
Penfigoide	Incomum	0,3	0,3
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos			
Artralgia	Muito Comum	12,4	0,3
Mialgia	Comum	4,2	0

	Tremelimumabe 75 mg em combinação com durvalumabe e quimioterapia à base de platina		
	Qualquer Grau (%)		Grau 3-4 (%)
Miosites ^{aa}	Incomum	0,3	0,3
Polimiosite ^{aa}	Incomum	0,3	0,3
Artrite imunomediada	Não determinada ^{ee}		
Distúrbios renais e urinários			
Creatinina sérica aumentada	Comum	6,4	0,3
Disuria	Comum	1,5	0
Nefrite ^{bb}	Incomum	0,6	0
Cistite não infecciosa	Incomum	0,3	0
Distúrbios gerais e condições no local de administração			
Fatiga ^d	Muito Comum	36,1	5,2
Pirexia	Muito Comum	16,1	0
Edema periférico ^{cc}	Comum	8,5	0
Lesões, intoxicação e complicações dos procedimentos			
Reação relacionada à infusão ^{dd}	Comum	3,9	0,3

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

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

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

^d A reação adversa aplica-se apenas às RAMs de quimioterapia no estudo Poseidon.

^e Inclui neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos.

^f Inclui diminuição da contagem de plaquetas e trombocitopenia.

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

^h A frequência é baseada no estudo POSEIDON.

ⁱ Inclui aumento do hormônio estimulador da tireoide no sangue, hipotireoidismo e hipotireoidismo imunomediado.

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

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

^l A frequência é baseada em um conjunto de dados agrupados de pacientes tratados com tremelimumabe em combinação com durvalumabe.

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

ⁿ Inclui encefalite e encefalite autoimune.

^o Relatado em estudos fora do estudo POSEIDON. A frequência é baseada em um conjunto de dados agrupados de pacientes tratados com tremelimumabe em combinação com durvalumabe.

^p Relatado em estudos fora do estudo POSEIDON e do grupo HCC. A frequência é baseada em um conjunto de dados agrupados de pacientes tratados com tremelimumabe em combinação com durvalumabe.

^q Inclui miocardite autoimune.

^r Inclui pneumonite imunomediada e pneumonite.

^s Inclui inflamação da mucosa e estomatite.

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

^u Inclui colite, enterite e enterocolite.

^v Inclui pancreatite autoimune, pancreatite e pancreatite aguda.

^w Inclui aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da enzima hepática e aumento das transaminases.

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

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

^z Inclui dermatite e dermatite imunomediada.

^{aa} Inclui rabdomiólise (como conceito médico único com miosite/polimiosite).

^{bb} Inclui nefrite autoimune e nefrite imunomediada.

^{cc} Inclui edema periférico e inchaço periférico.

^{dd} Inclui reação relacionada à infusão e urticária.

^{ee} A reação adversa não foi observada no Estudo POSEIDON, mas foi relatada em pacientes tratados com durvalumabe e/ou **IMJUDO** + durvalumabe em estudos clínicos patrocinados pela AstraZeneca.

Descrição de reações adversas selecionadas

Tremelimumabe está associado a reações adversas imunomediadas. A maioria destes casos, incluindo reações graves, foi resolvida após o início do tratamento médico apropriado ou suspensão do tremelimumabe. Os dados para as seguintes reações adversas imunomediadas baseiam-se em 2.280 pacientes de nove estudos em vários tipos de tumor que receberam tremelimumabe 75 mg a cada 4 semanas ou 1 mg/kg a cada 4 semanas em combinação com durvalumabe 1.500 mg a cada 4 semanas, 20 mg/kg a cada 4 semanas ou 10 mg/kg a cada 2 semanas. Este conjunto de dados de segurança combinado exclui o Estudo POSEIDON (e pacientes tratados com tremelimumabe em combinação com durvalumabe e quimioterapia à base de platina). Detalhes sobre as reações adversas significativas do tremelimumabe quando administrado em combinação com durvalumabe e quimioterapia à base de platina são apresentados se diferenças clinicamente relevantes forem observadas em comparação ao tremelimumabe em combinação com durvalumabe.

Os dados abaixo também trazem informações sobre reações adversas significativas para **IMJUDO** (75 mg a cada 4 semanas) em combinação com durvalumabe no grupo STRIDE para CHC (n=462).

