

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

IMFINZI, 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 50 mg de durvalumab.

Un flacon de 2,4 ml de solution à diluer contient 120 mg de durvalumab.

Un flacon de 10 ml de solution à diluer contient 500 mg de durvalumab.

Le durvalumab est produit dans une lignée cellulaire de mammifères (ovaire de hamster chinois) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile).

Solution claire à opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de toute particule visible. La solution a un pH d'approximativement 6,0 et une osmolalité d'environ 400 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

IMFINZI, en association avec une chimiothérapie à base de platine en traitement néoadjuvant, suivi d'IMFINZI en monothérapie en traitement adjuvant, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) résécable, à haut risque de récurrence et sans mutations de l'EGFR ni réarrangements ALK (pour les critères de sélection, voir rubrique 5.1).

IMFINZI est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 $\geq 1\%$ des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine (voir rubrique 5.1).

IMFINZI, en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de platine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK.

Cancer bronchique à petites cellules (CBPC)

IMFINZI est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules de stade limité (CBPC-SL) dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine.

IMFINZI, en association à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, est indiqué dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu (CBPC-SE).

Cancer des voies biliaires (CVB)

IMFINZI, en association avec la gemcitabine et le cisplatine est indiqué pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer des voies biliaires (CVB) non résécable ou métastatique.

Carcinome hépatocellulaire (CHC)

IMFINZI est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable.

IMFINZI, en association avec le trémélimumab, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable.

Cancer de l'endomètre

IMFINZI, en association au carboplatine et au paclitaxel est indiqué dans le traitement de première ligne des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent qui sont candidates à un traitement systémique, suivi d'un traitement d'entretien :

- IMFINZI en monothérapie dans le cancer de l'endomètre qui présente une déficience du système MMR (dMMR)
- IMFINZI en association à l'olaparib dans le cancer de l'endomètre qui ne présente pas de déficience du système MMR (pMMR).

Tumeur de la vessie infiltrant le muscle (TVIM)

IMFINZI en association avec la gemcitabine et le cisplatine en traitement néoadjuvant, suivi par IMFINZI en monothérapie en traitement adjuvant après une cystectomie radicale, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une tumeur résécable de la vessie infiltrant le muscle (TVIM).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin ayant l'expérience du traitement des cancers.

Test des taux de PD-L1 chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé

Chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé éligibles à un traitement par IMFINZI, l'expression tumorale de PD-L1 doit être confirmée par un test validé (voir rubrique 5.1).

Test MMR chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre

Chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre éligibles à un traitement par IMFINZI, le statut tumoral MMR doit être confirmé par un test validé (voir rubrique 5.1).

Posologie

La dose recommandée d'IMFINZI en monothérapie et en association thérapeutique est présentée dans le Tableau 1. IMFINZI est administré sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée d'1 heure.

Lorsque IMFINZI est administré en association avec d'autres agents thérapeutiques, il convient de se reporter au résumé des caractéristiques du produit (RCP) des agents thérapeutiques pour plus d'informations.

Tableau 1. Dose recommandée d'IMFINZI en monothérapie et en association thérapeutique

Indication	Dose recommandée d'IMFINZI	Durée du traitement
Monothérapie		
CBNPC localement avancé	10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 1 500 mg toutes les 4 semaines ^a	Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée maximale de 12 mois ^b

CBPC-SL	1 500 mg toutes les 4 semaines ^a	Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée maximale de 24 mois
CHC	1 500 mg toutes les 4 semaines ^a	Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable
Association thérapeutique		
CBNPC résécable	<p>1 500 mg^c en association avec une chimiothérapie à base de platine toutes les 3 semaines jusqu'à 4 cycles avant la chirurgie,</p> <p>suivi de 1 500 mg en monothérapie toutes les 4 semaines jusqu'à 12 cycles après la chirurgie.</p>	<p>Phase néoadjuvante : jusqu'à progression de la maladie empêchant une chirurgie définitive ou toxicité inacceptable.</p> <p>Phase adjuvante : jusqu'à récurrence, toxicité inacceptable ou pour une durée maximale de 12 cycles après la chirurgie.</p>
CBNPC métastatique	<p>Au cours d'une chimiothérapie à base de platine : 1 500 mg^d en association avec le trémélimumab 75 mg^d et une chimiothérapie à base de platine toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles (12 semaines)</p> <p>Après la chimiothérapie à base de platine : 1 500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie et selon l'histologie traitement d'entretien^e par pémétréxed toutes les 4 semaines</p> <p>Une cinquième dose de trémélimumab 75 mg^{f,g} doit être administrée à la semaine 16 en même temps qu'IMFINZI</p>	Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable
CBPC-SE	<p>1 500 mg^h en association avec une chimiothérapie toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles,</p> <p>suivi de 1 500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie</p>	Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable

CVB	1 500 mg ^j en association avec une chimiothérapie toutes les 3 semaines (21 jours) jusqu'à 8 cycles, suivi de 1 500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie	Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable
CHC	1 500 mg ^j d'IMFINZI administrés en association avec 300 mg ^j de trémélimumab en une seule dose au jour 1 du cycle 1, suivi d'IMFINZI en monothérapie toutes les 4 semaines	Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable
Cancer de l'endomètre	1 120 mg en association au carboplatine et au paclitaxel toutes les 3 semaines (21 jours) pendant un minimum de 4 et jusqu'à 6 cycles, suivi d'IMFINZI à 1 500 mg ^k toutes les 4 semaines en monothérapie (patientes dMMR) ou en association à l'olaparib à raison de 300 mg deux fois par jour (patientes pMMR)	Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable
TVIM	1500 mg ^l en association à la chimiothérapie toutes les 3 semaines pendant 4 cycles avant la chirurgie, suivi de 1500 mg ^l toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à 8 cycles après la chirurgie	Phase néoadjuvante : jusqu'à progression de la maladie empêchant une chirurgie définitive ou toxicité inacceptable Phase adjuvante : jusqu'à récurrence, toxicité inacceptable, ou pour une durée maximale de 8 cycles après la chirurgie

^a Chez les patients pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids, équivalent à 10 mg/kg d'IMFINZI toutes les 2 semaines ou 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg.

^b Il est recommandé de poursuivre le traitement chez les patients cliniquement stables présentant des signes de progression de la maladie jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée.

^c Chez les patients atteints d'un CBNPC résécable et pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids équivalent à 20 mg/kg d'IMFINZI. En association avec une dose de chimiothérapie à base de platine à 20 mg/kg toutes les 3 semaines (21 jours) avant la chirurgie, suivie d'une monothérapie à 20 mg/kg toutes les 4 semaines après la chirurgie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg.

^d Chez les patients ayant un CBNPC métastatique et pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids équivalent à 20 mg/kg d'IMFINZI jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg. Chez les patients pesant 34 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids équivalent à 1 mg/kg de trémélimumab jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 34 kg.

- ^e Envisager un traitement d'entretien par pémétrexed pour les patients atteints de tumeurs non épidermoïdes qui ont reçu un traitement par pémétrexed et carboplatine/cisplatine pendant la phase de chimiothérapie à base de platine.
- ^f En cas de retard de dose(s), une cinquième dose de trémélimumab peut être administrée après la semaine 16, en même temps qu'IMFINZI.
- ^g Si les patients reçoivent moins de 4 cycles de chimiothérapie à base de platine, les cycles restants de trémélimumab (jusqu'à un total de 5) en association avec IMFINZI doivent être administrés pendant la phase de chimiothérapie post-platine.
- ^h Chez les patients ayant un CBPC-SE et pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids à 20 mg/kg d'IMFINZI. En association avec une dose de chimiothérapie toutes les 3 semaines (21 jours), suivis de 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg.
- ⁱ Chez les patients ayant un CVB et pesant 36 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids à 20 mg/kg d'IMFINZI. En association avec une dose de chimiothérapie toutes les 3 semaines (21 jours), suivi de 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 36 kg.
- ^j Chez les patients ayant un CHC et pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids équivalent à 20 mg/kg d'IMFINZI jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg. Chez les patients pesant 40 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids équivalent à 4 mg/kg de trémélimumab jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 40 kg.
- ^k Chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre et pesant 30 kg ou moins pendant la phase d'entretien, la dose doit être établie en fonction du poids, équivalent à 20 mg/kg d'IMFINZI, jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg.
- ^l Chez les patients atteints d'un TVIM et pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids à 20 mg/kg d'IMFINZI.

Une augmentation ou une réduction de la dose n'est pas recommandée. La suspension ou l'arrêt du traitement peut être requis sur la base de la sécurité et la tolérance individuelles, voir tableau 2.

Les recommandations relatives au traitement des effets indésirables à médiation immunitaire et non à médiation immunitaire sont décrites dans le tableau 2 (voir rubrique 4.4 pour d'autres recommandations de prise en charge, d'information de surveillance et d'évaluation).

Tableau 2. Modifications de traitement pour IMFINZI ou IMFINZI en association avec d'autres médicaments

Effets indésirables	Intensité ^a	Modification du traitement
Effets indésirables à médiation immunitaire		
Pneumopathie à médiation immunitaire / pneumopathie interstitielle	Grade 2	Suspendre le traitement
	Grade 3 ou 4	Arrêter définitivement
Hépatite à médiation immunitaire	ALAT ou ASAT > 3 - ≤ 5 x LSN ou bilirubine totale > 1,5 - ≤ 3 x LSN	Suspendre le traitement
	ALAT ou ASAT > 5 - ≤ 10 x LSN	Suspendre IMFINZI et arrêter définitivement le trémélimumab (le cas échéant)
	ALAT ou ASAT > 3 x LSN concomitant avec bilirubine totale > 2 x LSN ^b	Arrêter définitivement

Effets indésirables	Intensité ^a	Modification du traitement
	ALAT ou ASAT > 10 x LSN ou bilirubine totale > 3 x LSN	
Hépatite à médiation immunitaire dans le cadre d'un CHC (ou envahissement tumoral secondaire du foie avec des valeurs initiales anormales) ^c	ALAT ou ASAT > 2,5 - ≤ 5 x VI et ≤ 20 x LSN	Suspendre le traitement
	ALAT ou ASAT > 5 - 7 x VI et ≤ 20 x LSN ou ALAT ou ASAT 2,5 - 5 x VI et ≤ 20 x LSN concomitant avec bilirubine totale > 1,5 - < 2 x LSN ^b	Suspendre IMFINZI et arrêter définitivement le trémélimumab (le cas échéant)
	ALAT ou ASAT > 7 x VI ou > 20 x LSN en fonction de ce qui interviendra en premier ou bilirubine > 3 x LSN	Arrêter définitivement
Colite ou diarrhée à médiation immunitaire	Grade 2	Suspendre le traitement
	Grade 3 pour IMFINZI en monothérapie	Suspendre le traitement
	Grade 3 pour IMFINZI + trémélimumab	Arrêter définitivement trémélimumab ^d
	Grade 4	Arrêter définitivement
Perforation intestinale ^e	Tout grade	Arrêter définitivement
Hyperthyroïdie à médiation immunitaire, thyroïdite	Grade 2 - 4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable
Hypothyroïdie à médiation immunitaire	Grade 2 - 4	Pas de changements
Insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire ou hypophysite / hypopituitarisme	Grade 2 - 4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable
Diabète sucré de type 1 à médiation immunitaire	Grade 2 - 4	Pas de changements
Néphrite à médiation immunitaire	Grade 2 avec créatininémie > 1,5 - 3 x (LSN ou valeur initiale)	Suspendre le traitement
	Grade 3 avec une créatininémie > 3 x la valeur initiale ou > 3-6 x LSN ; grade 4 avec une créatininémie > 6 x LSN	Arrêter définitivement
	Grade 2 pendant > 1 semaine	Suspendre le traitement

Effets indésirables	Intensité ^a	Modification du traitement
Eruption cutanée ou dermatite à médiation immunitaire (incluant pemphigoïde)	Grade 3	
	Grade 4	Arrêter définitivement
Myocardite à médiation immunitaire	Grade 2 - 4	Arrêter définitivement
Myosite / Polymyosite/ Rhabdomyolyse à médiation immunitaire	Grade 2 ou 3	Suspendre le traitement ^f
	Grade 4	Arrêter définitivement
Réactions liées à la perfusion	Grade 1 ou 2	Arrêter ou ralentir la vitesse de perfusion
	Grade 3 ou 4	Arrêter définitivement
Infection	Grade 3 ou 4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable
Myasthénie grave à médiation immunitaire	Grade 2 - 4	Arrêter définitivement
Myélite transverse à médiation immunitaire	Tous grades confondus	Arrêter définitivement
Méningite à médiation immunitaire	Grade 2	Suspendre le traitement
	Grade 3 ou 4	Arrêter définitivement
Encéphalite à médiation immunitaire	Grade 2 - 4	Arrêter définitivement
Syndrome de Guillain Barré à médiation immunitaire	Grade 2 - 4	Arrêter définitivement
Autres effets indésirables à médiation immunitaire ^g	Grade 2 ou 3	Suspendre le traitement
	Grade 4	Arrêter définitivement
Effets indésirables non à médiation immunitaire		
Aplasie pure des globules rouges (érythroblastopénie) ^h	Tous grades confondus	Arrêter définitivement
Autres effets indésirables non à médiation immunitaire	Grade 2 et 3	Suspendre le traitement jusqu'au retour à un grade ≤ 1 ou retour à la situation initiale
	Grade 4	Arrêter définitivement ⁱ

^a Critères communs de terminologie pour les événements indésirables, version 4.03. ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; LSN : limite supérieure de la normale ; VI : valeur initiale.

^b Pour les patients ayant une autre cause, suivre les recommandations pour les augmentations de l'ASAT ou de l'ALAT sans élévation simultanée de la bilirubine.

^c Si l'ASAT et l'ALAT sont inférieures ou égales à la LSN basale chez les patients présentant une atteinte hépatique, suspendre ou arrêter définitivement le durvalumab en fonction des recommandations pour les hépatites sans atteinte hépatique

^d Arrêter définitivement le traitement par le trémélimumab en cas d'événement de grade 3 ; cependant, le traitement par le durvalumab peut être repris une fois l'événement résolu.

^e L'effet indésirable est uniquement associé à IMFINZI en association avec le trémélimumab.

^f Arrêter définitivement IMFINZI si les effets indésirables ne se résolvent pas en grade ≤ 1 dans les 30 jours ou s'il y a des signes d'insuffisance respiratoire.

^g Inclut thrombopénie immunitaire, pancréatite, arthrite à médiation immunitaire, uvéite, cystite non infectieuse et pseudopolyarthrite rhizomélisque.

- ^h L'effet indésirable est uniquement associé lorsque le traitement d'entretien par l'olaparib est utilisé en association avec IMFINZI, après un traitement par IMFINZI en association à une chimiothérapie à base de platine
- ⁱ À l'exception des anomalies biologiques de grade 4, pour lesquelles la décision d'arrêter le traitement doit être fondée sur les signes/symptômes cliniques qui les accompagnent et sur le jugement clinique.

En fonction de l'intensité de l'effet indésirable, IMFINZI et/ou le trémélimumab devront être suspendus et des corticoïdes devront être administrés (voir rubrique 4.4). Après suspension, IMFINZI et/ou le trémélimumab peuvent être repris dans les 12 semaines si les effets indésirables se sont améliorés jusqu'à un grade ≤ 1 et la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. IMFINZI et/ou le trémélimumab devront être définitivement arrêtés pour les effets indésirables à médiation immunitaire récurrents de grade 3 (sévéres) et pour tout effet indésirable à médiation immunitaire de grade 4 (menaçant le pronostic vital), à l'exception des endocrinopathies contrôlées par un traitement hormonal de substitution.

Populations particulières

Sujet âgé

Aucune adaptation posologique n'est requise chez le sujet âgé (≥ 65 ans) (voir rubrique 5.1).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique d'IMFINZI n'est recommandée pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, les données sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique d'IMFINZI n'est recommandée pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère sont trop limitées pour établir des conclusions chez cette population (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'IMFINZI chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies en ce qui concerne le CBNPC, le CBPC, le CVB et le CHC. Aucune donnée n'est disponible. En dehors de ses indications autorisées, IMFINZI en association avec le trémélimumab a été étudié chez des enfants âgés de 1 à 17 ans atteints de neuroblastome, de tumeur solide et de sarcome, cependant les résultats de l'étude ne permettent pas de conclure que les bénéfices d'une telle utilisation l'emportent sur les risques. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2.

Mode d'administration

IMFINZI est destiné à une utilisation intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse sur une durée d'1 heure (voir rubrique 6.6).

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

IMFINZI en association avec une chimiothérapie

Lorsqu'IMFINZI est administré en association avec une chimiothérapie, IMFINZI est administré avant la chimiothérapie le même jour.

IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de platine

Lorsqu'IMFINZI est administré en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de platine, le trémélimumab est administré en premier, puis IMFINZI, et enfin la chimiothérapie à base de platine le même jour.

Lorsqu'IMFINZI est administré en association avec une cinquième dose de trémélimumab et avec un traitement d'entretien par pémétréxed à la semaine 16, le trémélimumab est administré en premier, puis IMFINZI, et enfin le traitement d'entretien par pémétréxed le même jour.

IMFINZI, le trémélimumab et la chimiothérapie à base de platine sont administrés sous forme de perfusions intraveineuses distinctes. IMFINZI et le trémélimumab sont administrés chacun sur une durée d'une heure. Pour la chimiothérapie à base de platine, se reporter au RCP pour plus d'informations sur l'administration. Pour le traitement d'entretien par pémétréxed, se reporter au RCP pour plus d'informations sur l'administration. Il convient d'utiliser des poches et des filtres de perfusion distincts à chaque perfusion.

Durant le cycle 1, la perfusion de trémélimumab doit être suivie de la perfusion d'IMFINZI qui doit débiter environ 1 heure (2 heures maximum) après la fin de la perfusion de trémélimumab. La perfusion de chimiothérapie à base de platine doit débiter environ 1 heure (2 heures au maximum) après la fin de la perfusion d'IMFINZI. En l'absence de problème cliniquement significatif au cours du cycle 1, les cycles suivants d'IMFINZI peuvent, à la discrétion du médecin, être administrés immédiatement après le trémélimumab et la durée qui sépare la fin de la perfusion d'IMFINZI et le début de la chimiothérapie peut être réduite à 30 minutes.

IMFINZI en association avec le trémélimumab

Pour le CHC non résécable, lorsqu'IMFINZI est administré en association avec le trémélimumab, administrer le trémélimumab avant IMFINZI, le même jour. IMFINZI et trémélimumab sont administrés sous forme de perfusions intraveineuses distinctes. Voir le RCP du trémélimumab pour plus d'informations concernant l'administration de ce médicament.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Se reporter à la rubrique 4.2, tableau 2 pour les modifications de traitement recommandées.

En ce qui concerne les effets indésirables à médiation immunitaire suspectés, une évaluation appropriée doit être menée afin de confirmer l'étiologie et d'exclure d'autres étiologies. En fonction de la sévérité de l'effet indésirable, IMFINZI ou IMFINZI en association avec le trémélimumab devront être suspendus ou définitivement arrêtés. Un traitement par corticoïdes ou une thérapie endocrinienne devra être initié. Pour les événements nécessitant une corticothérapie et lorsqu'une amélioration à un grade ≤ 1 est obtenue, une diminution des corticoïdes devra être initiée et poursuivie pendant au moins 1 mois. Il conviendra d'envisager d'augmenter la dose de corticoïdes et/ou d'utiliser des immunosuppresseurs systémiques supplémentaires en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Pneumopathie à médiation immunitaire

Une pneumopathie à médiation immunitaire ou pneumopathie interstitielle diffuse, définie comme nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques et sans autre étiologie évidente, est survenue chez des patients recevant IMFINZI, IMFINZI en association avec le trémélimumab, IMFINZI en association à une chimiothérapie à base de platine suivie par IMFINZI en association avec l'olaparib ou en association avec une chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Pour les événements de grade 2, une dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent devra être instaurée, suivie d'une réduction progressive de la posologie. Pour les événements de grade 3 ou 4, une dose initiale de 2 à 4 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être instaurée, suivie d'une réduction progressive de la posologie.

Pneumopathie inflammatoire et pneumopathie radique

Une pneumopathie radique est fréquemment observée chez les patients recevant une radiothérapie des poumons et la présentation clinique de la pneumopathie à médiation immunitaire est très similaire à celle de la pneumopathie radique. Dans l'étude PACIFIC, chez les patients ayant reçu au moins 2 cycles de chimioradiothérapie concomitante dans les 1 à 42 jours précédant le début du traitement de l'étude, une pneumopathie inflammatoire ou pneumopathie radique est survenue chez 161 (33,9 %) patients dans le groupe traité par IMFINZI et 58 (24,8 %) dans le groupe placebo, y compris de grade 3 (3,4 % vs. 3,0 %) et de grade 5 (1,1 % vs. 1,7 %). Dans l'étude AEGEAN, chez les patients ayant reçu une radiothérapie postopératoire (PORT), une pneumopathie inflammatoire ou une pneumopathie radique sont survenues chez 10 (33,3 %) patients dans le groupe traité par IMFINZI et 3 (11,1 %) patients dans le groupe placebo, dont 2 patients avec un grade 3 maximum (6,7 %) dans le groupe traité par IMFINZI.

Dans l'étude ADRIATIC, chez les patients ayant achevé une chimioradiothérapie dans les 1 à 42 jours précédant le début du traitement de l'étude, une pneumopathie inflammatoire ou pneumopathie radique est survenue chez 100 (38,2 %) patients dans le groupe traité par IMFINZI et 80 (30,2 %) dans le groupe placebo, y compris de grade 3 (3,1 % vs. 2,3 %) et de grade 5 (0,4 % vs. 0,0).

Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes de pneumopathie inflammatoire ou pneumopathie radique. Les suspicions de pneumopathie doivent être confirmées par imagerie radiographique pour exclure les autres étiologies infectieuses ou liées à la maladie, et traitées conformément aux recommandations de la rubrique 4.2.

Hépatite à médiation immunitaire

Des cas d'hépatite à médiation immunitaire, définie comme nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques et sans autre étiologie évidente, ont été décrits chez des patients recevant IMFINZI ou IMFINZI en association avec le trémélimumab ou en association avec une chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Surveiller les taux d'alanine aminotransférase, d'aspartate aminotransférase, de bilirubine totale et de phosphatase alcaline avant l'initiation du traitement et avant chaque perfusion ultérieure. Une surveillance supplémentaire doit être envisagée en fonction de l'évaluation clinique. L'hépatite à médiation immunitaire doit être traitée conformément aux recommandations de la rubrique 4.2. Quel que soit le grade de l'événement, des corticoïdes doivent être administrés à la dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une réduction progressive de la posologie.

Colite à médiation immunitaire

Des cas de colite ou de diarrhée à médiation immunitaire, définie comme nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques et sans autre étiologie évidente, ont été décrits chez des patients recevant IMFINZI ou IMFINZI en association avec le trémélimumab ou en association avec une chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Des effets indésirables de perforation intestinale et de perforation du gros intestin ont été signalés chez des patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab. Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes de colite ou de diarrhée et de perforation intestinale et traités conformément aux recommandations de la rubrique 4.2. Pour les événements de grade 2 à 4, des corticoïdes doivent être administrés à la dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une réduction progressive de la posologie. En cas de suspicion de perforation intestinale, consulter immédiatement un chirurgien, QUELQUE SOIT le grade de l'événement.

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Hypothyroïdie, hyperthyroïdie et thyroïdite à médiation immunitaire

Des cas d'hypothyroïdie, d'hyperthyroïdie et de thyroïdite à médiation immunitaire sont survenus chez des patients recevant IMFINZI ou IMFINZI en association avec le trémélimumab ou en association avec une chimiothérapie et une hypothyroïdie peut suivre une hyperthyroïdie (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés par des tests de la fonction thyroïdienne pour déceler d'éventuelles anomalies, avant et périodiquement au cours du traitement par IMFINZI et tel qu'indiqué en fonction de l'évaluation clinique. Les cas d'hypothyroïdie, d'hyperthyroïdie et de thyroïdite à médiation

immunitaire doivent être traités conformément aux recommandations de la rubrique 4.2. En cas d'hypothyroïdie à médiation immunitaire de grade 2 à 4, il convient d'instaurer une hormonothérapie thyroïdienne substitutive comme cliniquement indiqué. En cas d'hyperthyroïdie/thyroïdite à médiation immunitaire de grade 2 à 4, une prise en charge symptomatique peut être mise en œuvre.

Insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire

Des cas d'insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire ont été décrits chez des patients recevant IMFINZI ou IMFINZI en association avec le trémélimumab ou en association avec une chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes cliniques d'insuffisance surrénalienne. En cas d'insuffisance surrénalienne symptomatique, les patients doivent être traités conformément aux recommandations de la rubrique 4.2. Des corticoïdes doivent être administrés à la dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une réduction progressive de la posologie ainsi que d'une hormonothérapie substitutive, comme cliniquement indiqué, pour les grades 2 à 4.

Diabète sucré de type 1 à médiation immunitaire

Des cas de diabète sucré de type 1 à médiation immunitaire, qui peuvent se présenter dans un premier temps sous la forme d'une acidocétose diabétique, pouvant être d'issue fatale si elle n'est pas détectée à temps, ont été décrits chez des patients recevant IMFINZI ou IMFINZI en association avec le trémélimumab ou en association avec une chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes cliniques de diabète sucré de type 1. En cas de diabète sucré de type 1 symptomatique, les patients doivent être traités conformément aux recommandations de la rubrique 4.2. Un traitement par insuline peut être instauré comme cliniquement indiqué pour les grades 2 à 4.

Hypophysite / hypopituitarisme à médiation immunitaire

Des cas d'hypophysite ou d'hypopituitarisme à médiation immunitaire ont été décrits chez des patients recevant IMFINZI ou IMFINZI en association avec le trémélimumab ou en association avec une chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes cliniques d'hypophysite ou d'hypopituitarisme. En cas d'hypophysite ou d'hypopituitarisme symptomatique, les patients doivent être traités conformément aux recommandations de la rubrique 4.2. Des corticoïdes doivent être administrés à la dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une réduction progressive de la posologie ainsi qu'une hormonothérapie substitutive, comme cliniquement indiqué, pour les grades 2 à 4.

Néphrite à médiation immunitaire

Des cas de néphrite à médiation immunitaire, définie comme nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques et sans autre étiologie évidente, ont été décrits chez les patients recevant IMFINZI ou IMFINZI en association avec le trémélimumab ou en association avec une chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés par une évaluation de la fonction rénale pour déceler d'éventuelles anomalies avant et périodiquement pendant le traitement par IMFINZI ou IMFINZI en association avec le trémélimumab et traités conformément aux recommandations de la rubrique 4.2. Des corticoïdes doivent être administrés à la dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une réduction progressive de la posologie pour les grades 2 à 4.

Eruption cutanée à médiation immunitaire

Des cas d'éruptions cutanées ou de dermatites à médiation immunitaire (incluant des pemphigoïdes), définies comme nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques et sans autre étiologie évidente, ont été décrits chez des patients recevant IMFINZI ou IMFINZI en association avec le trémélimumab ou en association avec une chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Des cas de Syndrome de Stevens-Johnson ou de nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de PD-1. Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes d'éruption cutanée ou de dermatite et être traités conformément aux recommandations de la rubrique 4.2. Des corticoïdes doivent être administrés à la dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une réduction progressive de la posologie en cas de grade 2 (> 1 semaine) ou de grade 3 et 4.

Myocardite à médiation immunitaire

Une myocardite à médiation immunitaire, qui peut être fatale, est survenue chez des patients recevant IMFINZI ou IMFINZI en association avec le trémélimumab ou en association avec une chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes de myocardite à médiation immunitaire et être traités conformément aux recommandations de la rubrique 4.2. Des corticoïdes doivent être administrés à la dose initiale de 2 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une réduction progressive de la posologie pour les grades 2 à 4. En l'absence d'amélioration dans les 2 à 3 jours suivant le début des corticoïdes, il convient d'instaurer rapidement un traitement immunosuppresseur supplémentaire. En cas de résolution (grade 0), une diminution des corticoïdes doit être débutée et poursuivie pendant au moins un mois.

Pancréatite à médiation immunitaire

Des cas de pancréatites à médiation immunitaire ont été décrits chez des patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie ou en association avec une chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour déceler tous signes et symptômes de pancréatite à médiation immunitaire et être traités conformément aux recommandations de la rubrique 4.2.

Autres effets indésirables à médiation immunitaire

Compte tenu du mécanisme d'action d'IMFINZI ou IMFINZI en association avec le trémélimumab, d'autres effets indésirables à médiation immunitaire éventuels peuvent survenir. Les effets indésirables à médiation immunitaire suivants ont été observés chez des patients traités par IMFINZI en monothérapie ou IMFINZI en association avec le trémélimumab ou en association avec une chimiothérapie : myasthénie grave, myélite transverse, myosite, polymyosite, rhabdomyolyse, méningite, encéphalite, syndrome de Guillain-Barré, thrombopénie immunitaire, arthrite à médiation immunitaire, uvéite, cystite non infectieuse et pseudopolyarthrite rhizomélisque (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes et être traités, conformément aux recommandations en rubrique 4.2. Des corticoïdes doivent être administrés à la dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une réduction progressive de la posologie pour les grades 2 à 4.

Réactions liées à la perfusion

Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes de réactions liées à la perfusion. Des cas de réactions sévères liées à la perfusion ont été rapportés chez des patients recevant IMFINZI ou IMFINZI en association avec le trémélimumab ou en association avec une chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Des réactions liées à la perfusion doivent être prises en charge selon les recommandations en rubrique 4.2. En cas de grade de sévérité 1 ou 2, il est possible d'envisager pour les réactions liées à la perfusion ultérieures, une prémédication prophylactique. Pour les grades 3 ou 4, les réactions sévères liées à la perfusion doivent être prises en charge conformément à la pratique médicale courante, aux recommandations cliniques appropriées et /ou aux recommandations des sociétés savantes en vigueur.

Patients atteints d'une maladie auto-immune préexistante

Chez les patients atteints d'une maladie auto-immune (MAI) préexistante, les données issues d'études observationnelles suggèrent un risque accru d'effets indésirables liés à l'immunité après un traitement par inhibiteur de point de contrôle immunitaire par rapport aux patients ne présentant pas de MAI préexistante. De plus, les poussées de MAI sous-jacentes étaient fréquentes, mais la majorité était légère et gérable.

Précaution spécifique à la maladie (CVB)

Cholangite et infections des voies biliaires

La cholangite et les infections des voies biliaires ne sont pas rares chez les patients atteints de CVB avancés. Des événements de type cholangite ont été rapportés dans l'étude TOPAZ-1 dans les deux groupes de traitement (14,5 % [IMFINZI + chimiothérapie] contre 8,2 % [placebo + chimiothérapie]) ;

ces cas étaient principalement associés à des prothèses biliaires et n'étaient pas d'étiologie à médiation immunitaire. Les patients atteints de CVB (en particulier ceux avec une prothèse biliaire) doivent être étroitement surveillés pour détecter l'apparition d'une cholangite ou d'infections des voies biliaires avant l'instauration du traitement et, régulièrement, par la suite.

Précaution spécifique au traitement (IMFINZI en association avec l'olaparib dans le cancer de l'endomètre)

Toxicité hématologique

Des cas d'aplasie pure des globules rouges (érythroblastopénie) (voir rubrique 4.8) ont été rapportés lors du traitement d'entretien par l'olaparib en association avec IMFINZI après un traitement par IMFINZI en association avec une chimiothérapie à base de platine. Si le diagnostic d'érythroblastopénie est confirmé, le traitement par IMFINZI et olaparib doit être arrêté.

Des cas d'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) ont été rapportés lors du traitement d'entretien par l'olaparib en association avec IMFINZI, après un traitement par IMFINZI en association avec une chimiothérapie à base de platine. Si le diagnostic d'AHAI est confirmé, le traitement par IMFINZI et olaparib doit être arrêté.

CBNPC métastatique

Les données disponibles sont limitées chez les patients âgés (≥ 75 ans) traités par IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de platine (voir rubriques 4.8 et 5.1). Un examen attentif du rapport bénéfice/risque potentiel de ce schéma thérapeutique est recommandé sur une base individuelle.

Patients exclus des études cliniques

Les patients présentant les conditions suivantes à l'inclusion ont été exclus des études cliniques : statut de performance ECOG ≥ 2 ; une maladie auto-immune active ou précédemment documentée au cours des 2 ans ayant précédé le début de l'étude ; un antécédent d'immunodéficience ; un antécédent d'effets indésirables à médiation immunitaire sévères ; pathologies nécessitant une immunosuppression systémique, à l'exception de doses physiologiques de corticostéroïdes systémiques (≤ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent) ; maladies concomitantes non contrôlées ; tuberculose active ou hépatite B ou C ou infection par le VIH ou patients devant recevoir un vaccin vivant atténué dans les 30 jours avant ou après le début d'IMFINZI. En l'absence de données, le durvalumab doit être utilisé avec prudence chez ces populations après une évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel sur une base individuelle.

La sécurité de l'irradiation crânienne prophylactique (ICP) concomitante avec IMFINZI chez les patients présentant un CBPC-SE n'est pas connue.

Pour plus d'information sur les critères d'exclusion spécifiques à chaque étude, se référer à la rubrique 5.1.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'utilisation de corticoïdes systémiques ou immunosupresseurs avant de débiter le durvalumab, à l'exception de dose physiologique de corticostéroïdes systémiques (≤ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent), n'est pas recommandée en raison de son interférence possible avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité du durvalumab. Néanmoins, le traitement par corticoïdes systémiques ou immunosupresseurs peut être utilisé après avoir débuté le durvalumab pour traiter les effets indésirables liés à l'immunité (voir rubrique 4.4).

Aucune étude pharmacocinétique (PK) d'interaction médicamenteuse formelle n'a été menée avec le durvalumab. Les voies d'élimination principales du durvalumab étant le catabolisme des protéines via le système réticuloendothélial ou de disposition médiée par la cible, aucune interaction médicamenteuse métabolique n'est attendue. Les interactions médicamenteuses PK entre le durvalumab et la chimiothérapie ont été évaluées dans l'étude CASPIAN et il a été montré que le traitement concomitant par durvalumab n'impactait pas la PK de l'étoposide, du carboplatine ou du

cisplatine. En outre, sur la base de l'analyse PK de population, la chimiothérapie concomitante n'a pas eu d'impact significatif sur la PK du durvalumab. Les interactions médicamenteuses PK entre le durvalumab en association avec le trémélimumab et la chimiothérapie à base de platine ont été évaluées dans l'étude POSEIDON et n'ont révélé aucune interaction PK cliniquement significative entre le trémélimumab, le durvalumab, le nab-paclitaxel, la gemcitabine, le pémétréxed, le carboplatine ou le cisplatine en traitement concomitant.

De plus, dans l'étude DUO-E, l'exposition au durvalumab était similaire dans les deux bras de traitement, ce qui indique qu'il n'y a eu aucune interaction médicamenteuse PK cliniquement significative entre le durvalumab et l'olaparib, bien que l'exposition à l'olaparib n'ait pas été mesurée tout au long de l'étude.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement par le durvalumab et la poursuivre pendant au moins 3 mois après la dernière administration de durvalumab.

Grossesse

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation du durvalumab chez la femme enceinte. Sur la base de son mécanisme d'action, le durvalumab peut potentiellement impacter l'évolution de la grossesse. Dans un modèle murin allogénique de grossesse, la perturbation de la voie de signalisation PD-L1 a conduit à une augmentation des pertes fœtales. Les études chez l'animal sur le durvalumab n'ont pas révélé de reprotoxicité (voir rubrique 5.3). Il est connu que l'immunoglobuline humaine IgG1 traverse la barrière placentaire et le passage placentaire du durvalumab a été confirmé dans les études réalisées sur les animaux. L'administration du durvalumab chez la femme enceinte peut causer des dommages chez le fœtus en conséquence son utilisation n'est recommandée ni pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer sans méthode efficace de contraception pendant le traitement et pour au moins 3 mois après la dernière dose.

Allaitement

On ignore si le durvalumab est sécrété dans le lait maternel. Les données toxicologiques disponibles chez les singes cynomolgus ont montré de faibles taux de durvalumab dans le lait maternel au 28^{ème} jour après la naissance (voir rubrique 5.3). Chez les humains, les anticorps peuvent être sécrétés dans le lait maternel, toutefois le potentiel d'absorption et la nature des dommages éventuels chez le nouveau-né sont inconnus. Ainsi un risque potentiel pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'arrêter l'allaitement, soit d'arrêter ou de temporairement suspendre le durvalumab, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible sur les effets possibles du durvalumab sur la fertilité des humains ou des animaux.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le durvalumab n'a pas d'influence ou a une influence négligeable sur la capacité à conduire un véhicule et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

IMFINZI en monothérapie

La tolérance d'IMFINZI en monothérapie repose sur les données poolées obtenues chez 4 642 patients présentant de nombreux types de tumeurs. IMFINZI a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, de 20 mg/kg toutes les 4 semaines ou de 1 500 mg toutes les 4 semaines. Les effets

indésirables les plus fréquents (>10 %) étaient : toux/toux productive (18,1 %), diarrhées (15,1 %), éruption cutanée (15,0 %), arthralgie (12,4 %), fièvre (12,5 %), douleur abdominale (11,8 %), infections des voies respiratoires supérieures (11,8%), prurit (11,1 %) et hypothyroïdie (11,6%). Les effets indésirables de Grade CTCAE ≥ 3 les plus fréquents (> 2 %) ont été la pneumonie (3,4 %) et l'aspartate aminotransférase augmentée ou l'alanine aminotransférase augmentée (2,5 %).

Le traitement par IMFINZI a été arrêté pour cause d'effets indésirables chez 3,9 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient la pneumopathie inflammatoire (1,1 %) et la pneumonie (0,8 %).

Le traitement par IMFINZI a été différé ou interrompu pour cause d'effets indésirables chez 13,1 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit au report ou à l'interruption du traitement étaient la pneumonie (2,3 %) et l'aspartate aminotransférase augmentée/alanine aminotransférase augmentée (2,0 %).

La tolérance d'IMFINZI en monothérapie chez les patients traités pour un CHC repose sur les données obtenues chez 492 patients et correspond au profil de tolérance global du groupe traité par IMFINZI en monothérapie (N = 4 642). Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) étaient l'aspartate aminotransférase augmentée/alanine aminotransférase augmentée (20,3 %), douleurs abdominales (17,9 %), diarrhées (15,9 %), prurit (15,4 %) et éruption cutanée (15,2 %). Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents (> 2 %) ont été l'aspartate aminotransférase augmentée ou l'alanine aminotransférase augmentée (8,1 %) et les douleurs abdominales (2,2 %).

Le traitement par IMFINZI a été arrêté pour cause d'effets indésirables chez 3,7 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient l'aspartate aminotransférase augmentée/alanine aminotransférase augmentée (0,8 %) et l'hépatite (0,6 %).

Le traitement par IMFINZI a été différé ou interrompu pour cause d'effets indésirables chez 11,6 % des patients. L'effet indésirable le plus fréquent ayant conduit au report ou à l'interruption du traitement était l'aspartate aminotransférase augmentée/alanine aminotransférase augmentée (5,9 %).

IMFINZI en association avec la chimiothérapie

La tolérance d'IMFINZI administré en association avec une chimiothérapie repose sur les données poolées chez 1769 patients de 5 études (TOPAZ-1, CASPIAN, DUO-E, AEGEAN et NIAGARA). Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) étaient les suivants : neutropénie (41,7 %), anémie (40,8 %), nausées (40,1 %), fatigue (39,6 %), constipation (29,7 %), diminution de l'appétit (22,2 %), thrombopénie (21,5 %), alopecie (19,7 %), éruption cutanée (19,7 %), diarrhée (18,2 %), vomissements (16,8 %), douleurs abdominales (16,7 %), neuropathie périphérique (16,3 %), leucopénie (14,8 %), fièvre (14,0 %), prurit (13,0 %), hypothyroïdisme (11,9 %), arthralgie (11,5 %), toux/toux productive (11,0 %) et aspartate aminotransférase augmentée ou alanine aminotransférase augmentée (10,7 %). Les effets indésirables de grade CTCAE ≥ 3 les plus fréquents (> 2 %) ont été la neutropénie (25,2 %), l'anémie (13,7 %), la thrombopénie (6,9 %), la leucopénie (4,5 %), la fatigue (2,8 %), la pneumonie (2,4 %) et la neutropénie fébrile (2,1 %).

Le traitement par IMFINZI a été arrêté pour cause d'effets indésirables chez 6,2 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient l'éruption cutanée (0,7 %), la pneumopathie inflammatoire (0,7 %) et la fatigue (0,6 %).

Le traitement par IMFINZI a été différé ou interrompu pour cause d'effets indésirables chez 29,2 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'interruption du traitement étaient la neutropénie (12,6 %), la thrombopénie (4,5 %), l'anémie (3,9 %) et la leucopénie (2,1 %).

IMFINZI en association avec le trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine

La tolérance d'IMFINZI administré en association avec le trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie repose sur les données chez 330 patients ayant un CBNPC métastatique. Les effets indésirables les plus fréquents (> 20 %) étaient les suivants : anémie (49,7 %), nausées (41,5 %), neutropénie

(41,2 %), fatigue (36,1 %), éruption cutanée (25,8 %), thrombopénie (24,5 %) et diarrhée (21,5%). Les effets indésirables de grade CTCAE ≥ 3 les plus fréquents (> 2 %) ont été la neutropénie (23,9 %), l'anémie (20,6 %), la pneumonie (9,4 %), la thrombopénie (8,2 %), la leucopénie (5,5 %), la fatigue (5,2 %), la lipase augmentée (3,9 %), l'amylase augmentée (3,6 %), la neutropénie fébrile (2,4 %), la colite (2,1 %) et l'aspartate aminotransférase augmentée ou l'alanine aminotransférase augmentée (2,1 %).

Le traitement par IMFINZI a été arrêté pour cause d'effets indésirables chez 8,5 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient la pneumonie (2,1 %) et la colite (1,2 %).

Le traitement par IMFINZI a été interrompu pour cause d'effets indésirables chez 49,4 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'interruption du traitement étaient la neutropénie (16,1 %), l'anémie (10,3 %), la thrombopénie (7,3 %), la leucopénie (5,8 %), la pneumonie (5,2 %), l'aspartate aminotransférase augmentée ou l'alanine aminotransférase augmentée (4,8 %), la colite (3,3 %) et la pneumopathie inflammatoire (3,3 %).