As diretrizes de tratamento para estas reações adversas são descritas nas seções 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

Pneumonite imunomediada

Na base de dados de segurança combinada com tremelimumabe em associação com durvalumabe (n=2280), ocorreu pneumonite imunomediada em 86 (3,8%) pacientes, incluindo Grau 3 em 30 (1,3%) pacientes, Grau 4 em 1 (< 0,1%) paciente e Grau 5 (fatal) em 7 (0,3%) pacientes. O tempo médio para início foi de 57 dias (intervalo: 8 - 912 dias). Todos os pacientes receberam corticosteroides sistêmicos e 79 dos 86 pacientes receberam tratamento com altas doses de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Sete pacientes também receberam outros imunossupressores. O tratamento foi interrompido em 39 pacientes. A resolução ocorreu em 51 pacientes.

Houve pneumonite imunomediada em 6 (1,3%) pacientes que receberam STRIDE, sendo 1 paciente com Grau 3 (0,2%), 1 paciente com Grau 5 fatal (0,2%). O tempo médio para início foi de 29 dias (variação: 5-774 dias). Todos os pacientes receberam corticosteroides sistêmicos, e 5 dos 6 pacientes receberam tratamento com dose elevada de corticosteroide (no mínimo 40 mg de prednisona ou equivalente ao dia). Um paciente também recebeu outros imunossupressores. O tratamento foi descontinuado em 2 pacientes. Houve resolução em 3 pacientes.

Hepatite imunomediada

No banco de dados de segurança combinado com tremelimumabe em associação com durvalumabe (n=2.280), ocorreu hepatite imunomediada em 80 (3,5%) pacientes, incluindo Grau 3 em 48 (2,1%) pacientes, Grau 4 em 8 (0,4%) pacientes e Grau 5 (fatal) em 2 (<0,1%) pacientes. O tempo médio para início foi de 36 dias (intervalo: 1 - 533 dias). Todos os pacientes receberam corticosteroides sistêmicos e 68 dos 80 pacientes receberam tratamento com altas doses de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Oito pacientes também receberam outros imunossupressores. O tratamento foi descontinuado em 27 pacientes. A resolução ocorreu em 47 pacientes.

Houve hepatite imunomediada em 34 (7,4%) pacientes que receberam STRIDE, sendo 20 pacientes com Grau 3 (4,3%), 1 paciente com Grau 4 (0,2%) e 3 pacientes com Grau 5 fatal (0,6%). O tempo médio para início foi de 29 dias (variação: 13-313 dias). Todos os pacientes receberam corticosteroides sistêmicos, e 32 dos 34 pacientes receberam tratamento com dose elevada de corticosteroide (no mínimo 40 mg de prednisona ou equivalente ao dia). Nove pacientes também receberam outros imunossupressores. O tratamento foi descontinuado em 10 pacientes. Houve resolução em 13 pacientes.

Colite imunomediada

Na base de dados de segurança combinada com tremelimumabe em associação com durvalumabe (n=2280), ocorreu colite ou diarreia imunomediada em 167 (7,3%) pacientes, incluindo Grau 3 em 76 (3,3%) pacientes e Grau 4 em 3 (0,1%) pacientes. O tempo médio para início foi de 57 dias (intervalo: 3 - 906 dias). Todos os pacientes receberam corticosteroides sistêmicos e 151 dos 167 pacientes receberam tratamento com altas doses de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Vinte e dois pacientes também receberam outros imunossupressores. O tratamento foi descontinuado em 54 pacientes. A resolução ocorreu em 141 pacientes.

Houve colite imunomediada ou diarreia em 31 (6,7%) pacientes que receberam STRIDE, sendo 17 pacientes com Grau 3 (3,7%). O tempo médio para início foi de 23 dias (variação: 2-479 dias). Todos os pacientes receberam corticosteroides sistêmicos, e 28 dos 31 pacientes receberam tratamento com dose elevada de corticosteroide (no mínimo 40 mg de prednisona ou equivalente ao dia). Quatro pacientes também receberam outros imunossupressores. O tratamento foi descontinuado em 5 pacientes. Houve resolução em 29 pacientes.