IMFINZI en association avec le trémélimumab 300 mg

La tolérance d'IMFINZI administré en association avec une dose unique de 300 mg de trémélimumab repose sur les données poolées (pool CHC) obtenues chez 462 patients atteints de CHC ayant participé à l'étude HIMALAYA et à une autre étude conduite chez des patients atteints de CHC, l'étude 22. Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) étaient les suivants : éruption cutanée (32,5 %), prurit (25,5 %), diarrhée (25,3 %), douleur abdominale (19,7 %), aspartate aminotransférase augmentée ou l'alanine aminotransférase augmentée (18,0 %), fièvre (13,9 %), hypothyroïdie (13,0 %), toux/toux productive (10,8 %), œdème périphérique (10,4 %) et lipase augmentée (10,0 %) (voir Tableau 4). Les effets indésirables graves les plus fréquents (Grade CTCAE ≥ 3) étaient l'aspartate aminotransférase augmentée ou l'alanine aminotransférase augmentée (8,9 %), la lipase augmentée (7,1 %), l'amylase augmentée (4,3 %) et la diarrhée (3,9 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient la colite (2,6 %), la diarrhée (2,4 %), la pneumonie (2,2 %) et l'hépatite (1,7 %).

Le traitement de l'étude a été arrêté pour cause d'effets indésirables chez 6,5 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient les suivants : hépatite (1,5 %) et aspartate aminotransférase augmentée/alanine aminotransférase augmentée (1,3 %).

La gravité des effets indésirables des médicaments a été évaluée sur la base du CTCAE, définissant le grade 1=léger, le grade 2=modéré, le grade 3=sévère, le grade 4=menace vitale et le grade 5=décès.

IMFINZI en association à une chimiothérapie à base de platine suivi d'IMFINZI en association à l'olaparib 300 mg deux fois par jour

La tolérance d'IMFINZI administré en association à une chimiothérapie à base de platine suivi d'IMFINZI en association à l'olaparib 300 mg deux fois par jour repose sur les données obtenues chez 238 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre.

Les effets indésirables les plus fréquents (> 20 %) étaient l'anémie (61,8 %), les nausées (54,6 %), la fatigue (54,2 %), la neuropathie périphérique (51,7 %), l'alopécie (50,8 %), la neutropénie (39,5 %), la constipation (32,8 %), la thrombopénie (29,8 %), la diarrhée (28,2 %), les vomissements (25,6 %), l'arthralgie (24,4 %), l'éruption cutanée (23,5 %), les douleurs abdominales (23,5 %), la diminution de l'appétit (23,1 %) et la leucopénie (20,2 %).

Les effets indésirables les plus fréquents (> 2 %) de grade NCI CTCAE ≥ 3 étaient la neutropénie (25,2 %), l'anémie (23,5 %), la leucopénie (6,7 %), la thrombopénie (5,9 %), la fatigue (5,5 %), la neutropénie fébrile (3,4 %), les nausées (2,9 %), l'aspartate aminotransférase augmentée/alanine aminotransférase augmentée (2,9 %) et la neuropathie périphérique (2,5 %).

IMFINZI a été arrêté chez 4,6 % des patientes. L'effet indésirable le plus fréquent ayant conduit à l'arrêt du traitement était la pneumopathie (1,7 %).

IMFINZI a été interrompu chez 38,2 % des patientes. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à une interruption du traitement étaient l'anémie (13,4 %), la thrombopénie (11,8 %), la neutropénie (10,1 %), la leucopénie (2,9 %), l'hypothyroïdie (2,1 %) et l'infection des voies respiratoires supérieures (2,1 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 3 liste l'incidence des effets indésirables de l'ensemble des données poolées de tolérance pour IMFINZI en monothérapie (n= 4 642), chez les patients traités par IMFINZI en association avec une chimiothérapie (n= 1769) et chez les patients traités par IMFINZI en association avec une chimiothérapie à base de platine suivie d'IMFINZI en association à l'olaparib (chimiothérapie à base de platine + IMFINZI + olaparib) (n = 238). Sauf indication contraire, le tableau 4 liste l'incidence des effets indésirables chez les patients traités par IMFINZI en association avec le trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine dans l'étude POSEIDON (N=330) et chez les patients traités par IMFINZI en association avec une dose unique de trémélimumab 300 mg dans le pool CHC (N=462). Les effets indésirables sont classés selon la classe de systèmes d'organes de MedDRA. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de fréquence décroissant. La catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est définie comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupement de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Tableau 3. Effets indésirables chez les patients traités par IMFINZI

	IMFINZI en monothérapie	IMFINZI en association avec une chimiothérapie	Chimiothérapie à base de platine + IMFINZI + olaparib*
Infections et infestations			
Très fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures ^a		Infections des voies respiratoires supérieures ^a
Fréquent	Pneumonie ^{b,c} , Grippe, Candidose orale, Infections dentaires et des tissus mous buccaux ^d	Pneumonie ^{b,c} , Infections des voies respiratoires supérieures ^a , Infections dentaires et des tissus mous buccaux ^d	Pneumonie, Candidose orale, Infections dentaires et des tissus mous buccaux ^d
Peu fréquent		Candidose orale, Grippe	Grippe
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Très fréquent		Anémie, Leucopénie ^e , Neutropénie ^f , Thrombopénie ^g	Anémie ^h , Leucopénie ^h , Neutropénie ^h , Thrombopénie ^h ,
Fréquent		Neutropénie fébrile,	Aplasie pure des globules rouges (érythroblastopénie), Neutropénie fébrile ^h , Lymphopénie ⁱ ,
Peu fréquent	Thrombopénie immunitaire ^c	Pancytopénie ^c	Pancytopénie ^h
Rare		Thrombopénie immunitaire	
Affections du système immunitaire			
Fréquent			Hypersensibilité ^{i,j}
Affections endocriniennes			
Très fréquent	Hypothyroïdie ^k	Hypothyroïdie ^k	Hypothyroïdie
Fréquent	Hyperthyroïdie ^l	Hyperthyroïdie ^l ,	Hyperthyroïdie, Thyroïdite

	IMFINZI en monothérapie	IMFINZI en association avec une chimiothérapie	Chimiothérapie à base de platine + IMFINZI + olaparib*
Peu fréquent	Thyroïdite ^m , Insuffisance surrénalienne, Hypopituitarisme/hypophysite, Diabète sucré de type 1	Insuffisance surrénalienne, Diabète sucré de type 1, Hypopituitarisme/hypophysite, Thyroïdite ^m	
Rare	Diabète insipide		
Affections oculaires			
Peu fréquent		Uvéite	Uvéite
Rare	Uvéite		
Affections du métabolisme et de la nutrition			
Très fréquent		Diminution de l'appétit	Diminution de l'appétit ^h
Affections du système nerveux			
Très fréquent		Neuropathie périphérique ⁿ	Neuropathie périphérique, Sensation vertigineuse ⁱ , Céphalées ⁱ , Dysgueusie ^{i,o}
Peu fréquent	Myasthénie grave, Encéphalite ^{c,p}	Myasthénie grave	
Rare	Méningite	Encéphalite ^p	
Fréquence indéterminée	Syndrome de Guillain-Barré, Myélite transverse ^q		
Affections vasculaires			
Fréquent			Evènements thrombo-emboliques veineux ^{i,r}
Affections cardiaques			
Peu fréquent	Myocardite	Myocardite ^c	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Très fréquent	Toux / toux productive	Toux / toux productive	Toux / toux productive, Dyspnée ^{i,s}
Fréquent	Pneumopathie inflammatoire ^{c,t} , Dysphonie	Pneumopathie inflammatoire ^{c,t} , Dysphonie	Pneumopathie inflammatoire, Dysphonie
Peu fréquent	Pneumopathie interstitielle diffuse	Pneumopathie interstitielle diffuse ^c	Pneumopathie interstitielle diffuse
Affections gastro-intestinales			
Très fréquent	Diarrhées, Douleurs abdominales ^u	Diarrhées, Douleurs abdominales ^u , Constipation, Nausées, Vomissements	Diarrhées, Douleurs abdominales ^u , Constipation ^h , Nausées ^h , Vomissements ^h , Stomatite ^h
Fréquent		Stomatite ^v , Colite ^w	Dyspepsie ⁱ , Colite ^w
Peu fréquent	Colite ^{c,w} , Pancréatite ^x	Pancréatite ^x	
Rare	Maladie cœliaque ^q , Insuffisance pancréatique exocrine	Maladie cœliaque ^q , Insuffisance pancréatique exocrine	
Affections hépatobiliaires			
Très fréquent		Aspartate aminotransférase augmentée ou Alanine	Aspartate aminotransférase augmentée ou Alanine

	IMFINZI en monothérapie	IMFINZI en association avec une chimiothérapie	Chimiothérapie à base de platine + IMFINZI + olaparib*
		aminotransférase augmentée ^y	aminotransférase augmentée
Fréquent	Hépatite ^{c,z} , Aspartate aminotransférase augmentée ou Alanine aminotransférase augmentée ^{c,y}	Hépatite ^{c,z}	
Peu fréquent			Hépatite ^z
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Très fréquent	Eruption cutanée ^{aa} , Prurit	Eruption cutanée ^{aa} , Alopecie, Prurit	Eruption cutanée ^{aa} , Alopecie ^h , Prurit
Fréquent	Sueurs nocturnes	Dermatite	Dermatite ^{bb}
Peu fréquent	Dermatite, Psoriasis, Pemphigoïde ^{cc}	Pemphigoïde ^{cc} , Sueurs nocturnes, Psoriasis	Sueurs nocturnes
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			
Très fréquent	Arthralgie	Arthralgie	Arthralgie ^h , Myalgie
Fréquent	Myalgie	Myalgie	
Peu fréquent	Myosite ^{dd} , Arthrite à médiation immunitaire ^{ee}	Arthrite à médiation immunitaire ^{ee} , Myosite ^{dd}	Myosite
Rare	Polymyosite ^{ff} , Pseudopolyarthrite rhizomélisque	Pseudopolyarthrite rhizomélisque ^{gg}	Pseudopolyarthrite rhizomélisque ^{gg}
Affections du rein et des voies urinaires			
Très fréquent			Créatinine sanguine augmentée
Fréquent	Créatinine sanguine augmentée, Dysurie	Créatinine sanguine augmentée, Dysurie	Dysurie
Peu fréquent	Néphrite ^{hh} , Cystite non infectieuse	Cystite non infectieuse, Néphrite ^{hh}	Cystite non infectieuse ^h
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Très fréquent	Fièvre	Fièvre, Fatigue ⁱⁱ	Fièvre, Fatigue ^h , Œdème périphérique ^{jj}
Fréquent	Œdème périphérique ^{jj}	Œdème périphérique ^{jj}	
Lésions, intoxication et complications liées aux procédures			
Fréquent	Réaction liée à la perfusion ^{kk}	Réaction liée à la perfusion ^{kk}	Réaction liée à la perfusion

La fréquence des effets indésirables peut ne pas être entièrement attribuée au durvalumab seul, mais peut contenir des contributions de la maladie sous-jacente ou d'autres médicaments utilisés en association.

* étude globale d'un traitement comprenant jusqu'à six cycles de 21 jours par chimiothérapie à base de platine en association avec IMFINZI, suivi d'IMFINZI en association avec l'olaparib.

^a inclut laryngite, nasopharyngite, abcès périamygdalien, pharyngite, rhinite, sinusite, angine, trachéobronchite et infection des voies respiratoires supérieures.

^b inclut pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie, pneumonie à adénovirus, pneumonie bactérienne, pneumonie à cytomégalovirus, pneumonie à *haemophilus*, pneumonie à pneumocoques, pneumonie à streptocoques, pneumonie à *candida*, pneumonie à *klebsiella* et pneumonie à *legionella*.

^c y compris d'issue fatale.

^d inclut gingivite, infection buccale, parodontite, pulpite dentaire, abcès dentaire et infection dentaire.

^e inclut leucopénie et globules blancs diminués.

^f inclut neutropénie et neutrophiles diminués.

^g inclut thrombopénie et numération plaquettaire diminuée.

^h les effets indésirables ne s'appliquent qu'à la chimiothérapie dans l'étude DUO-E.

ⁱ les effets indésirables ne s'appliquent qu'à l'olaparib dans l'étude DUO-E.

- ^j inclut hypersensibilité médicamenteuse et hypersensibilité.
- ^k inclut hypothyroïdie auto-immune, hypothyroïdie, hypothyroïdie à médiation immunitaire et augmentation de l'hormone thyroïdienne dans le sang.
- ^l inclut hyperthyroïdie, maladie de Graves, hyperthyroïdie à médiation immunitaire et diminution de l'hormone thyroïdienne dans le sang.
- ^m inclut thyroïdite auto-immune, thyroïdite à médiation immunitaire, thyroïdite et thyroïdite subaiguë.
- ⁿ inclut neuropathie périphérique, paresthésie et neuropathie sensorielle périphérique.
- ^o inclut dysgueusie et trouble du goût
- ^p inclut encéphalite, encéphalite auto-immune, encéphalite à médiation immunitaire et encéphalite non infectieuse.
- ^q les événements ont été rapportés à partir des données postérieures à la mise sur le marché.
- ^r inclut thrombose veineuse profonde, embolie, embolie veineuse, thrombose veineuse pelvienne, thrombose veineuse superficielle et thrombose.
- ^s inclut dyspnée et dyspnée d'effort
- ^t inclut pneumopathie inflammatoire et maladie pulmonaire à médiation immunitaire
- ^u inclut douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute et douleur du flanc.
- ^v inclut stomatite et inflammation des muqueuses.
- ^w inclut colite, entérite, entérocite, entérocite à médiation immunitaire et proctite
- ^x inclut pancréatite, pancréatite aiguë et pancréatite à médiation immunitaire.
- ^y inclut alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, enzymes hépatiques augmentées et transaminases augmentées.
- ^z inclut hépatite, hépatite auto-immune, hépatite toxique, hépatite aiguë, hépatotoxicité, hépatite à médiation immunitaire et cytolysé hépatique.
- ^{aa} inclut éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculeuse, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée pustuleuse, érythème, eczéma et éruption cutanée.
- ^{bb} inclut dermatite et dermatite à médiation immunitaire.
- ^{cc} inclut pemphigoïde, dermatite bulleuse et pemphigus. La fréquence rapportée dans les études achevées et en cours est peu fréquent.
- ^{dd} inclut myosite et rhabdomyolyse.
- ^{ee} inclut arthrite auto-immune, arthrite à médiation immunitaire, polyarthrite et polyarthrite rhumatoïde.
- ^{ff} une polymyosite (fatale) a été observée chez un patient traité par IMFINZI dans un essai clinique sponsorisé en cours, en dehors des données poolées.
- ^{gg} non observé dans le pool IMFINZI + chimiothérapie ou dans les données chimiothérapie à base de platine + IMFINZI + olaparib mais observé dans d'autres études cliniques sponsorisées par AstraZeneca
- ^{hh} inclut néphrite auto-immune, néphrite tubulo-interstitielle, néphrite, glomérulonéphrite, glomérulonéphrite extramembraneuse et une néphrite à médiation immunitaire.
- ⁱⁱ inclut fatigue et asthénie.
- ^{jj} inclut œdème périphérique et gonflement périphérique.
- ^{kk} inclut réaction à la perfusion et urticaire débutant le jour du traitement ou 1 jour après

Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités par IMFINZI en association avec le trémélimumab

	IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine	IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg
Infections et infestations		
Très fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures ^a , Pneumonie ^b	
Fréquent	Grippe, Candidose orale	Infections des voies respiratoires supérieures ^a , Pneumonie ^b , Grippe, Infections dentaires et des tissus mous buccaux ^c
Peu fréquent	Infections dentaires et des tissus mous buccaux ^c	Candidose orale

	IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine	IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Très fréquent	Anémie ^d , Neutropénie ^{d,e} , Thrombopénie ^{d,f} , Leucopénie ^{d,g}	
Fréquent	Neutropénie fébrile ^d , Pancytopenie ^d	
Peu fréquent	Thrombopénie immunitaire	
Fréquence indéterminée		Thrombopénie immunitaire ^h
Affections endocriniennes		
Très fréquent	Hypothyroïdie ⁱ	Hypothyroïdie ⁱ
Fréquent	Hyperthyroïdie ^j , Insuffisance surrénalienne, Hypopituitarisme/hypophysite, Thyroïdite ^k	Hyperthyroïdie ^j , Thyroïdite ^k , Insuffisance surrénalienne
Peu fréquent	Diabète insipide, Diabète sucré de type 1	Hypopituitarisme/hypophysite
Fréquence indéterminée		Diabète insipide ^h , Diabète sucré de type 1 ^h
Affections oculaires		
Peu fréquent	Uvéite	
Rare		Uvéite ^h
Affections du métabolisme et de la nutrition		
Très fréquent	Diminution de l'appétit ^d	
Affections du système nerveux		
Fréquent	Neuropathie périphérique ^{d,l}	
Peu fréquent	Encephalite ^m	Myasthénie grave, Méningite
Fréquence indéterminée	Myasthénie grave ⁿ , Syndrome de Guillain- Barré ⁿ , Méningite ⁿ , Myélite transverse ^o	Syndrome de Guillain-Barré ^h , Encéphalite ^h , Myélite transverse ^o
Affections cardiaques		
Peu fréquent	Myocardite ^p	Myocardite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Très fréquent	Toux / toux productive	Toux / toux productive
Fréquent	Pneumopathie inflammatoire ^q , Dysphonie	Pneumopathie inflammatoire ^q
Peu fréquent	Pneumopathie interstitielle diffuse	Dysphonie, Pneumopathie interstitielle diffuse
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent	Nausées ^d , Diarrhées, Constipation ^d , Vomissements ^d	Diarrhées, Douleurs abdominales ^r
Fréquent	Stomatite ^{d,s} , Amylase augmentée, Douleurs abdominales ^r , Lipase augmentée, Colite ^t , Pancréatite ^u	Lipase augmentée, Amylase augmentée, Colite ^t , Pancréatite ^u
Rare	Maladie cœliaque ⁿ	Maladie cœliaque ^h
Fréquence indéterminée	Perforation intestinale ⁿ , perforation du gros intestin ⁿ	Perforation intestinale ^h , perforation du gros intestin ^h
Affections hépatobiliaires		
Très fréquent	Aspartate aminotransférase augmentée ou Alanine aminotransférase augmentée ^v	Aspartate aminotransférase augmentée ou Alanine aminotransférase augmentée ^v
Fréquent	Hépatite ^w	Hépatite ^w
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Très fréquent	Alopécie ^d , Eruption cutanée ^x , Prurit	Eruption cutanée ^x , Prurit
Fréquent		Dermatite ^y , Sueurs nocturnes
Peu fréquent	Dermatite, Sueurs nocturnes, Pemphigoïde	Pemphigoïde
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		
Très fréquent	Arthralgie	
Fréquent	Myalgie	Myalgie

	IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine	IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg
Peu fréquent	Myosite ^z , Polymyosite ^z , Arthrite à médiation immunitaire ⁿ	Myosite ^z , Polymyosite ^z , Arthrite à médiation immunitaire, Pseudopolyarthrite rhizomélitique
Fréquence indéterminée	Pseudopolyarthrite rhizomélitique ⁿ	
Affections du rein et des voies urinaires		
Fréquent	Créatinine sanguine augmentée, Dysurie	Créatinine sanguine augmentée, Dysurie
Peu fréquent	Néphrite, Cystite non infectieuse	Néphrite ^{aa}
Fréquence indéterminée		Cystite non infectieuse ^h
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	Fatigue ^d , Fièvre	Fièvre, Œdème périphérique ^{bb}
Fréquent	Œdème périphérique ^{bb}	
Lésions, intoxication et complications liées aux procédures		
Fréquent	Réaction liée à la perfusion ^{cc}	Réaction liée à la perfusion ^{cc}

^a inclut laryngite, nasopharyngite, pharyngite, rhinite, sinusite, angine, trachéobronchite et infection des voies respiratoires supérieures.

^b inclut pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie et pneumonie bactérienne.

^c inclut parodontite, pulpite dentaire, abcès dentaire et infection dentaire.

^d l'effet indésirable ne s'applique qu'à la chimiothérapie dans l'étude POSEIDON.

^e inclut neutropénie et diminution du nombre de neutrophiles.

^f inclut diminution du nombre de plaquettes et thrombopénie.

^g inclut leucopénie et diminution du nombre de globules blancs.

^h l'effet indésirable n'a pas été observé dans le pool CHC, mais a été rapporté chez des patients traités par IMFINZI ou IMFINZI+trémélimumab dans des essais cliniques sponsorisés par AstraZeneca.

ⁱ inclut augmentation de l'hormone thyroïdienne dans le sang, hypothyroïdie et hypothyroïdie à médiation immunitaire.

^j inclut diminution de l'hormone thyroïdienne dans le sang et hyperthyroïdie.

^k inclut thyroïdite auto-immune, thyroïdite à médiation immunitaire, thyroïdite et thyroïdite subaiguë.

^l inclut neuropathie périphérique, paresthésie et neuropathie périphérique sensitive

^m inclut encéphalite et encéphalite auto-immune.

ⁿ l'effet indésirable n'a pas été observé dans l'étude POSEIDON, mais a été rapporté chez des patients traités par IMFINZI ou IMFINZI+trémélimumab dans des essais cliniques autres que POSEIDON.

^o rapporté dans des études cliniques autres que l'étude POSEIDON et le pool CHC.

^p inclut myocardite auto-immune.

^q inclut pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire et pneumopathie inflammatoire.

^r inclut douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute et douleur du flanc.

^s inclut inflammation des muqueuses et stomatite.

^t inclut colite, entérite et entérocolite.

^u inclut pancréatite auto-immune, pancréatite et pancréatite aiguë.

^v inclut alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, enzymes hépatiques augmentées et transaminases augmentées.

^w inclut hépatite auto-immune, hépatite, lésion hépatocellulaire, hépatotoxicité, hépatite aiguë et hépatite à médiation immunitaire.

^x inclut eczéma, érythème, éruption cutanée, éruption cutanée maculeuse, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse et éruption cutanée pustuleuse.

^y inclut dermatite et dermatite à médiation immunitaire.

^z inclut rhabdomyolyse, myosite et polymyosite.

^{aa} inclut néphrite auto-immune et néphrite à médiation immunitaire.

^{bb} inclut œdème périphérique et gonflement périphérique.

^{cc} inclut réaction à la perfusion et urticaire.

Description des effets indésirables sélectionnés

IMFINZI est associé à des effets indésirables à médiation immunitaire. La plupart d'entre eux, y compris les effets sévères, se sont résolus après l'initiation d'une thérapie médicale appropriée et/ou de modifications de traitement. Les données correspondant aux effets indésirables à médiation immunitaire suivants reflètent la base de données de tolérance combinées d'IMFINZI en monothérapie chez 4 642 patients dont les études PACIFIC, HIMALAYA et ADRIATIC et des études supplémentaires chez des patients atteints de tumeurs solides diverses, dans des indications pour lesquelles le durvalumab n'est pas autorisé. Dans toutes les études, IMFINZI a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, 20 mg/kg toutes les 4 semaines ou 1 500 mg toutes les 3 ou 4 semaines. Des détails sur les effets indésirables principaux d'IMFINZI administré en association avec une chimiothérapie sont présentés lorsque des différences cliniquement pertinentes étaient notées comparativement à IMFINZI en monothérapie.

Les données relatives aux effets indésirables à médiation immunitaire suivants sont également basées sur 2 280 patients ayant reçu IMFINZI 20 mg/kg toutes les 4 semaines en association avec le trémélimumab 1 mg/kg ou IMFINZI 1 500 mg en association avec le trémélimumab 75 mg toutes les 4 semaines. Des détails sur les effets indésirables principaux d'IMFINZI administré en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de platine sont présentés lorsque des différences cliniquement pertinentes ont été notées comparativement à IMFINZI en association avec le trémélimumab.

Les données relatives aux effets indésirables à médiation immunitaire suivants reflètent également la base de données de tolérance combinée d'IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg de 462 patients atteints d'un CHC (le pool CHC). Dans ces deux études, IMFINZI a été administré à une dose de 1 500 mg en association avec 300 mg de trémélimumab toutes les 4 semaines.

Les recommandations de traitement de ces effets indésirables sont décrites dans les rubriques 4.2 et 4.4.

Pneumopathie à médiation immunitaire

Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie (n = 4 642 plusieurs types de tumeurs), une pneumopathie à médiation immunitaire est survenue chez 147 (3,2%) patients, y compris de grade 3 chez 37 (0,8 %) patients, de grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients, et de grade 5 chez 10 (0,2 %) patients. Le temps médian de survenue a été de 56 jours (de 1 à 1 308 jours). Cent quatorze patients sur 147 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) et 4 patients ont également reçu d'autres immunosuppresseurs, notamment de l'infliximab et de la cyclosporine. IMFINZI a été interrompu chez 60 patients. La résolution a eu lieu chez 85 patients.

Une pneumopathie à médiation immunitaire est survenue plus fréquemment chez les patients de l'étude PACIFIC ayant achevé le traitement par chimioradiothérapie concomitante dans les 1 à 42 jours précédant le début du traitement de l'étude (10,7 %), que chez les autres patients de la base de données combinées de tolérance (1,0 %).

Dans l'étude PACIFIC (n = 475 dans le bras IMFINZI, et n = 234 dans le bras placebo) une pneumopathie à médiation immunitaire est survenue chez 47 (9,9 %) patients dans le groupe traité par IMFINZI et chez 14 (6,0 %) patients du groupe placebo, y compris de grade 3 chez 9 (1,9 %) patients sous IMFINZI vs. 6 (2,6 %) patients sous placebo et de grade 5 (fatal) chez 4 (0,8 %) patients sous IMFINZI vs. 3 (1,3 %) patients sous placebo. Le délai médian de survenue dans le groupe traité par IMFINZI a été de 46 jours (de 2 à 342 jours) vs. 57 jours (de 26 à 253 jours) dans le groupe placebo. Dans le groupe traité par IMFINZI, tous les patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, dont 30 patients qui ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour), et 2 patients qui ont également reçu de l'infliximab. Dans le groupe placebo, tous les patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, dont 12 patients qui ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose et 1 patient a également reçu un traitement par

cyclophosphamide et tacrolimus. La résolution est survenue chez 29 patients du groupe traité par IMFINZI vs. 6 dans le groupe placebo.

Dans l'étude ADRIATIC, chez les patients atteints d'un CBPC-SL (n = 262 dans le bras IMFINZI et n = 265 dans le bras placebo), une pneumopathie à médiation immunitaire est survenue chez 31 (11,8 %) patients dans le groupe traité par IMFINZI et 8 (3,0 %) patients dans le groupe placebo, y compris de grade 3 chez 5 (1,9 %) patients sous IMFINZI vs. 1 (0,4 %) patient sous placebo et un événement de grade 5 (fatal) chez 1 (0,4 %) patient sous IMFINZI. Le délai médian de survenue dans le groupe traité par IMFINZI était de 55 jours (de 1 à 375 jours) vs. 65,5 jours (de 24 à 124 jours) dans le groupe placebo. Dans le groupe traité par IMFINZI, tous les patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, dont 25 patients qui ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) et 1 patient a également reçu un traitement par l'infliximab. Dans le groupe placebo, tous les patients ont reçu un traitement par corticostéroïdes systémiques, dont 7 patients qui ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose. La résolution est survenue chez 18 patients du groupe traité par IMFINZI vs. 3 dans le groupe placebo.

Dans la base de données de tolérance combinée avec IMFINZI en association avec le trémélimumab (n=2 280), une pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire est survenue chez 86 (3,8 %) patients, y compris de grade 3 chez 30 (1,3 %) patients, de grade 4 chez 1 (< 0,1 %) patient et de grade 5 (fatal) chez 7 (0,3 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 57 jours (de 8 à 912 jours). Tous les patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 79 des 86 patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Sept patients ont reçu d'autres immunosuppresseurs. Le traitement a été arrêté chez 39 patients. La résolution a eu lieu chez 51 patients.

Dans le pool CHC (n=462), une pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire est survenue chez 6 (1,3 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 1 (0,2 %) patient et un événement de grade 5 (fatal) chez 1 (0,2 %) patient. Le délai médian de survenue était de 29 jours (de 5 à 774 jours). Six patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 5 patients sur 6 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a également reçu d'autres immunosuppresseurs. Le traitement a été arrêté chez 2 patients. La résolution a eu lieu chez 3 patients.

Dans l'étude DUO-E, sur 238 patients traités par chimiothérapie à base de platine en association avec IMFINZI, suivi par IMFINZI en association avec l'olaparib (bras chimiothérapie à base de platine + IMFINZI + olaparib), une pneumopathie à médiation immunitaire est survenue chez 5 (2,1 %) patients, dont une pneumopathie de grade 3 chez 3 (1,3 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 85 jours (de 65 à 321 jours). Cinq patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, dont des corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) pour 4 patients. La résolution a eu lieu chez les 5 patients.

Hépatite à médiation immunitaire

Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hépatite à médiation immunitaire est survenue chez 120 (2,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 70 (1,5 %) patients, de grade 4 chez 9 (0,2 %) patients et de grade 5 (fatal) chez 6 (0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 36 jours (de 1 à 644 jours). Quatre-vingt-quatorze patients sur 120 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Neuf patients ont également reçu un traitement par d'autres immunosuppresseurs, notamment du mycophénolate. IMFINZI a été interrompu chez 30 patients. La résolution est survenue chez 56 patients.

Dans la base de données de tolérance combinée avec IMFINZI en association avec le trémélimumab (n=2280), une hépatite à médiation immunitaire est survenue chez 80 (3,5 %) patients, y compris de grade 3 chez 48 (2,1 %) patients, de grade 4 chez 8 (0,4 %) patients et de grade 5 (fatal) chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 36 jours (de 1 à 533 jours). Tous les patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 68 des 80 patients ont reçu un traitement par

corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Huit patients ont également reçu d'autres immunosuppresseurs. Le traitement a été arrêté chez 27 patients. La résolution a eu lieu chez 47 patients.

Dans le pool CHC (n=462), une hépatite à médiation immunitaire est survenue chez 34 (7,4 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 20 (4,3 %) patients, un événement de grade 4 chez 1 (0,2 %) patient et un événement de grade 5 (fatal) chez 3 (0,6 %) patients. Le délai médian de survenue était de 29 jours (de 13 à 313 jours). Tous les patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 32 patients sur 34 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Neuf patients ont également reçu d'autres immunosuppresseurs. Le traitement a été arrêté chez 10 patients. La résolution a eu lieu chez 13 patients.

Colite à médiation immunitaire

Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une colite ou une diarrhée à médiation immunitaire est survenue chez 79 (1,7 %) patients, y compris de grade 3 chez 15 (0,3 %) patients, et de grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 72 jours (de 1 à 920 jours). Cinquante-cinq patients sur 79 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Cinq patients ont également reçu un traitement par d'autres immunosuppresseurs, notamment de l'infliximab et du mycophénolate. IMFINZI a été interrompu chez 15 patients. La résolution a eu lieu chez 54 patients.

Dans la base de données de tolérance combinée avec IMFINZI en association avec le trémélimumab (n=2 280), une colite ou une diarrhée à médiation immunitaire est survenue chez 167 (7,3 %) patients, y compris de grade 3 chez 76 (3,3 %) patients et de grade 4 chez 3 (0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 57 jours (de 3 à 906 jours). Tous les patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 151 des 167 patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Vingt-deux patients ont également reçu d'autres immunosuppresseurs. Le traitement a été arrêté chez 54 patients. La résolution a eu lieu chez 141 patients.

Des cas de perforation intestinale et de perforation du gros intestin ont été décrits de façon peu fréquente chez des patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab.

Dans le pool CHC (n=462), une colite ou une diarrhée à médiation immunitaire est survenue chez 31 (6,7 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 17 (3,7 %) patients. Le délai médian de survenue était de 23 jours (de : 2 à 479 jours). Tous les patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 28 patients sur 31 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Quatre patients ont également reçu d'autres immunosuppresseurs. Le traitement a été arrêté chez 5 patients. La résolution a eu lieu chez 29 patients.

Une perforation intestinale a été observée chez des patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab (rare) dans des études en dehors du pool CHC.

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Hypothyroïdie à médiation immunitaire

Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hypothyroïdie à médiation immunitaire est survenue chez 384 (8,3%) patients, y compris de grade 3 chez 7 (0,2 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 90,5 jours (de 1 à 951 jours). Parmi les 384 patients, 379 ont reçu un traitement hormonal substitutif et 7 patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) pour cause d'hypothyroïdie à médiation immunitaire. Un patient a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une hypothyroïdie à médiation immunitaire. La résolution a eu lieu chez 79 patients.

Dans la base de données de tolérance combinée avec IMFINZI en association avec le trémélimumab (n=2 280), une hypothyroïdie à médiation immunitaire est survenue chez 209 (9,2 %) patients, y

compris de grade 3 chez 6 (0,3 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 85 jours (de 1 à 624 jours). Treize patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 8 des 13 patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement a été arrêté chez 3 patients. La résolution a eu lieu chez 52 patients. Une hypothyroïdie à médiation immunitaire a été précédée d'une hyperthyroïdie à médiation immunitaire chez 25 patients ou d'une thyroïdite à médiation immunitaire chez 2 patients.

Dans le pool CHC (n=462), une hypothyroïdie à médiation immunitaire est survenue chez 46 (10,0 %) patients. Le délai médian de survenue était de 85 jours (de 26 à 763 jours). Un patient a reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Tous les patients ont eu besoin d'un autre traitement, notamment une hormonothérapie substitutive. La résolution a eu lieu chez 6 patients. L'hypothyroïdie à médiation immunitaire était précédée d'une hyperthyroïdie à médiation immunitaire chez 4 patients.

Hyperthyroïdie à médiation immunitaire

Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hyperthyroïdie à médiation immunitaire est survenue chez 76 (1,6 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 43 jours (de 1 à 253 jours). Soixante et onze des 76 patients, ont reçu un traitement médicamenteux (thiamazole, carbimazole, propylthiouracile, perchlorate, inhibiteur calcique ou bêtabloquant), 15 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 8 de ces 15 patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a arrêté IMFINZI en raison d'une hyperthyroïdie à médiation immunitaire. La résolution est survenue chez 62 patients. Trente et un patients ont présenté une hypothyroïdie à la suite d'une hyperthyroïdie.

Dans la base de données de tolérance combinée avec IMFINZI en association avec le trémélimumab (n=2 280), une hyperthyroïdie à médiation immunitaire est survenue chez 62 (2,7 %) patients, y compris de grade 3 chez 5 (0,2 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 33 jours (de 4 à 176 jours). Dix-huit patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 11 des 18 patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Cinquante-trois patients ont eu besoin d'un autre traitement (thiamazole, carbimazole, propylthiouracile, perchlorate de sodium, les inhibiteurs calciques ou bêtabloquants). Un patient a arrêté le traitement en raison d'une hyperthyroïdie. La résolution a eu lieu chez 47 patients.

Dans le pool CHC (n=462), une hyperthyroïdie à médiation immunitaire est survenue chez 21 (4,5 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 1 (0,2 %) patient. Le délai médian de survenue était de 30 jours (de 13 à 60 jours). Quatre patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et les quatre patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Vingt patients ont eu besoin d'un autre traitement (thiamazole, carbimazole, propylthiouracile, perchlorate, inhibiteur calcique ou bêta-bloquant). Un patient a arrêté le traitement en raison d'une hyperthyroïdie. La résolution a eu lieu chez 17 patients.

Thyroïdite à médiation immunitaire

Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une thyroïdite à médiation immunitaire est survenue chez 21 (0,5 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 57 jours (de 14 à 217 jours). Sur les 21 patients, 18 ont reçu un traitement hormonal substitutif et 3 patients ont reçu des corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une thyroïdite à médiation immunitaire. La résolution a eu lieu chez 8 patients. Cinq patients ont présenté une hypothyroïdie après la thyroïdite.

Dans la base de données de tolérance combinée avec IMFINZI en association avec le trémélimumab (n=2 280), une thyroïdite à médiation immunitaire est survenue chez 15 (0,7 %) patients, y compris de grade 3 chez 1 (< 0,1 %) patient. Le délai médian de survenue a été de 57 jours (de 22 à 141 jours). Cinq patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 2 des 5 patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Treize

patients ont eu besoin d'un autre traitement, pouvant inclure la thérapie hormonale substitutive, le thiamazole, carbimazole, propylthiouracile, perchlorate de sodium, les inhibiteurs calciques ou bêtabloquants. Aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'une thyroïdite à médiation immunitaire. La résolution a eu lieu chez 5 patients.

Dans le pool CHC (n=462), une thyroïdite à médiation immunitaire est survenue chez 6 (1,3 %) patients. Le délai médian de survenue était de 56 jours (de 7 à 84 jours). Deux patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 1 patient sur 2 a reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Tous les patients ont eu besoin d'un autre traitement, notamment une hormonothérapie substitutive. La résolution a eu lieu chez 2 patients.

Insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire

Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire est survenue chez 24 (0,5 %) patients, y compris de grade 3 chez 8 (0,2 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 157,5 jours (de 20 à 547 jours). Les 24 patients ont tous reçu un traitement par corticoïdes systémiques, 8 d'entre eux ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire. La résolution a eu lieu chez 6 patients.

Dans la base de données de tolérance combinée avec IMFINZI en association avec le trémélimumab, une insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire est survenue chez 33 (1,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 16 (0,7 %) patients et de grade 4 chez 1 (< 0,1 %) patient. Le délai médian de survenue a été de 105 jours (de 20 à 428 jours). Trente-deux patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 10 des 32 patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement a été arrêté chez un patient. La résolution a eu lieu chez 11 patients.

Dans le pool CHC (n=462), une insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire est survenue chez 6 (1,3 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 1 (0,2 %) patient. Le délai médian de survenue était de 64 jours (de 43 à 504 jours). Tous les patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 1 patient sur 6 a reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). La résolution a eu lieu chez 2 patients.

Diabète sucré de type 1 à médiation immunitaire

Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, un diabète sucré de type 1 à médiation immunitaire est survenu chez 5 (0,1 %) patients, y compris de grade 3 chez 3 (0,1 %) patients et de grade 4 chez 1 (< 0,1 %) patient. Le délai de survenue a été de 43 jours (de 29 à 631 jours). Les cinq patients ont nécessité une insulinothérapie. Le traitement par IMFINZI a été arrêté définitivement chez un patient. Un patient s'est rétabli et un patient s'est rétabli avec des séquelles.

Dans la base de données de tolérance combinée avec IMFINZI en association avec le trémélimumab, (n=2 280), un diabète sucré de type 1 à médiation immunitaire est survenu chez 6 (0,3 %) patients, y compris de grade 3 chez 1 (< 0,1 %) patient et de grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 58 jours (de 7 à 220 jours). Tous les patients ont eu besoin d'insuline. Le traitement a été arrêté chez 1 patient. La résolution a eu lieu chez 1 patient.

Hypophysite/hypopituitarisme à médiation immunitaire

Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hypophysite / un hypopituitarisme à médiation immunitaire est survenu(e) chez 6 (0,1 %) patients, y compris de grade 3 chez 5 (0,1 %) patients. Le délai médian de survenue des événements était respectivement de 85 jours (de 44 à 225 jours). Trois patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour), trois patients ont interrompu le traitement par IMFINZI en raison de l'hypophysite / hypopituitarisme à médiation immunitaire et la résolution a eu lieu chez 1 patient.

Dans la base de données de tolérance combinée avec IMFINZI en association avec le trémélimumab (n=2 280), une hypophysite/un hypopituitarisme à médiation immunitaire est survenu(e) chez 16 (0,7 %) patients, y compris de grade 3 chez 8 (0,4 %) patients. Le délai médian de survenue des événements a été de 123 jours (de 63 à 388 jours). Tous les patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 8 des 16 patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Quatre patients ont eu besoin d'une thérapie endocrinienne. Le traitement a été arrêté chez 2 patients. La résolution a eu lieu chez 7 patients.

Dans le pool CHC (n=462), une hypophysite/un hypopituitarisme à médiation immunitaire est survenu(e) chez 5 (1,1 %) patients. Le délai médian de survenue de ces événements était de 149 jours (de 27 à 242 jours). Quatre patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 1 patient sur 4 a reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Trois patients ont également eu besoin d'une thérapie endocrinienne. La résolution a eu lieu chez 2 patients.

Néphrite à médiation immunitaire

Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une néphrite à médiation immunitaire est survenue chez 17 (0,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 4 (0,1 %) patients et de grade 4 chez 1 (< 0,1 %) patient. Le délai médian de survenue a été de 84 jours (de 4 à 393 jours). Douze patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) et 1 patient a également reçu du mycophénolate. Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez 7 patients. La résolution a eu lieu chez 8 patients.

Dans la base de données de tolérance combinée avec IMFINZI en association avec le trémélimumab (n=2 280), une néphrite à médiation immunitaire est survenue chez 9 (0,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 1 (< 0,1 %) patient. Le délai médian de survenue a été de 79 jours (de 39 à 183 jours). Tous les patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 7 patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement a été arrêté chez 3 patients. La résolution a eu lieu chez 5 patients.

Dans le pool CHC (n=462), une néphrite à médiation immunitaire est survenue chez 4 (0,9 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 2 (0,4 %) patients. Le délai médian de survenue était de 53 jours (de 26 à 242 jours). Tous les patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 3 patients sur 4 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement a été arrêté chez 2 patients. La résolution a eu lieu chez 3 patients.

Eruption cutanée à médiation immunitaire

Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une éruption cutanée ou une dermatite à médiation immunitaire (y compris une pemphigoïde) est survenue chez 74 (1,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 20 (0,4 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 56 jours (de 4 à 600 jours). Trente-sept patients sur 74 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez 5 patients. La résolution a eu lieu chez 46 patients.

Dans la base de données de tolérance combinée avec IMFINZI en association avec le trémélimumab (n=2 280), une éruption cutanée ou une dermatite (y compris une pemphigoïde) à médiation immunitaire est survenu(e) chez 112 (4,9 %) patients, y compris de grade 3 chez 17 (0,7 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 35 jours (de 1 à 778 jours). Tous les patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 57 des 112 patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement a été arrêté chez 10 patients. La résolution a eu lieu chez 65 patients.

Dans le pool CHC (n=462), une éruption cutanée ou une dermatite (y compris une pemphigoïde) à médiation immunitaire est survenu(e) chez 26 (5,6 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 9 (1,9 %) patients et un événement de grade 4 chez 1 (0,2 %) patient. Le délai médian de survenue était de 25 jours (de 2 à 933 jours). Tous les patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 14 patients sur 26 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent

par jour). Un patient a reçu d'autres immunosuppresseurs. Le traitement a été arrêté chez 3 patients. La résolution a eu lieu chez 19 patients.

Dans l'étude DUO-E, sur 238 patients traités par chimiothérapie à base de platine en association avec IMFINZI, suivis par IMFINZI en association avec l'olaparib (bras chimiothérapie à base de platine + IMFINZI + olaparib), une éruption cutanée à médiation immunitaire est survenue chez 8 (3,4 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 2 (0,8 %) patients. Le délai médian de survenue était de 155 jours (de 2 à 308 jours). Tous les patients ont reçu un traitement par corticoïde à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). La résolution a eu lieu chez les 8 patients.