Endocrinopatias imunomediadas - Hipotireoidismo imunomediado

Na base de dados de segurança combinada com tremelimumabe em associação com durvalumabe (n=2280), ocorreu hipotireoidismo imunomediado em 209 (9,2%) pacientes, incluindo Grau 3 em 6 (0,3%) pacientes. O tempo médio para início foi de 85 dias (intervalo: 1 – 624 dias). Treze pacientes receberam corticosteroides sistêmicos e 8 dos 13 receberam tratamento com altas doses de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). O tratamento foi descontinuado em 3 pacientes. A resolução ocorreu em 52 pacientes. O hipotireoidismo imunomediado foi precedido por hipertireoidismo imunomediado em 25 pacientes ou tireoidite imunomediada em 2 pacientes.

Houve hipotireoidismo imunomediado em 46 (10,0%) pacientes que receberam STRIDE. O tempo médio para início foi de 85 dias (variação: 26-763 dias). Um paciente recebeu tratamento com dose elevada de corticosteroide (no mínimo 40 mg de prednisona ou equivalente ao dia). Todos os pacientes necessitaram de outra terapia (tiamazol, carbimazol, propiltiouracila, perclorato, bloqueador do canal de cálcio ou betabloqueador). Houve resolução em 6 pacientes. Hipotireoidismo imunomediado foi precedido por hipertireoidismo imunomediado em 4 pacientes.

Endocrinopatias imunomediadas - Hipertireoidismo imunomediado

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

Houve hipertireoidismo imunomediado em 21 (4,5%) pacientes que receberam STRIDE, sendo 1 paciente com Grau 3 (0,2%). O tempo médio para início foi de 30 dias (variação: 13-60 dias). Quatro pacientes receberam corticosteroides sistêmicos com dose elevada de corticosteroide (no mínimo 40 mg de prednisona ou equivalente ao dia). Vinte pacientes necessitaram de outra terapia (tiamazol, carbimazol, propiltiouracila, perclorato, bloqueador do canal de cálcio ou betabloqueador). Um paciente descontinuou o tratamento devido a hipertireoidismo. Houve resolução em 17 pacientes.

Tireoidite imunomediada

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

Houve tireoidite imunomediada em 6 (1,3%) pacientes que receberam STRIDE. O tempo médio para início foi de 56 dias (variação: 7-84 dias). Dois pacientes receberam corticosteroides sistêmicos, e um deles recebeu tratamento com dose elevada de corticosteroide (no mínimo 40 mg de prednisona ou equivalente ao dia). Todos os pacientes necessitaram de outra terapia, incluindo terapia de reposição hormonal, tiamazol, carbimazol, propiltiouracila, perclorato, bloqueador de canal de cálcio ou betabloqueador. Houve resolução em 2 pacientes.

Insuficiência adrenal imunomediada

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

pacientes e Grau 4 em 1 (< 0,1%) paciente. O tempo médio para início foi de 105 dias (intervalo: 20-428 dias). Trinta e dois pacientes receberam corticosteroides sistêmicos e 10 dos 32 pacientes receberam tratamento com altas doses de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). O tratamento foi descontinuado em um paciente. A resolução ocorreu em 11 pacientes.

Houve insuficiência adrenal imunomediada em 6 (1,3%) pacientes que receberam STRIDE, sendo 1 paciente com Grau 3 (0,2%). O tempo médio para início foi de 64 dias (variação: 43-504 dias). Todos os pacientes receberam corticosteroides sistêmicos, e 1 dos 6 pacientes recebeu tratamento com dose elevada de corticosteroide (no mínimo 40 mg de prednisona ou equivalente ao dia). Houve resolução em 2 pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1 imunomediado

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

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

Hipofisite/hipopituitarismo imunomediado

Na base de dados de segurança combinada com tremelimumabe em associação com durvalumabe (n=2280), ocorreu hipofisite/hipopituitarismo imunomediado em 16 (0,7%) pacientes, incluindo Grau 3 em 8 (0,4%) pacientes. O tempo médio para início dos acontecimentos foi de 123 dias (intervalo: 63 - 388 dias). Todos os pacientes receberam corticosteroides sistêmicos e 8 dos 16 pacientes receberam tratamento com altas doses de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Quatro pacientes também necessitaram de terapia endócrina. O tratamento foi descontinuado em 2 pacientes. A resolução ocorreu em 7 pacientes.

Houve hipofisite/hipopituitarismo imunomediado em 5 (1,1%) pacientes que receberam STRIDE. O tempo médio até o início para os eventos foi de 149 dias (variação: 27-242 dias). Quatro pacientes receberam corticosteroides sistêmicos, e 1 dos 4 pacientes receberam tratamento com dose elevada de corticosteroide (no mínimo 40 mg de prednisona ou equivalente ao dia). Três pacientes também necessitaram de terapia endócrina. Houve resolução em 2 pacientes.

Nefrite imunomediada

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

Houve nefrite imunomediada em 4 (0,9%) pacientes que receberam STRIDE, sendo 2 pacientes com Grau 3 (0,4%). O tempo médio para início foi de 53 dias (variação: 26-242 dias). Todos os pacientes receberam corticosteroídes sistêmicos, e 3 dos 4 receberam tratamento com dose elevada de corticosteroide (no mínimo 40 mg de prednisona ou equivalente ao dia). O tratamento foi descontinuado em 2 pacientes. Houve resolução em 3 pacientes.

Erupção cutânea imunomediada

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

Houve erupção cutânea ou dermatite imunomediada (incluindo penfigoide) em 26 (5,6%) pacientes que receberam STRIDE, sendo 9 pacientes com Grau 3 (1,9%) e 1 paciente com Grau 4 (0,2%). O tempo médio para início foi de 25 dias (variação: 2-933 dias). Todos os pacientes receberam corticosteroídes sistêmicos e 14 dos 26 pacientes receberam tratamento com dose elevada de corticosteroide (no mínimo 40 mg de prednisona ou equivalente ao dia). Um paciente recebeu outros imunossupressores. O tratamento foi descontinuado em 3 pacientes. Houve resolução em 19 pacientes.

Reações relacionadas à infusão

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

Anormalidades laboratoriais

Em pacientes tratados com tremelimumabe em combinação com durvalumabe e quimioterapia à base de platina no estudo POSEIDON (n=330), a proporção de pacientes que apresentaram uma mudança no valor basal para uma anormalidade laboratorial de Grau 3 ou 4 foi de: 6,2% para alanina aminotransferase aumentada, 5,2% para aspartato aminotransferase aumentada, 4,0% para creatinina sanguínea aumentada, 9,4% para amilase aumentada e 13,6% para lipase aumentada. A proporção de pacientes que apresentaram uma mudança de TSH em relação ao valor basal de \leq LSN para $>$ LSN foi de 24,8% e uma mudança de TSH em relação ao valor basal de \geq LIN para $<$ LIN foi de 32,9%.

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

10. SUPERDOSE

Atualmente, não há nenhum tratamento específico em caso de superdose de tremelimumabe, e os possíveis sintomas da superdose não estão estabelecidos. No caso de uma superdose, os médicos deverão seguir medidas de suporte geral e tratar sintomaticamente.

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

III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1618.0298

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

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

CNPJ 60.318.797/0001-00

Produzido por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG – Mooswiesen – Ravensburg – Alemanha



VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

IMJ013

Esta bulha foi aprovada pela ANVISA em 28/08/2025



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/10/2023	1175445/23-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/03/2022	1435223/22-1	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	22/05/2023	Bula Inicial	VP/VPS	Solução para diluição para infusão intravenosa - 20 mg/mL
17/11/2023	1277761/23-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/09/2022	4753619/22-5	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	13/11/2023	Indicações Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Advertências e Precauções Interações Medicamentosas Posologia e Modo de Usar Reações Adversas	VP/VPS	Solução para diluição para infusão intravenosa - 20 mg/mL
24/11/2023	1320280/23-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/11/2023	1320280/23-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/11/2023	Advertências e Precauções Posologia e Modo de Usar	VP/VPS	Solução para diluição para infusão intravenosa - 20 mg/mL
12/01/2024	0041688/24-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de	12/01/2024	0041688/24-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de	12/01/2024	Resultados de Eficácia Advertências e	VP/VPS	Solução para diluição para infusão intravenosa - 20

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		Precauções Posologia e Modo de Usar Reações Adversas		mg/mL
22/04/2025	0538796/25-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2025	0538796/25-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2025	Advertências e Precauções Dizeres Legais	VP/VPS	Solução para diluição para infusão intravenosa - 20 mg/mL
-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	Advertências e Precauções	VP/VPS	Solução para diluição para infusão intravenosa - 20 mg/mL