Réactions liées à la perfusion

Dans la base de données combinées de tolérance sur IMFINZI en monothérapie, les réactions liées à la perfusion sont survenues chez 70 (1,5 %) patients, y compris de grade 3 chez 6 (0,1 %) patients. Aucun événement de grade 4 ou 5 n'est survenu.

Dans la base de données de tolérance combinée avec IMFINZI en association avec le trémélimumab (n=2 280), des réactions liées à la perfusion sont survenues chez 45 (2,0 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Aucun événement de grade 4 ou 5 n'a été observé.

Dans l'étude DUO-E, sur 238 patients traités par chimiothérapie à base de platine en association avec IMFINZI, suivis par IMFINZI en association avec l'olaparib (bras chimiothérapie à base de platine + IMFINZI + olaparib), des réactions liées à la perfusion sont survenues chez 13 (5,5 %) patients, dont une réaction de grade 3 chez 1 (0,4 %) patiente. Aucun événement de grade 4 ou 5 n'a été observé.

Aplasie pure des globules rouges

Une aplasie pure des globules rouges (érythroblastopénie) a été rapportée lorsque IMFINZI a été utilisé en association avec l'olaparib. Dans une étude clinique menée auprès de patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre traitées par IMFINZI en association avec l'olaparib, l'incidence d'érythroblastopénie était de 1,6 %. Tous les événements étaient de grade CTCAE 3 ou 4. Les événements étaient gérables après l'arrêt de IMFINZI et de l'olaparib. La majorité des événements ont été pris en charge par transfusion sanguine et traitement immunosuppresseur et sont résolus ; il n'y a pas eu d'événement d'issue fatale. Concernant la prise en charge, voir la rubrique 4.4.

Anomalies du bilan biologique

Chez les patients traités par IMFINZI en monothérapie, la proportion de patients qui ont présenté une évolution de la valeur basale vers une anomalie du bilan biologique de grade 3 ou 4 était de : 3,7 % pour l'alanine aminotransférase augmentée, 5,7 % pour l'aspartate aminotransférase augmentée, 0,9 % pour la créatinine augmentée, 4,8 % pour l'amylase augmentée et 8,2 % pour la lipase augmentée. La proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale \leq LSN vers une valeur $>$ LSN de tout grade était de 20 % et la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale \geq LIN vers une valeur $<$ LIN de tout grade était de 18,2 %.

Chez les patients traités par IMFINZI en association avec une chimiothérapie, la proportion de patients qui ont présenté un déplacement de la valeur basale vers une anomalie du bilan biologique de grade 3 ou 4 était de : 4,6 % pour l'alanine aminotransférase augmentée, 3,9 % pour l'aspartate aminotransférase augmentée, 4,6 % pour la créatinine augmentée, 5,7 % pour l'amylase augmentée, 10,2 % pour la lipase augmentée et 3,0 % pour la bilirubine augmentée. La proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale \leq LSN vers une valeur $>$ LSN de tout grade était de 23,1 % et la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale \geq LIN vers une valeur $<$ LIN de tout grade était de 21,6 %.

Chez les patients traités par IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de platine, la proportion de patients qui ont présenté une évolution de la valeur basale vers une anomalie du bilan biologique de grade 3 ou 4 était de : 6,2 % pour l'alanine aminotransférase augmentée, 5,2 % pour l'aspartate aminotransférase augmentée, 4,0 % pour la créatinine sanguine

augmentée, 9,4 % pour l'amyase augmentée et 13,6 % pour la lipase augmentée. La proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale \leq LSN vers une valeur $>$ LSN était de 24,8 % et la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale \geq LIN vers une valeur $<$ LIN était de 32,9 %.

Chez les patients traités par IMFINZI en association avec le trémélimumab, la proportion de patients qui ont présenté une évolution de la valeur basale vers une anomalie du bilan biologique de grade 3 ou 4 était de : 5,1 % pour l'alanine aminotransférase augmentée, 5,8 % pour l'aspartate aminotransférase augmentée, 1,0 % pour la créatinine sanguine augmentée, 5,9 % pour l'amyase augmentée et 11,3 % pour la lipase augmentée. La proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale \leq LSN vers une valeur $>$ LSN était de 4,2 % et la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale \geq LIN vers une valeur $<$ LIN était de 17,2 %.

Chez les patients traités par chimiothérapie à base de platine en association avec IMFINZI, suivi par IMFINZI en association avec l'olaparib (bras chimiothérapie à base de platine + IMFINZI + olaparib), la proportion de patients dont les anomalies biologiques sont passées de la valeur initiale à une anomalie biologique de grade 3 ou 4 est la suivante : 3,8 % pour l'alanine aminotransférase augmentée, 3,4 % pour l'aspartate aminotransférase augmentée et 1,7 % pour la créatinine sanguine augmentée. La proportion de patients ayant présenté une modification de la TSH par rapport à la valeur initiale \leq LSN vers une valeur $>$ LSN était de 28,6 % et une modification de la TSH par rapport à la valeur initiale \geq LLN vers une valeur $<$ LLN était de 20,1 %.

Immunogénicité

L'immunogénicité d'IMFINZI en monothérapie repose sur les données poolées obtenues chez 3 069 patients traités par IMFINZI 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie et chez qui la présence d'anticorps anti-médicament (anti-drug antibodies ou ADA) était évaluable. Quatre-vingt-quatre (2,7 %) ont eu un résultat positif au test des ADA apparus sous traitement. Les anticorps neutralisants (neutralizing antibodies ou nAb) dirigés contre le durvalumab ont été détectés chez 0,5 % (16/3 069) des patients. La présence des ADA n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique ou la sécurité. Le nombre de patients est insuffisant pour déterminer l'impact des ADA sur l'efficacité.

Dans le cadre de plusieurs études de phase III, chez les patients traités par IMFINZI en association avec d'autres agents thérapeutiques, 0 % à 10,1 % des patients ont développé des ADA apparus sous traitement. Des anticorps neutralisants contre le durvalumab ont été détectés chez 0 % à 1,7 % des patients traités par IMFINZI en association avec d'autres agents thérapeutiques. La présence d'ADA n'a pas eu d'effet apparent sur la pharmacocinétique ou la sécurité.

Sujet âgé

Aucune différence globale de sécurité n'a été rapportée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes.

Dans les études PACIFIC, ADRIATIC, CASPIAN, TOPAZ-1, HIMALAYA et NIAGARA, les données sur la sécurité des patients âgés de 75 ans et plus sont trop limitées pour tirer une conclusion sur cette population.

Chez les patients traités en première ligne pour un CBNPC métastatique dans l'étude POSEIDON, des différences de tolérance ont été rapportées entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes. Les données de sécurité des patients âgés de 75 ans ou plus sont limitées à un total de 74 patients. Il a été observé une fréquence plus élevée d'effets indésirables graves et un taux d'interruption de tout traitement de l'étude en raison d'effets indésirables chez 35 patients âgés de 75 ans ou plus traités par IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de platine (45,7 % et 28,6 %, respectivement) par rapport aux 39 patients âgés de 75 ans ou plus ayant reçu uniquement une chimiothérapie à base de platine (35,9 % et 20,5 %, respectivement).

Chez les patients atteints d'un CBNPC résécable dans l'étude AEGEAN, des différences de tolérance ont été rapportées entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes. Les données de sécurité des patients âgés de 75 ans ou plus sont limitées à 86 patients dans les deux bras de traitement. Il a été observé une fréquence plus élevée d'effets indésirables graves chez les patients âgés de 75 ans ou plus ayant reçu IMFINZI en association avec une chimiothérapie par rapport aux patients ayant reçu une chimiothérapie seule (26,5 % versus 10,8 %, respectivement). Il a été observé une fréquence plus élevée d'arrêts de tout traitement à l'étude en raison d'effets indésirables chez les patients âgés de 75 ans ou plus ayant reçu IMFINZI en association avec une chimiothérapie par rapport aux patients ayant reçu uniquement une chimiothérapie (16,3 % versus 8,1 %, respectivement).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'y a pas d'information sur le surdosage avec durvalumab. Dans le cas d'un surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés pour tous signes ou symptômes d'effets indésirables, et un traitement symptomatique adapté doit être mis en place immédiatement.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antinéoplasiques, anticorps monoclonaux et anticorps-médicaments conjugués, inhibiteurs PD-1/PDL-1 (Programmed cell death protein 1/death ligand 1). Code ATC : L01FF03.

Mécanisme d'action

L'expression de la protéine ligand-1 de mort cellulaire programmée (PD-L1) est une réponse immunitaire adaptative qui permet aux tumeurs d'échapper à la détection et à la destruction par le système immunitaire. L'expression de PD-L1 peut être induite par des signaux inflammatoires (l'interféron gamma par exemple) et PD-L1 peut être exprimée à la fois sur des cellules tumorales et sur des cellules immunitaires associées à la tumeur dans un microenvironnement tumoral. PD-L1 inhibe la fonction et l'activation des lymphocytes T par l'interaction avec PD-1 et CD80 (B7.1). En se liant à ses récepteurs, PD-L1 réduit l'activité et la prolifération des lymphocytes T cytotoxiques et la production de cytokines.

Le durvalumab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1 κ) entièrement humain, qui bloque de manière sélective les interactions entre PD-L1 et à la fois PD-1 et CD80 (B7.1). Le durvalumab n'induit pas de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Le blocage sélectif des interactions entre PD-L1/PD-1 et PD-L1/CD80 augmente les réponses immunitaires antitumorales et augmente l'activation des lymphocytes T.

L'association du trémélimumab, un inhibiteur de CTLA-4 et du durvalumab, un inhibiteur de PD-L1 contribue à renforcer l'activation et le fonctionnement des lymphocytes T antitumoraux à plusieurs étapes de la réponse immunitaire, maximisant ainsi l'activité antitumorale. Dans des modèles murins de tumeurs syngéniques, le double blocage de PD-L1 et CTLA-4 a entraîné une activité antitumorale accrue.

Efficacité et sécurité cliniques

Des doses de durvalumab de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, de 1 120 mg toutes les 3 semaines ou de 1500 mg toutes les 4 semaines ont été évaluées dans les études cliniques du CBNPC, CBPC-SE et du cancer de l'endomètre. Sur la base de la modélisation et de la simulation de l'exposition, de la

relation entre exposition et toxicité et les comparaisons des données d'exposition-efficacité, il n'est anticipé aucune différence cliniquement significative d'efficacité et de tolérance entre les doses de durvalumab de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, 1 120 mg toutes les 3 semaines ou 1 500 mg toutes les 4 semaines.

CBNPC résécable – Etude AEGEAN

AEGEAN était une étude de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, multicentrique, conçue pour évaluer l'efficacité d'IMFINZI en association avec une chimiothérapie à base de platine en traitement néoadjuvant, puis poursuivie en monothérapie par IMFINZI après une chirurgie chez des patients atteints d'un CBNPC résécable.

Les critères de sélection suivants définissent les patients à haut risque de récurrence qui sont inclus dans l'indication thérapeutique et sont représentatifs d'une population de patients atteints d'un stade IIA à un stade IIIB sélectionné d'après la 8ème édition de la classification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC)/UICC :

- tout patient présentant une taille de tumeur ≥ 4 cm,
- tout patient atteint d'une maladie N1 ou N2 (quelle que soit la taille de la tumeur primitive), y compris une maladie avec multiples stations N2,
- les patients présentant de multiples nodules tumoraux dans le même lobe ou des tumeurs impliquant la bronche principale ou des tumeurs envahissant la plèvre viscérale, la paroi thoracique (y compris la plèvre pariétale et les tumeurs du sulcus supérieur), le nerf phrénique ou le péricarde pariétal ; ou des tumeurs associées à une atélectasie ou à une pneumopathie obstructive qui s'étend à la région hilairale ou implique une partie ou la totalité du poumon.

L'étude a recruté des patients non traités préalablement atteints d'un CBNPC épidermoïde ou non épidermoïde documenté et n'ayant jamais été exposés à un traitement à médiation immunitaire, avec un indice de performance OMS/ECOG de 0 ou 1 et au moins une lésion cible RECIST 1.1. Avant la randomisation, le statut tumoral PD-L1 des patients avait été confirmé au moyen du test Ventana PD-L1 (SP263).

L'étude a exclu les patients atteints d'une maladie auto-immune active ou précédemment documentée, ou ayant reçu un médicament immunosuppresseur dans les 14 jours précédant la première dose de durvalumab. La population de l'étude pour évaluer l'efficacité (intention de traiter modifiée [ITTm]) excluait les patients présentant des mutations connues de l'EGFR ou des réarrangements ALK. Suite à un amendement du protocole, des tests ALK locaux (sauf histologie épidermoïde) et des tests EGFR centralisés ont été rendus obligatoires. Il y avait 51 patients présentant des mutations de l'EGFR et 11 patients présentant des réarrangements ALK randomisés et traités dans le cadre de l'étude ; cependant, ces patients n'ont pas été inclus dans l'analyse de l'efficacité en ITTm et aucunes conclusions robustes ne peuvent être tirées concernant les patients présentant des mutations de l'EGFR ou des réarrangements ALK.

La randomisation a été stratifiée en fonction du stade de la maladie (stade II versus stade III) et selon l'expression de PD-L1 (TC < 1 % vs TC \geq 1 %).

La radiothérapie postopératoire (PORT) était autorisée chez les patients pour lesquels elle était indiquée selon les recommandations locales. La PORT devait être débutée dans les 8 semaines suivant la chirurgie et le traitement adjuvant durvalumab/placebo devait alors avoir été débuté dans les 3 semaines suivant la fin de la PORT.

L'étude AEGEAN a randomisé 802 patients selon un ratio 1:1 pour recevoir IMFINZI en périopératoire (bras 1) ou un placebo (bras 2) en association avec une chimiothérapie néoadjuvante. Le cross-over entre les bras de l'étude n'était pas autorisé.

- Bras 1 : IMFINZI 1 500 mg + chimiothérapie toutes les 3 semaines pendant un maximum de 4 cycles avant chirurgie, suivi d'IMFINZI 1 500 mg toutes les 4 semaines pendant un maximum de 12 cycles après chirurgie.

- Bras 2 : Placebo + chimiothérapie toutes les 3 semaines pendant un maximum de 4 cycles avant chirurgie, suivi d'un placebo toutes les 4 semaines pendant un maximum de 12 cycles après chirurgie.

Dans les 2 bras de traitement, les patients ont reçu l'un des schémas de chimiothérapie suivants basés sur l'histologie :

- CBNPC épidermoïde
 - Carboplatine + paclitaxel : carboplatine ASC 6 et paclitaxel 200 mg/m² par perfusion intraveineuse au Jour 1 de chaque cycle de 3 semaines, pendant 4 cycles.
- CBNPC épidermoïde
 - Cisplatine + gemcitabine : cisplatine 75 mg/m² par perfusion intraveineuse au Jour 1 de chaque cycle de 3 semaines, pendant 4 cycles, et gemcitabine 1250 mg/m² par perfusion intraveineuse aux Jours 1 et 8 de chaque cycle de 3 semaines, pendant 4 cycles.
- CBNPC non épidermoïde
 - Pémétréxed + cisplatine : pémétréxed 500 mg/m² et cisplatine 75 mg/m² par perfusion intraveineuse au Jour 1 de chaque cycle de 3 semaines, pendant 4 cycles.
- CBNPC non épidermoïde
 - Pémétréxed + carboplatine : pémétréxed 500 mg/m² et carboplatine ASC 5 par perfusion intraveineuse au Jour 1 de chaque cycle de 3 semaines, pendant 4 cycles.

En cas de tolérance défavorable, les patients pouvaient passer d'un traitement par cisplatine à carboplatine à tout moment et chez les patients présentant des comorbidités ou incapables de tolérer le cisplatine selon le jugement de l'investigateur, l'ASC 5 du carboplatine pourrait être administrée à partir du cycle 1.

Une évaluation tumorale RECIST 1.1 a été réalisée à l'inclusion et à la fin de la période néoadjuvante (avant la chirurgie). Le premier scanner TDM/IRM post-chirurgical du thorax et de l'abdomen (y compris le foie entier et les deux surrénales) a été obtenu à 5 semaines \pm 2 semaines après la chirurgie et avant, mais aussi proche que possible du début du traitement adjuvant. Des évaluations tumorales ont ensuite été réalisées toutes les 12 semaines (par rapport à la date de la chirurgie) jusqu'à la semaine 48, toutes les 24 semaines (par rapport à la date de la chirurgie) jusqu'à la semaine 192 (environ 4 ans), puis toutes les 48 semaines (par rapport à la date de la chirurgie) par la suite jusqu'à ce que RECIST 1.1 définisse la progression radiologique, le retrait du consentement ou le décès. Des évaluations de survie ont été réalisées aux mois 2, 3 et 4 après l'arrêt du traitement, puis tous les 2 mois jusqu'au mois 12, puis tous les 3 mois.

Les principaux critères d'évaluation de l'étude étaient la réponse pathologique complète (pCR) sur la base d'une revue pathologique centralisée en aveugle et la survie sans événement (SSE) sur la base d'une revue centralisée indépendante en aveugle (BICR, Blinded Independent Central Review). La SG était un critère d'évaluation secondaire clé.

L'analyse d'efficacité a été réalisée sur 740 patients de la population ITTm : 366 patients dans le bras 1 et 374 patients dans le bras 2. La démographie et les caractéristiques initiales de la maladie de la population étaient les suivantes : hommes (71,6 %), femmes (28,4 %), âge \geq 65 ans (51,6 %), âge médian 65 ans (de 30 ans à 88 ans), Performance Status OMS/ECOG 0 (68,4 %). Performance Status OMS/ECOG 1 (31,6 %), Caucasiens (53,6 %), Asiatiques (41,5 %), Noirs ou afro-américains (0,9 %), Indiens d'Amérique ou d'Alaska (1,4 %), Autre (2,6 %), Hispanique ou latino (16,1 %), non hispanique ou latino (83,9 %), fumeurs actifs ou anciens fumeurs (85,5 %), personnes n'ayant jamais fumé (14,5 %), histologie épidermoïde (48,6 %) et histologie non épidermoïde (50,7 %), stade II (28,4

%), stade III (71,6 %), statut d'expression PD-L1 TC ≥ 1 % (66,6 %), statut d'expression PD-L1 TC < 1 % (33,4 %).

Dans la population ITTm, 295 (80,6 %) patients dans le bras 1 ont reçu une chirurgie à visée curative, par rapport à 302 (80,7 %) patients dans le bras 2. Le nombre de patients ayant reçu une PORT était de 26 (7,1 %) dans le bras 1 et de 24 (6,4 %) dans le bras 2.

Lors de l'analyse principale (pré-spécifiée) de la SSE (DCO : 10 novembre 2022), avec une maturité de 31,9 % et un suivi médian de la SSE chez les patients censurés de 11,7 mois, l'étude a démontré une amélioration statistiquement significative dans le bras IMFINZI par rapport au bras placebo [HR = 0,68 (IC 95 % : 0,53 ; 0,88), $p = 0,003902$].

Lors de l'analyse mise à jour (pré-spécifiée) de la SSE (DCO : 10 mai 2024), le suivi médian de la SSE chez les patients censurés était de 25,9 mois. Lors de cette analyse, la significativité statistique de la SG n'a pas été formellement testée ; le HR pour la SG était de 0,89 (IC à 95 % : 0,70 ; 1,14) pour le bras IMFINZI comparativement au bras placebo.

Tableau 5. Résultats d'efficacité de l'étude AEGEAN (ITTm)

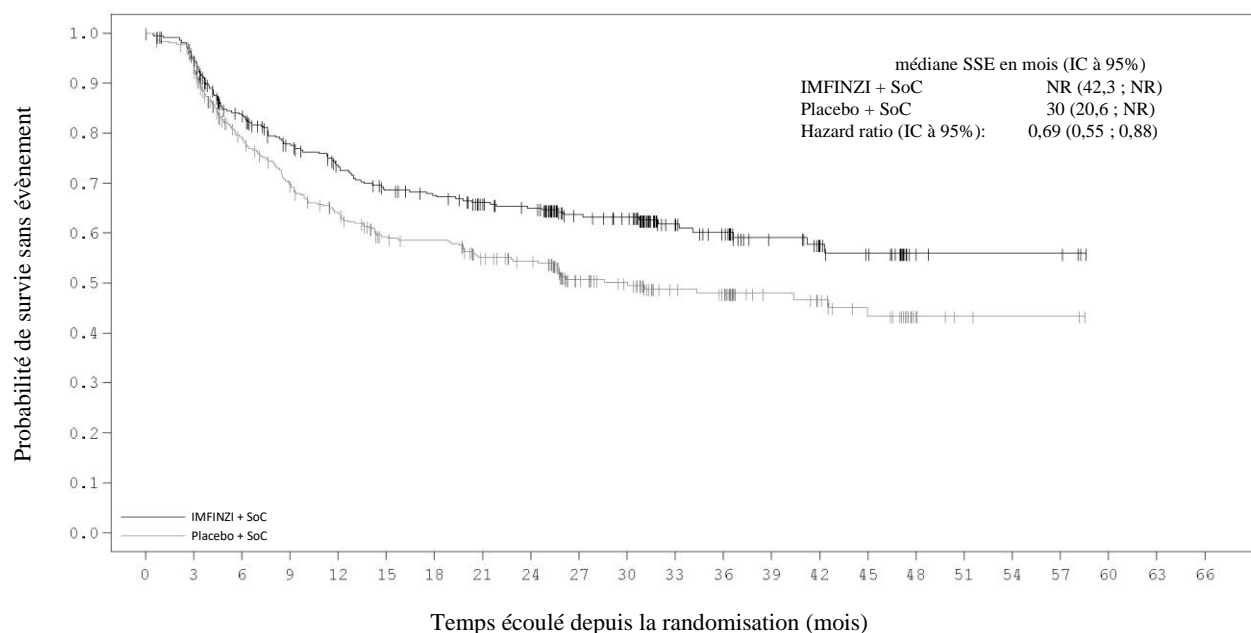
	IMFINZI + chimiothérapie (n = 366)	Placebo + chimiothérapie (n = 374)
SSE^{a,c}		
Nombre d'événements, n (%)	124 (33,9)	165 (44,1)
SSE médiane (mois) (IC à 95 %)	NR (42,3 ; NR)	30 (20,6 ; NR)
Hazard Ratio (IC à 95 %)	0,69 (0,55 ; 0,88)	
pCR^{a,b,c}		
Nombre de patients avec une réponse	63	16
Taux de réponse (%) (IC à 95 %)	17,21 (13,49 ; 21,48)	4,28 (2,46 ; 6,85)
Différence de proportions (%) (IC à 95 %)	12,96 (8,67 ; 17,57)	

^a Les résultats sont basés sur l'analyse de la SSE mise à jour (pré-spécifiée) (DCO : 10 mai 2024) et l'analyse finale de la pCR (DCO : 10 novembre 2022).

^b Sur la base d'une analyse intermédiaire pCR pré-définie (DCO : 14 janvier 2022) chez n = 402, le taux de pCR était statistiquement significatif ($p = 0,000036$) par rapport à un niveau de significativité de 0,0082 %.

^c La valeur p bilatérale pour le pCR a été calculée sur la base d'un test CMH stratifié. La valeur p bilatérale pour la SSE a été calculée sur la base d'un test de log-rank stratifié. Les facteurs de stratification comprenaient le statut PD-L1 initial et le stade de la maladie. La limite pour la déclaration de la signification statistique pour chacun des critères d'efficacité a été déterminée sur la base d'une fonction de dépense du risque alpha de Lan-DeMets voisine d'une approche de type O'Brien Fleming (SSE = 0,9899 %, pCR = 0,0082 %, bilatéral).

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de l'analyse de la SSE mise à jour (DCO: 10 Mai 2024)



Nombre de patients à risque

IMFINZI + SoC	366	337	276	240	219	201	194	179	172	128	121	76	67	48	36	29	6	4	4	4	0	0	0
Placebo + SoC	374	338	261	225	201	176	172	151	142	93	83	57	53	36	32	25	8	3	2	2	0	0	0

CBNPC – Etude PACIFIC

L'efficacité d'IMFINZI a été évaluée dans l'étude PACIFIC, une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, multicentrique portant sur 713 patients atteints d'un CBNPC localement avancé, non opérable. Les patients avaient reçu au moins 2 cycles de chimioradiothérapie définitive à base de platine dans les 1 à 42 jours précédant le début de l'étude et avait un score de performance de l'ECOG de 0 ou 1. Quatre-vingt-douze pour cent des patients avaient reçu une dose de radiation totale de 54 à 66 Gy. L'étude a exclu les patients dont la maladie avait progressé après avoir reçu une chimioradiothérapie, les patients ayant été précédemment exposés à un anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1, les patients atteints d'une maladie auto-immune active ou préalablement documentée dans les 2 ans suivant le début de l'étude ; ceux ayant un antécédent d'immunodéficience ; un antécédent d'effets indésirables à médiation immunitaire graves ; ceux ayant des affections médicales nécessitant un traitement immunosuppresseur systémique, hormis un traitement par corticoïdes systémiques à dose physiologique ; ceux ayant une tuberculose active, ou une hépatite B ou C ou une infection par le VIH, ou ceux ayant reçu un vaccin vivant atténué dans les 30 jours précédant ou suivant le début du traitement par IMFINZI. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2 : 1 en vue de recevoir soit IMFINZI à la dose de 10 mg/kg (n = 476) soit un placebo à la dose de 10 mg/kg (n = 237) par perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines pendant 12 mois maximum ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou la progression confirmée de la maladie. La randomisation a été stratifiée en fonction du genre, de l'âge (< 65 ans vs. ≥ 65 ans) et du statut tabagique (fumeur vs. non-fumeur). Les patients dont la maladie était contrôlée à 12 mois ont eu le choix d'être à nouveau traités au moment de la progression de la maladie. Les évaluations tumorales ont eu lieu toutes les 8 semaines pendant les 12 premiers mois puis toutes les 12 semaines par la suite.

Les patients ont été inclus indépendamment du niveau d'expression tumorale PD-L1. Lorsqu'ils étaient disponibles, des échantillons de tissus tumoraux d'archives prélevés avant la chimioradiothérapie ont été testés rétrospectivement pour l'expression de PD-L1 sur des cellules tumorales (TC) en utilisant le test IHC VENTANA PD-L1 (SP263). Sur les 713 patients randomisés, 63 % ont fourni un échantillon de tissu d'une qualité et d'une quantité suffisantes pour déterminer l'expression de PD-L1 et 37 % étaient inconnus.

Les caractéristiques démographiques et initiales de la maladie étaient bien équilibrées entre les bras de l'étude. Les caractéristiques démographiques initiales de la population globale de l'étude étaient les

suivantes : hommes (70 %), âge ≥ 65 ans (45 %), âge ≥ 75 ans (8 %), Blancs (69 %), Asiatiques (27 %), autres (4 %), fumeurs actifs (16 %), anciens fumeurs (75 %), personnes n'ayant jamais fumé (9 %), Performance Status ECOG 0 (49 %), Performance Status ECOG 1 (51 %). Les caractéristiques de la maladie étaient les suivantes : grade IIIA (53 %), grade IIIB (45 %), sous-groupes de patients avec une histologie squameuse (46 %), non squameuse (54 %). Parmi les 451 patients avec un statut PD-L1 disponible, 67% étaient TC ≥ 1 % [PD-L1 TC 1-24 % (32 %), PD-L1 TC ≥ 25 % (35 %)] et 33 % étaient TC < 1 %.

Les 2 critères d'évaluation principaux de l'étude étaient la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) d'IMFINZI vs. placebo. Les critères d'efficacité secondaires comprenaient la SSP à 12 mois (SSP 12) et à 18 mois (SSP 18) depuis la randomisation et le délai depuis la randomisation jusqu'à seconde progression (SSP2). La SSP a été évaluée sur la base d'une revue centralisée indépendante en aveugle (BICR, Blinded Independent Central Review) selon les critères RECIST v1.1.

L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP dans le groupe traité par IMFINZI comparativement au groupe placebo [Hazard Ratio (HR) = 0,52 (IC à 95 % : 0,42 à 0,65), $p < 0,0001$]. L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la SG dans le groupe traité par IMFINZI comparativement au groupe placebo [HR = 0.68 (IC à 95 % : 0,53 à 0,87), $p = 0,00251$].

Dans l'analyse de suivi à 5 ans, avec un suivi médian de 34,2 mois, IMFINZI a continué à démontrer une amélioration de la SG et de la SSP par rapport au placebo. Les résultats de l'analyse principale et de l'analyse de suivi de la SG et la SSP sont résumés dans le tableau 6.

Tableau 6. Résultats d'efficacité de l'étude PACIFIC

	Analyse principale ^a		Analyse de suivi à 5 ans ^b	
	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
SG				
Nombre de décès (%)	183 (38,4 %)	116 (48,9 %)	264 (55,5 %)	155 (65,4 %)
Médiane (mois) (IC à 95 %)	NA (34,7 ; NA)	28,7 (22,9 ; NA)	47,5 (38,1 ; 52,9)	29,1 (22,1 ; 35,1)
HR (IC à 95 %)	0,68 (0,53 ; 0,87)		0,72 (0,59 ; 0,89)	
Valeur bilatérale de p	0,00251			
SG à 24 mois (%) (IC à 95 %)	66,3 % (61,7% ; 70,4 %)	55,6 % (48,9% ; 61,3 %)	66,3 % (61,8 % ; 70,4 %)	55,3 % (48,6 % ; 61,4 %)
Valeur de p	0,005			
SG à 48 mois (%) (IC à 95 %)			49,7 % (45,0 % ; 54,2 %)	36,3 % (30,1 % ; 42,6 %)
SG à 60 mois (%) (IC à 95 %)			42,9 % (38,2 % ; 47,4 %)	33,4 % (27,3 % ; 39,6 %)
SSP				
Nombre d'événements (%)	214 (45,0 %)	157 (66,2 %)	268 (56,3 %)	175 (73,8 %)
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	16,8 (13,0 ; 18,1)	5,6 (4,6 ; 7,8)	16,9 (13,0 ; 23,9)	5,6 (4,8 ; 7,7)
HR (IC à 95 %)	0,52 (0,42 ; 0,65)		0,55 (0,45 ; 0,68)	
Valeur de p	p < 0,0001			
SSP à 12 mois (%) (IC à 95 %)	55,9 % (51,0 % ; 60,4 %)	35,3 % (29,0 % ; 41,7 %)	55,7 % (51,0 % ; 60,2 %)	34,5 % (28,3 % ; 40,8 %)
SSP à 18 mois (%) (IC à 95 %)	44,2 % (37,7 % ; 50,5 %)	27,0 % (19,9 % ; 34,5 %)	49,1 % (44,2 % ; 53,8 %)	27,5 % (21,6 % ; 33,6 %)
SSP à 48 mois (%) (IC à 95 %)			35,0 % (29,9 % ; 40,1 %)	19,9 % (14,4 % ; 26,1 %)
SSP à 60 mois (%) (IC à 95 %)			33,1 % (28,0 % ; 38,2 %)	19,0 % (13,6 % ; 25,2 %)
SSP2 ^c				
SSP2 médiane (mois) (IC à 95 %)	28,3 (25,1 ; 34,7)	17,1 (14,5 ; 20,7)		
HR (IC à 95 %)	0,58 (0,46, ; 0,73)			
Valeur de p	p < 0,0001			

^a Analyse principale de la SSP à la date limite de recueil des données du 13 février 2017. Analyse principale de la SG et de la SSP2 à la date limite de recueil des données du 22 mars 2018.

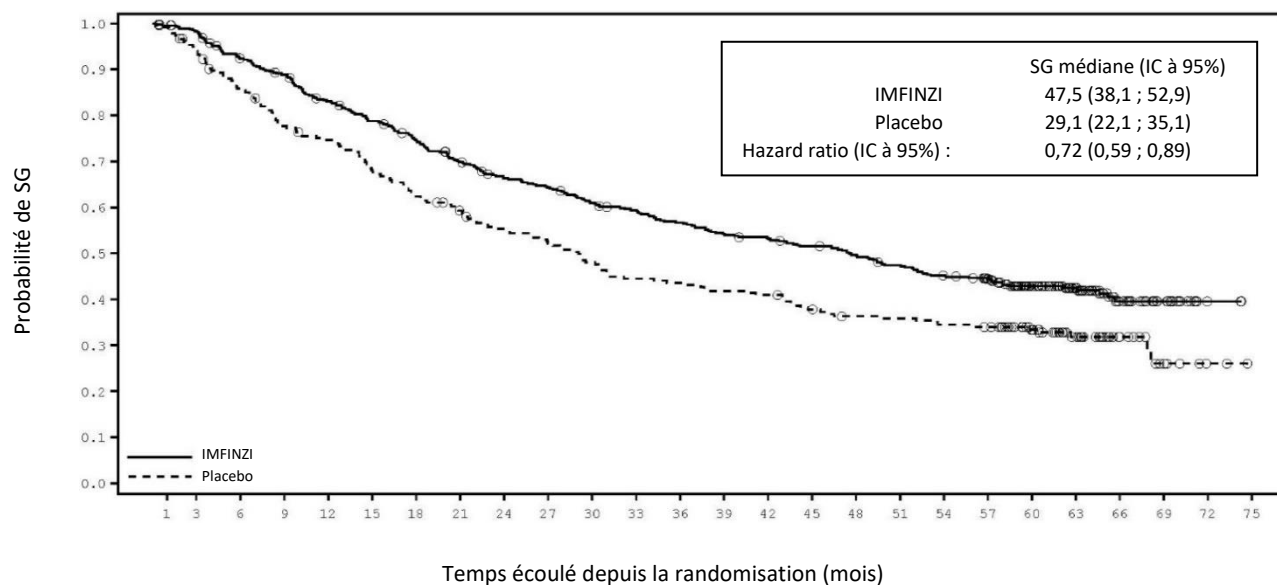
^b Analyse de suivi de SG et de SSP à la date limite de recueil des données du 11 janvier 2021.

^c La SSP2 est définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de la seconde progression (définie par la pratique clinique locale standard) ou le décès.

NA Non atteint

Les courbes de Kaplan-Meier de la SG et de la SSP de l'analyse de suivi à 5 ans sont présentées dans les figures 2 et 3.

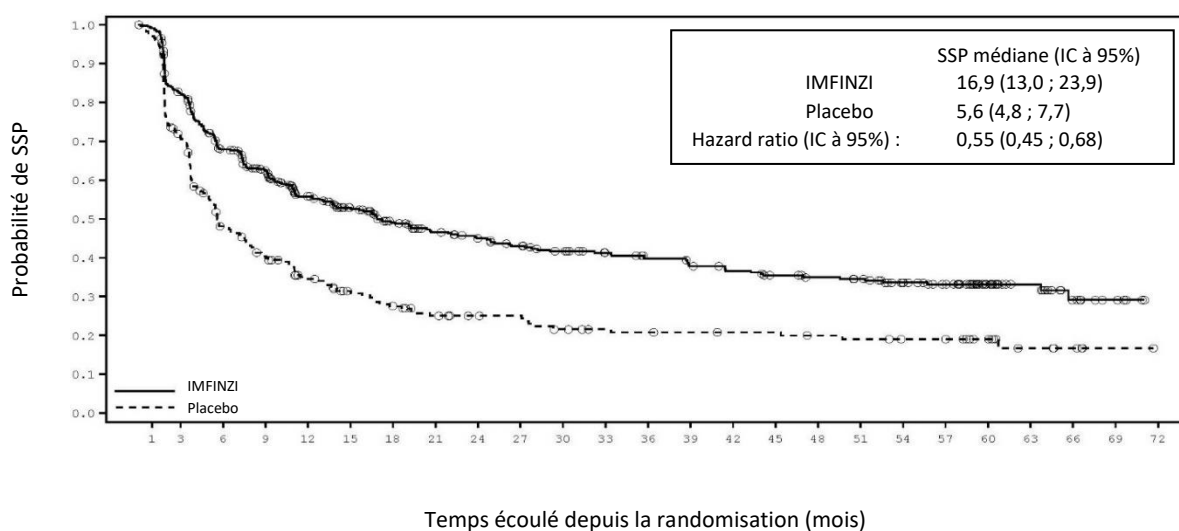
Figure 2 Courbe de Kaplan-Meier de la SG



Nombre de patients à risque

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

Figure 3 Courbe de Kaplan-Meier de la SSP



Nombre de patients à risque

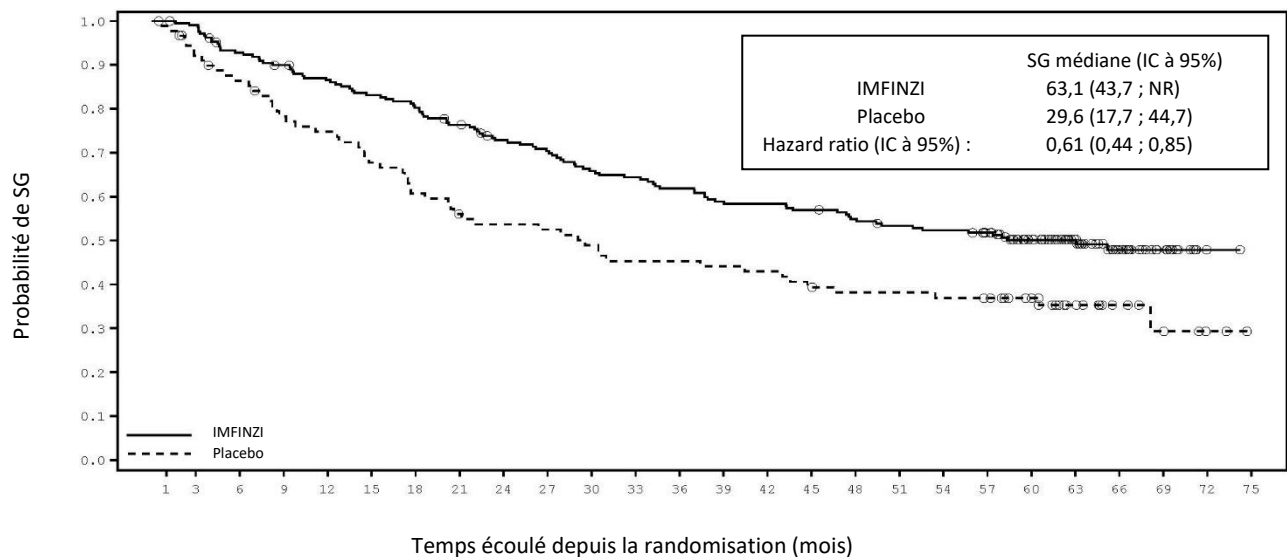
Mois	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
IMFINZI	476	377	301	267	215	190	165	147	137	128	119	110	103	97	92	85	81	78	67	57	34	22	11	5	0
Placebo	237	164	105	87	68	56	48	41	37	36	30	27	26	25	24	24	22	21	19	19	14	6	4	1	0

Les améliorations de la SSP et de la SG en faveur des patients recevant IMFINZI comparativement à ceux recevant le placebo ont été constamment observées dans la totalité des sous-groupes prédéfinis analysés, y compris l'origine ethnique, l'âge, le genre, les antécédents tabagiques, le statut de mutation de l'EGFR et l'histologie.

Analyse post-hoc en sous-groupe en fonction de l'expression PD-L1

Des analyses additionnelles en sous-groupes ont été réalisées pour évaluer l'efficacité en fonction de l'expression tumorale PD-L1 ($\geq 25\%$, 1 - 24 %, $\geq 1\%$, $< 1\%$) et pour les patients pour lesquels le statut PD-L1 ne pouvait être établi (PD-L1 inconnu). Les résultats de SSP et de SG de l'analyse de suivi à 5 ans sont résumés dans les figures 4, 5, 6 et 7.

Figure 4 Courbe de Kaplan-Meier de la SG chez les PD-L1 TC $\geq 1\%$



Nombre de patients à risque

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

Figure 5. Courbe de Kaplan-Meier de la SSP chez les PD-L1 TC ≥ 1 %

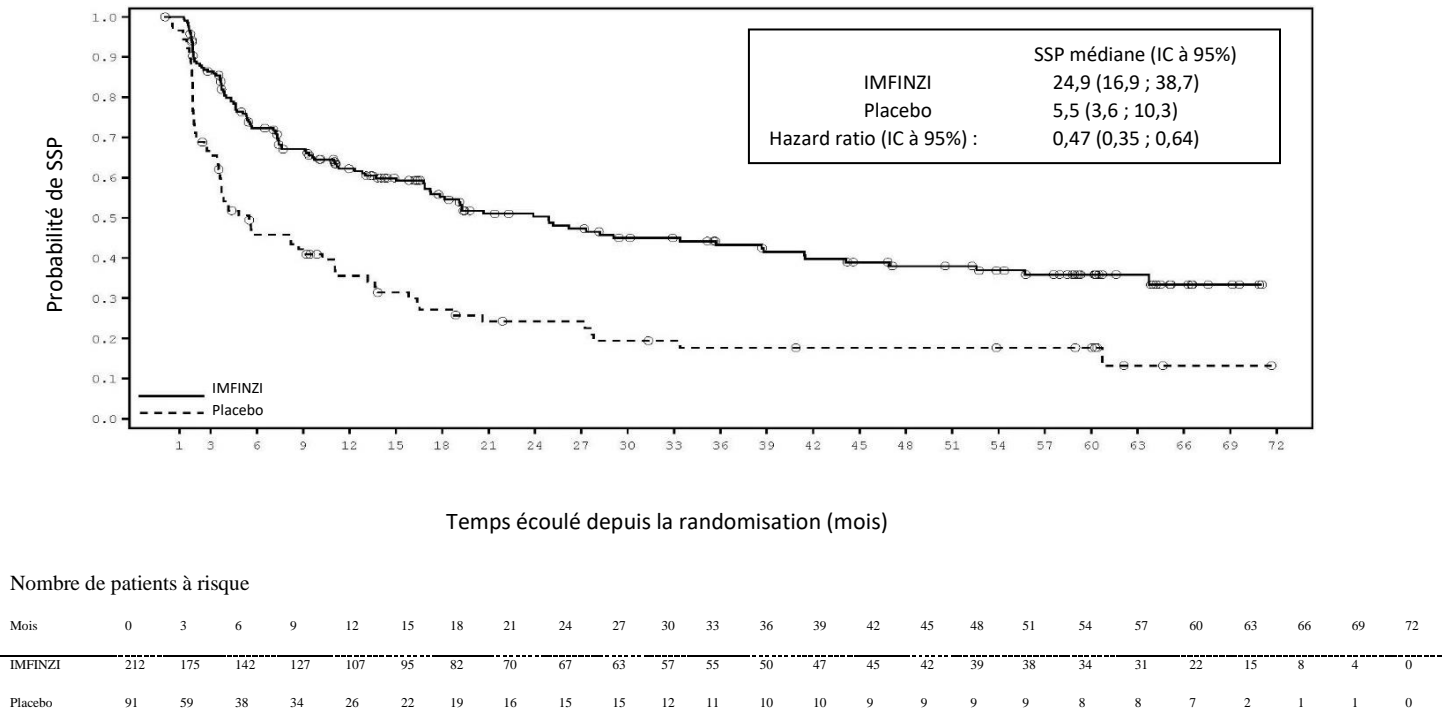


Figure 6. Analyse en sous-groupe de la SG (Forest plot) selon le taux d'expression de PD-L1

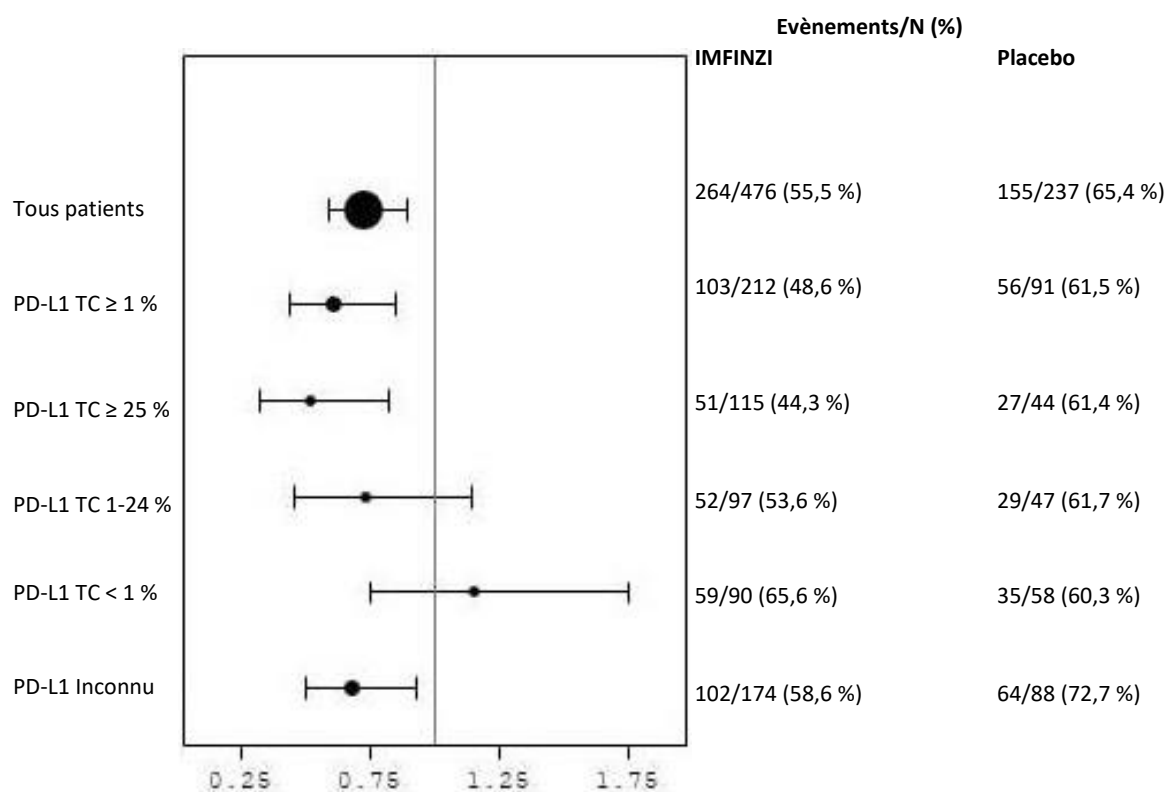
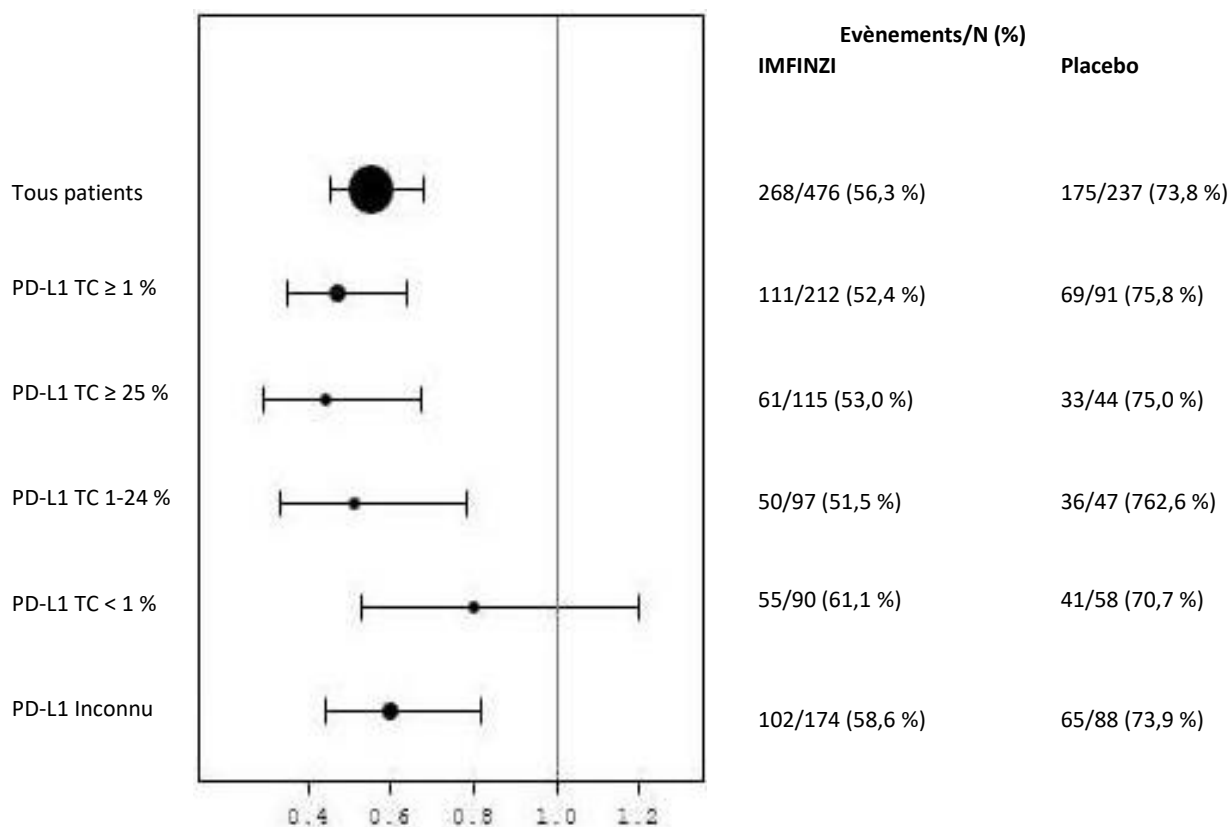


Figure 7. Analyse en sous-groupe de la SSP (Forest plot) selon le taux d'expression de PD-L1



Le profil de tolérance général de durvalumab dans le sous groupe PD-L1 TC \geq 1 % était en ligne avec la population ITT, il en était de même dans le sous-groupe PD-L1 TC < 1 %.

Critères rapportés par le patient (PRO)

Les symptômes sur l'état fonctionnel et la qualité de vie liée à la santé (HRQoL) rapportés par les patients ont été recueillis à l'aide de l'échelle EORTC QLQ-C30 et de son module sur le cancer du poumon (EORTC QLQ-LC13). Le LC13 et le C30 ont été évalués à l'inclusion, toutes les 4 semaines pendant les 8 premières semaines, puis toutes les 8 semaines jusqu'à l'achèvement de la période de traitement ou l'arrêt d'IMFINZI pour cause de toxicité ou de progression de la maladie. L'observance était similaire entre les groupes de traitement par IMFINZI et le placebo (83 % vs. 85,1 % dans tous les formulaires évaluables complétés).

À l'inclusion, aucune différence n'a été observée entre les groupes IMFINZI et placebo en ce qui concerne les symptômes sur l'état fonctionnel et HRQoL rapportés par les patients. Pendant toute la durée de l'étude jusqu'à la Semaine 48, aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les groupes IMFINZI et placebo en ce qui concerne les symptômes sur l'état fonctionnel et HRQoL (tels qu'évalués par une différence supérieure ou égale à 10 points).

CBNPC – Étude POSEIDON

POSEIDON était une étude visant à évaluer l'efficacité d'IMFINZI avec ou sans trémélimumab en association avec une chimiothérapie à base de platine. POSEIDON était une étude multicentrique, randomisée, en ouvert, conduite chez 1 013 patients atteints d'un CBNPC métastatique en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR (*epidermal growth factor receptor*) ou de ALK (*anaplastic lymphoma kinase*). Les patients atteints d'un CBNPC métastatique documenté histologiquement ou cytologiquement étaient éligibles pour l'inclusion. Les patients n'avaient jamais reçu de chimiothérapie ni aucun autre traitement systémique pour leur CBNPC métastatique. Avant la randomisation, le statut tumoral PD-L1 des patients avait été confirmé au moyen du test Ventana PD-L1 (SP263). Les patients présentaient un indice de performance de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)/l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1 à l'inclusion.

L'étude a exclu les patients présentant les conditions suivantes : maladie auto-immune active ou précédemment documentée ; métastases cérébrales actives et/ou non traitées ; antécédent d'immunodéficience ; administration d'immunosuppresseurs systémiques dans les 14 jours précédant le début du traitement par IMFINZI ou trémélimumab, à l'exception d'une dose physiologique de corticoïdes systémiques ; tuberculose active ou hépatite B ou C ou infection par le VIH ; ou patients devant recevoir un vaccin vivant atténué dans les 30 jours précédant ou suivant le début du traitement par IMFINZI et/ou trémélimumab (voir rubrique 4.4).

La randomisation a été stratifiée selon l'expression de PD-L1 des cellules tumorales (tumeur cells, TC) (TC \geq 50 % vs TC < 50 %), le stade de la maladie (stade IVA vs stade IVB, d'après la 8^e édition de la classification de l'American Joint Committee on Cancer) et l'histologie (non épidermoïde vs épidermoïde).

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 : 1 : 1 pour recevoir :

- Bras 1 : IMFINZI 1 500 mg + trémélimumab 75 mg et chimiothérapie à base de platine toutes les 3 semaines pendant 4 cycles puis IMFINZI 1 500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie. Une cinquième dose de trémélimumab 75 mg a été administrée à la semaine 16 en même temps que la dose 6 d'IMFINZI.
- Bras 2 : IMFINZI 1 500 mg + chimiothérapie à base de platine toutes les 3 semaines pendant 4 cycles puis IMFINZI 1 500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie.
- Bras 3 : Chimiothérapie à base de platine toutes les 3 semaines pendant 4 cycles. Les patients étaient autorisés à recevoir 2 cycles supplémentaires (un total de 6 cycles après randomisation), selon l'indication clinique et à la discrétion de l'investigateur.

Dans les 3 bras de traitement, les patients ont reçu l'un des protocoles de chimiothérapie suivants basés sur l'histologie :

- CBNPC non épidermoïde
 - Pémétrexed 500 mg/m² + carboplatine ASC 5-6 ou cisplatine 75 mg/m² toutes les 3 semaines. Sauf contre-indication soulevée par l'investigateur, un traitement d'entretien par pémétrexed pouvait être administré.
- CBNPC épidermoïde
 - Gemcitabine 1 000 ou 1 250 mg/m² aux Jours 1 et 8 + cisplatine 75 mg/m² ou carboplatine ASC 5-6 au Jour 1 toutes les 3 semaines.
- CBNPC non épidermoïde ou épidermoïde
 - Nab-paclitaxel 100 mg/m² aux Jours 1, 8 et 15 + carboplatine ASC 5 - 6 au Jour 1 toutes les 3 semaines.

Le trémélimumab a été administré en 5 doses au maximum, sauf en cas de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable. Le traitement par IMFINZI et le traitement d'entretien par pémétrexed basé sur l'histologie (si possible) étaient poursuivis jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Des évaluations tumorales ont été réalisées à la semaine 6 et à la semaine 12 à partir de la date de randomisation, puis toutes les 8 semaines jusqu'à progression objective confirmée de la maladie. Les évaluations de la survie avaient lieu tous les 2 mois après l'arrêt du traitement.

Les critères principaux d'évaluation de l'étude étaient la SSP et la SG avec IMFINZI + chimiothérapie à base de platine versus chimiothérapie à base de platine seule. Les principaux critères secondaires d'évaluation de l'étude étaient la SSP et la SG avec l'association IMFINZI + trémélimumab + chimiothérapie à base de platine versus chimiothérapie à base de platine seule. Les critères secondaires d'évaluation étaient le taux de réponse objective (TRO) et la durée de la réponse (DDR). La SSP, le TRO et la DDR ont été évalués sur la base d'une revue centralisée indépendante en aveugle BICR selon les critères RECIST v1.1.

La démographie et les caractéristiques initiales de la maladie étaient bien équilibrées entre les bras de l'étude. Les caractéristiques démographiques initiales de la population globale de l'étude étaient les suivantes : hommes (76,0 %), âge ≥ 65 ans (47,1 %), âge ≥ 75 ans (11,3 %), âge médian 64 ans (de 27 à 87 ans), Caucasiens (55,9 %), Asiatiques (34,6 %), Noirs ou Afro-Américains (2,0 %), autres (7,6 %), non-hispaniques ou latinos (84,2 %), fumeurs actifs ou anciens fumeurs (78,0 %), IP OMS/ECOG 0 (33,4 %), IP OMS/ECOG 1 (66,5 %). Les caractéristiques de la maladie étaient les suivantes : stade IVA (50,0 %), stade IVB (49,6 %), sous-groupes de patients avec une histologie épidermoïde (36,9 %), non épidermoïde (62,9 %), métastases cérébrales (10,5 %), expression PD-L1 TC ≥ 50 % (28,8 %), expression PD-L1 TC < 50 % (71,1 %).

L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la SG avec IMFINZI + trémélimumab + chimiothérapie à base de platine vs. chimiothérapie à base de platine seule. L'association IMFINZI + trémélimumab + chimiothérapie à base de platine a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP vs. la chimiothérapie à base de platine seule. Les résultats sont résumés ci-dessous.

Tableau 7. Résultats d'efficacité de l'étude POSEIDON

	Bras 1 : IMFINZI+trémélimumab +chimiothérapie à base de platine (n = 338)	Bras 3 : Chimiothérapie à base de platine (n = 337)
SG^a		
Nombre de décès (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
SG médiane (mois) (IC à 95 %)	14,0 (11,7 ; 16,1)	11,7 (10,5 ; 13,1)
HR (IC à 95 %) ^b	0,77 (0,650 ; 0,916)	
valeur de p ^c	0,00304	

SSP^a		
Nombre d'événements (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	6,2 (5,0 ; 6,5)	4,8 (4,6 ; 5,8)
HR (IC à 95 %) ^b	0,72 (0,600 ; 0,860)	
valeur de p ^c	0,00031	
TRO n (%)^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Réponse complète n (%)	2 (0,6)	0
Réponse partielle n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
DDR médiane (mois) (IC à 95 %) ^{d,e}	9,5 (7,2 ; NA)	5,1 (4,4 ; 6,0)

^a Analyse de la SSP à la date limite de recueil des données du 24 juillet 2019 (durée médiane de suivi 10,15 mois). Analyse de la SG à la date limite de recueil des données du 12 mars 2021 (durée médiane de suivi 34,86 mois). Les limites pour la déclaration de l'efficacité (Bras 1 vs. Bras 3 : SSP 0,00735, SG 0,00797 ; bilatéral) ont été déterminées sur la base d'une fonction de dépense du risque alpha de Lan-DeMets voisine d'une approche de type O'Brien Fleming. La SSP a été déterminée par un BICR selon les critères RECIST v1.1.

^b Le HR est dérivé en utilisant un modèle de Cox pH stratifié selon PD-L1, l'histologie et le stade de la maladie.

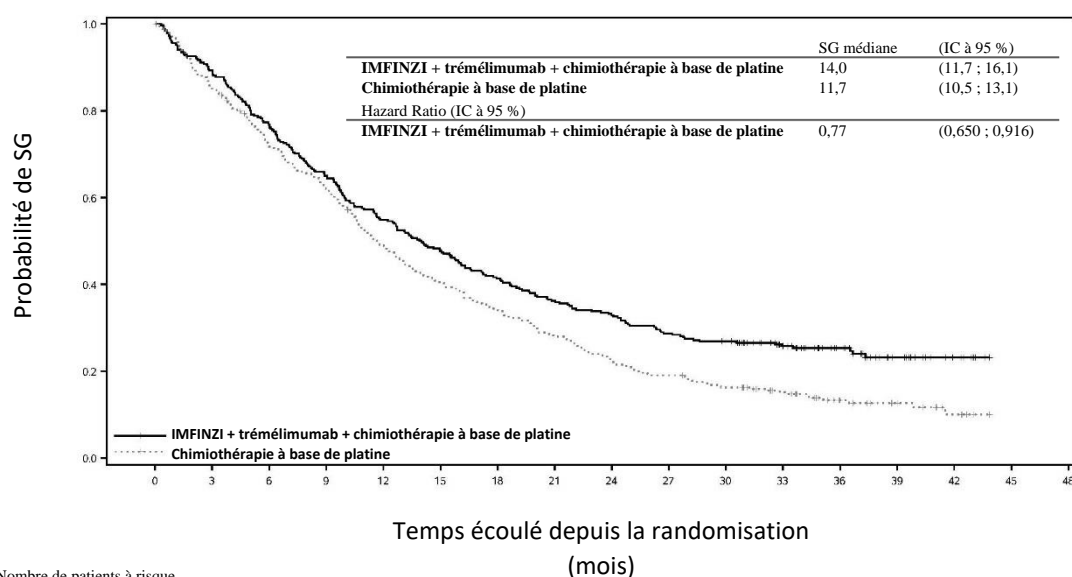
^c valeur de p bilatérale basée sur un test du log-rank stratifié selon PD-L1, l'histologie et le stade de la maladie.

^d Réponse objective confirmée.

^e Analyse *post-hoc*.

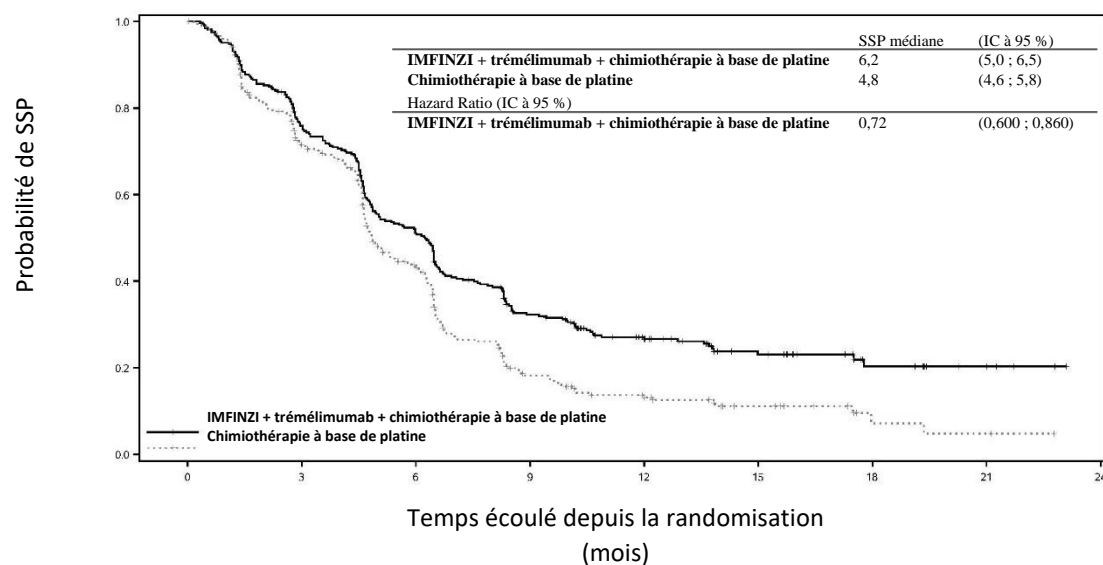
NA = Non Atteint, IC = Intervalle de confiance

Figure 8. Courbe de Kaplan-Meier de la SG



Nombre de patients à risque																
Mois	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI + durvalumab + chimiothérapie à base de platine	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Chimiothérapie à base de platine	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

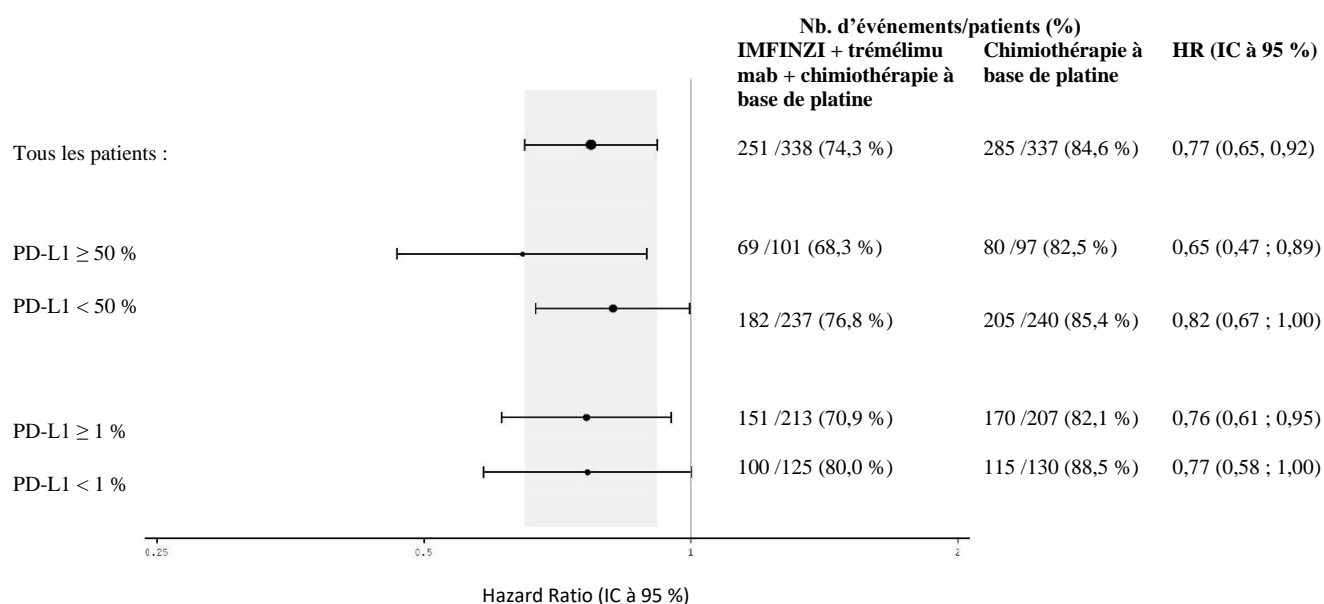
Figure 9. Courbe de Kaplan-Meier de la SSP



Nombre de patients à risque									
Mois									
	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMFINZI + trémélimumab + chimiothérapie à base de platine	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Chimiothérapie à base de platine	337	219	121	43	23	12	3	2	0

La figure 10 résume les résultats d'efficacité de la SG en fonction de l'expression tumorale PD-L1 dans les analyses en sous-groupe préspecifiées.

Figure 10. Analyse en sous-groupe de la SG (Forest plot) selon le taux d'expression de PD-L1 pour IMFINZI + trémélimumab + chimiothérapie à base de platine vs. chimiothérapie à base de platine seule



Population âgée

Un total de 75 patients âgés de ≥ 75 ans ont été inclus dans les bras IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de platine (n=35) et une chimiothérapie à base de platine seule (n=40) dans l'étude POSEIDON. Un HR exploratoire de 1,05 (IC à 95 % : 0,64 ; 1,71) pour la SG a été observé pour IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de platine versus une chimiothérapie à base de platine dans ce sous-groupe d'étude. En raison de la nature exploratoire de cette analyse de sous-groupe, aucune conclusion définitive ne peut être tirée, mais il est recommandé de prendre des précautions lorsque le traitement est envisagé pour des patients âgés.

CBPC – Étude ADRIATIC

ADRIATIC était une étude visant à évaluer l'efficacité d'IMFINZI avec ou sans trémélimumab.

ADRIATIC était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, multicentrique menée chez 730 patients atteints d'un CBPC-SL confirmé histologiquement ou cytologiquement (stade I à III d'après la 8e édition de la classification de l'American Joint Committee on Cancer) qui n'a pas progressé après une chimioradiothérapie concomitante. Les patients qui étaient de stade I ou II devaient être médicalement inopérables, tel que déterminé par l'investigateur. Les patients avaient reçu 4 cycles de chimiothérapie définitive à base de platine et d'une radiothérapie de 60 à 66 Gy une fois par jour pendant 6 semaines ou de 45 Gy deux fois par jour pendant 3 semaines, complétés dans les 1 à 42 jours précédant la première dose du traitement de l'étude. Une irradiation crânienne prophylactique (ICP) pouvait être administrée à la discrétion de l'investigateur après la chimioradiothérapie et devait être complétée dans les 1 à 42 jours précédant la première dose du traitement de l'étude. Les patients avaient un indice de performance OMS/ECOG de 0 ou 1 à l'inclusion.

L'étude a exclu les patients atteints d'une maladie auto-immune active ou précédemment documentée au cours des 5 ans ayant précédé le début de l'étude, d'antécédents de déficit immunitaire primitif actif, d'antécédents de pneumopathies de grade ≥ 2 ou de tuberculose active ou d'hépatite B ou C ou d'infection par le VIH et les patients présentant une pneumopathie interstitielle diffuse active. Les patients présentant une histologie mixte CBNPC et CBPC étaient également exclus.

La randomisation était stratifiée par stade (I/II vs. III) et l'administration d'une ICP (oui vs. non). Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 : 1 : 1 pour recevoir :

- Bras 1 : IMFINZI 1 500 mg + placebo toutes les 4 semaines pendant 4 cycles, puis IMFINZI 1 500 mg toutes les 4 semaines.
- Bras 2 : Placebo + un second placebo toutes les 4 semaines pendant 4 cycles, puis un placebo toutes les 4 semaines.
- Bras 3 : IMFINZI 1 500 mg + trémélimumab 75 mg toutes les 4 semaines pendant 4 cycles, puis IMFINZI 1 500 mg toutes les 4 semaines.

Une fois que 600 patients ont été randomisés dans les trois bras, la randomisation dans le bras 3 était terminée et les 130 patients suivants ont été randomisés 1:1 dans le bras 1 ou 2 et ont reçu soit IMFINZI 1 500 mg toutes les 4 semaines, soit un placebo toutes les 4 semaines.

Le traitement s'est poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable ou pour une durée maximale de 24 mois. Les évaluations tumorales ont eu lieu toutes les 8 semaines pendant les 72 premières semaines, puis toutes les 12 semaines jusqu'à 96 semaines, puis toutes les 24 semaines par la suite.

La démographie et les caractéristiques initiales de la maladie étaient bien équilibrées entre les bras de l'étude. Les caractéristiques initiales démographiques et de la maladie des bras IMFINZI et placebo étaient les suivantes : hommes (69,1 %), âge ≥ 65 ans (39,2 %), Caucasiens (50,4 %), Noirs ou afro-américains (0,8 %), Asiatiques (47,5 %), autre (1,3 %), hispanique ou latino (4,2 %), fumeurs actifs (22,3 %), anciens fumeurs (68,5 %), personnes n'ayant jamais fumé (9,2 %), Performance Status OMS/ECOG 0 (48,7 %), Performance Status OMS/ECOG 1 (51,3 %), stade I (3,6 %), stade II (9,1 %), stade III (87,4 %).

Avant la randomisation, tous les patients ont reçu une chimiothérapie à base de platine (66,2 % de cisplatine-étoposide, 33,8 % de carboplatine-étoposide) ; 72,1 % des patients ont reçu une radiothérapie une fois par jour (dont 92,4 % ont reçu une dose ≥ 60 et ≤ 66 Gy une fois par jour) ; 27,9 % ont reçu une radiothérapie deux fois par jour (dont 96,6 % ont reçu 45 Gy deux fois par jour) et 53,8 % des patients ont reçu une ICP. La réponse à la chimioradiothérapie était la suivante : réponse complète (12,3 %), réponse partielle (73,8 %), maladie stable (14,0 %).

Les deux co-critères principaux d'évaluation de l'étude étaient la SSP et la SG avec IMFINZI *versus* placebo. Les critères d'évaluation secondaires d'efficacité incluaient le TRO avec IMFINZI *versus* placebo. La SSP et le TRO ont été évalués par un BICR selon les critères RECIST v1.1.

Lors d'une analyse intermédiaire planifiée, l'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la SG et de la SSP dans le groupe traité par IMFINZI comparativement au groupe placebo. Voir le tableau 8 et les figures 11 et 12.

Tableau 8. Résultats d'efficacité de l'étude ADRIATIC

	Bras 1 : IMFINZI (n = 264)	Bras 2 : Placebo (n = 266)
SG ^a		
Nombre de décès (%)	115 (43,6)	146 (54,9)
SG médiane (mois) (IC à 95 %) ^b	55,9 (37,3 ; NA)	33,4 (25,5 ; 39,9)
HR (IC à 95 %) ^c	0,73 (0,569 ; 0,928)	
valeur de p ^d	0,01042	
SSP ^e		
Nombre d'événements (%)	139 (52,7)	169 (63,5)
SSP médiane (mois) (IC à 95 %) ^b	16,6 (10,2 ; 28,2)	9,2 (7,4 ; 12,9)
HR (IC à 95%) ^f	0,76 (0,606, 0,950)	
valeur de p ^d	0,01608	

^a La durée médiane du suivi de la SG chez les patients censurés était de 37,19 mois dans le bras IMFINZI et de 37,24 mois dans le bras placebo.

^b Calculé en utilisant la technique de Kaplan Meier. IC de la médiane dérivée sur la base de la méthode Brookmeyer-Crowley.

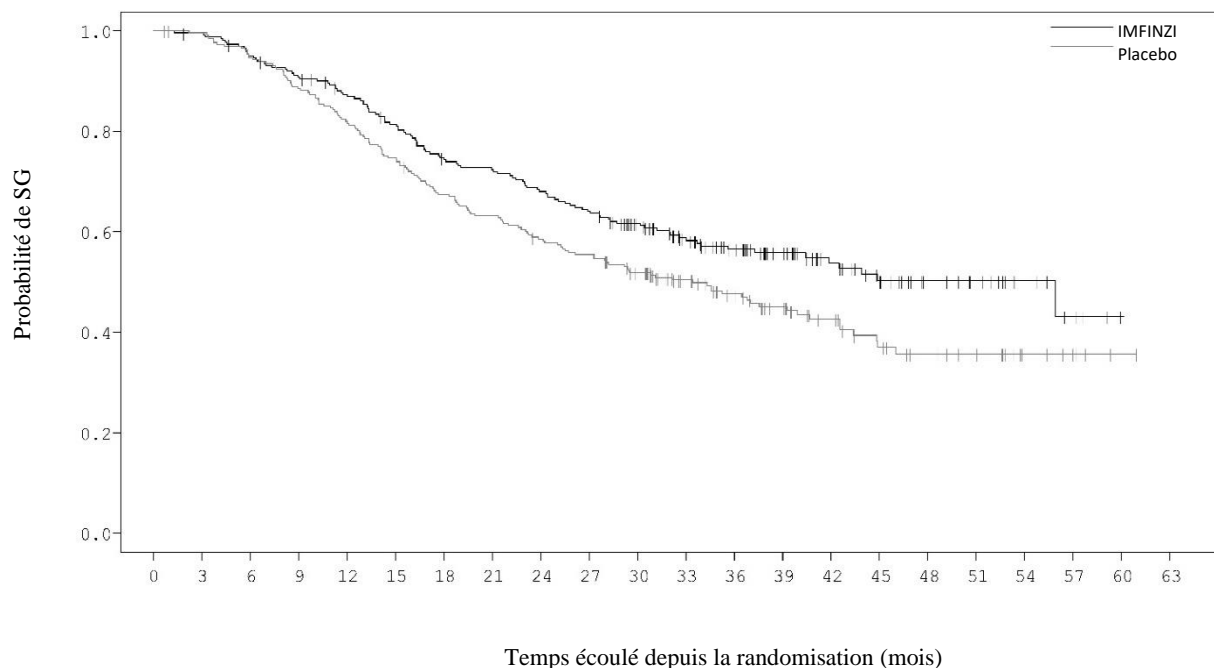
^c L'analyse du HR a été réalisée en utilisant un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié et la valeur de p bilatérale repose sur un test du log-rank stratifié, tous deux ajustés en fonction de l'administration d'une ICP.

^d Valeur de p basée sur les résultats de l'analyse intermédiaire pré-planifiée. Sur la base d'une fonction de dépense du risque alpha de Lan-DeMets avec une limite de type O'Brien-Fleming et le nombre réel d'événements observés, la limite pour la déclaration de la signification statistique pour la SG était de 0,01679 pour un alpha global de 4,5 % et pour la SSP était de 0,02805 pour un alpha global de 5 %. (Lan^oet^oDeMets 1983).

^e Évaluées par un BICR selon les critères RECIST v1.1.

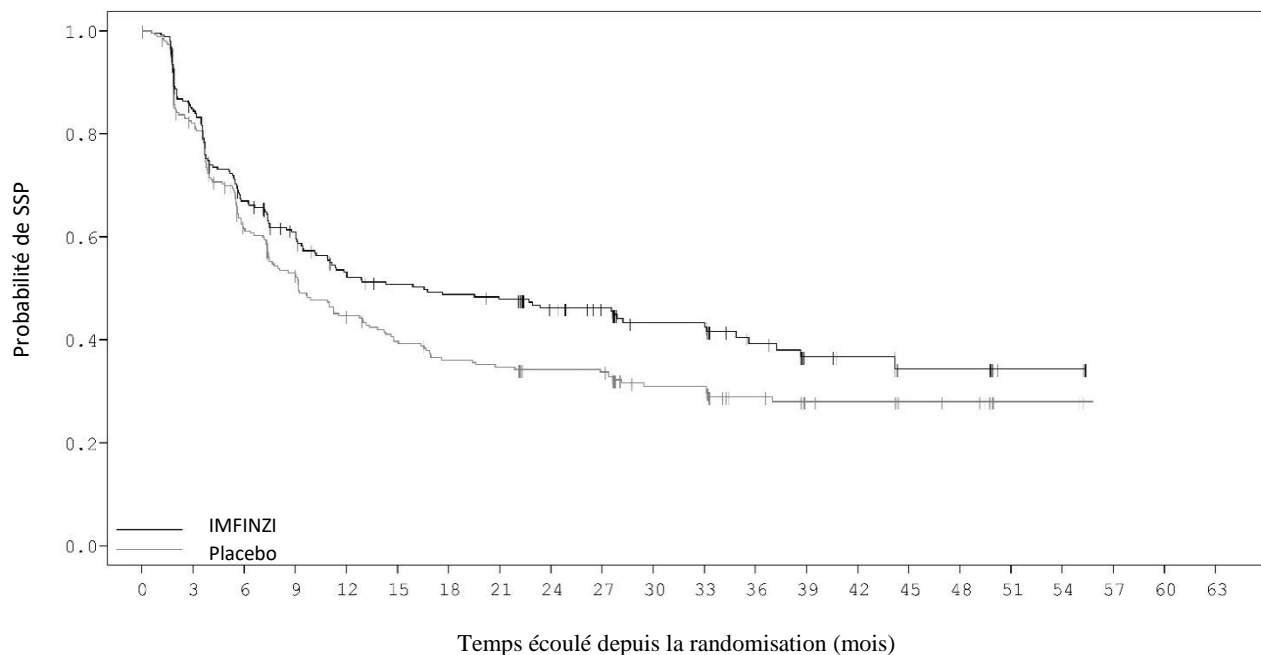
^f L'analyse du HR a été réalisée en utilisant un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié et la valeur de p bilatérale repose sur un test du log-rank stratifié, tous deux ajustés en fonction du stade TNM et de l'administration d'une ICP.

Figure 11: Courbe de Kaplan-Meier de la SG



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

Figure 12: Courbe de Kaplan-Meier de la SSP



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

CBPC – Étude CASPIAN

L'étude CASPIAN était conçue pour évaluer l'efficacité d'IMFINZI avec ou sans trémélimumab en association avec l'étoposide associé au carboplatine, ou au cisplatine. CASPIAN était une étude

multicentrique randomisée menée en ouvert chez 805 patients atteints d'un CBPC-SE naïfs de traitement avec un indice de performance OMS/ECOG de 0 ou 1, pesant > 30 kg, aptes à recevoir une chimiothérapie à base de platine en traitement de première ligne du CBPC, avec une espérance de vie ≥12 semaines, au moins une lésion cible selon les critères RECIST 1.1 et une fonction organique et médullaire adéquate. Les patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques ou traitées étaient éligibles. L'étude n'incluait pas de patients ayant des antécédents de radiothérapie thoracique ; des antécédents de déficit immunitaire primitif actif ; des affections auto-immunes, y compris un syndrome paranéoplasique (SPN) ; des affections auto-immunes ou inflammatoires documentées actives ou antérieures ; ayant utilisé des immunosuppresseurs systémiques dans les 14 jours précédant la première dose de traitement, à l'exception d'une dose physiologique de corticoïdes systémiques ; ayant une tuberculose ou une hépatite B ou C ou une infection à VIH active ; ou patients recevant un vaccin atténué vivant au cours des 30 jours précédant ou suivant le début du traitement par IMFINZI.

La randomisation était stratifiée selon le traitement à base de platine (carboplatine ou cisplatine) prévu au cycle 1.

Les patients ont été randomisés selon un rapport 1 : 1 : 1 pour recevoir :

- Bras 1 : IMFINZI 1 500 mg + trémélimumab 75 mg + étoposide et soit carboplatine, soit cisplatine.
- Bras 2 : IMFINZI 1 500 mg + étoposide et soit carboplatine, soit cisplatine.
- Bras 3 : soit carboplatine (ASC 5 ou 6 mg/ml/min), soit cisplatine (75-80 mg/m²) au Jour 1 et étoposide (80-100 mg/m²) par voie intraveineuse aux Jours 1, 2 et 3 de chaque cycle de 21 jours entre 4 et 6 cycles.

Pour les patients randomisés dans les bras 1 et 2, l'étoposide et soit le carboplatine, soit le cisplatine, étaient limités à 4 cycles, toutes les 3 semaines après la randomisation. IMFINZI en monothérapie était poursuivi toutes les 4 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. L'administration d'IMFINZI en monothérapie était autorisée au-delà de la progression de la maladie si le patient était cliniquement stable et tirait un bénéfice clinique tel que déterminé par l'investigateur.

Les patients randomisés dans le bras 3 étaient autorisés à recevoir un total de 6 cycles d'étoposide et soit de carboplatine, soit de cisplatine. À l'issue de l'étoposide + platine, une ICP était autorisée uniquement dans le Bras 3, à la discrétion de l'investigateur.

Des évaluations tumorales ont été réalisées à la semaine 6 et à la semaine 12 à partir de la date de randomisation, puis toutes les 8 semaines jusqu'à progression objective confirmée de la maladie. Les évaluations de la survie avaient lieu tous les 2 mois après l'arrêt du traitement.

Les critères principaux d'évaluation de l'étude étaient la SG sous IMFINZI + étoposide + platine (bras 2) vs. étoposide + platine seuls (bras 3) et IMFINZI + trémélimumab + étoposide + platine (bras 1) vs. étoposide + platine seuls (bras 3). Le principal critère secondaire d'évaluation était la SSP. Les autres critères secondaires d'évaluation étaient le TRO, points de référence de la SG et de la SSP, ainsi que les PRO. La SSP et le TRO ont été évalués par l'investigateur conformément aux critères RECIST v1.1.

Les caractéristiques démographiques et initiales de la maladie étaient bien équilibrées entre les deux bras de l'étude (268 patients dans le bras 2 et 269 patients dans le bras 3). Les caractéristiques démographiques initiales de la population globale de l'étude étaient les suivantes : hommes (69,6 %), âge ≥ 65 ans (39,6 %), âge médian 63 ans (de 28 à 82 ans), Caucasiens (83,8 %), Asiatiques (14,5 %), Noirs ou Afro-Américains (0,9 %), Autres (0,6 %), Non Hispaniques ou Latino-Américains (96,1%), fumeurs actifs ou anciens fumeurs (93,1 %), personnes n'ayant jamais fumé (6,9 %), Performance Status ECOG 0 (35,2 %), Performance Status ECOG 1 (64,8 %), Stade IV 90,3 %, 24,6 % des patients ont reçu du cisplatine et 74,1 % des patients ont reçu du carboplatine. Dans le bras 3, 56,8 % des patients ont reçu 6 cycles d'étoposide + platine et 7,8 % des patients ont reçu une ICP.

Lors d'une analyse intermédiaire (primaire) planifiée, l'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la SG avec IMFINZI + étoposide + platine (bras 2) vs. étoposide + platine seuls (bras 3) [HR = 0,73 (IC à 95 % : 0,591 à 0,909), p = 0,0047]. Bien que la significativité de cette analyse n'ait pas fait l'objet d'un test formel, IMFINZI + étoposide + platine a démontré une amélioration de la SSP vs. étoposide + platine seuls [HR = 0,78 (IC à 95 % : 0,645 à 0,936)].

Les résultats de la SSP, de la TRO et de la DdR de l'analyse finale planifiée (DCO : 27 janvier 2020) sont résumés dans le tableau 9. La courbe de Kaplan-Meier pour la SSP est présentée à la figure 14.

Les résultats de SG lors de l'analyse de suivi à long terme planifiée (DCO : 22 mars 2021) (médiane de suivi : 39,3 mois) sont présentés dans le tableau 9. L'association d'IMFINZI + étoposide + platine (bras 2) vs. étoposide + platine (bras 3) continuait de démontrer une amélioration maintenue de la SG. La courbe de Kaplan-Meier de la SG est présentée dans la Figure 13.

Tableau 9. Résultats d'efficacité de l'étude CASPIAN

	Analyse finale^a		Analyse du suivi à long terme^b	
	Bras 2 : IMFINZI + étoposide +carboplatine, ou cisplatine (n = 268)	Bras 3 : étoposide + carboplatine, ou cisplatine (n = 269)	Bras 2 : IMFINZI + étoposide +carboplatine, ou cisplatine (n = 268)	Bras 3 : étoposide + carboplatine, ou cisplatine (n = 269)
SG				
Nombre de décès (%)	210 (78,4)	231 (85,9)	221 (82,5)	248 (92,2)
SG médiane (mois) (IC à 95 %)	12,9 (11,3 ; 14,7)	10,5 (9,3 ; 11,2)	12,9 (11,3 ; 14,7)	10,5 (9,3 ; 11,2)
HR (IC à 95 %) ^{b, c}	0,75 (0,625 ; 0,910)		0,71 (0,595 ; 0,858)	
Valeur p ^d	0,0032		0,0003	
SG à 18 mois (%) (IC à 95 %)	32,0 (26,5 ; 37,7)	24,8 (19,7 ; 30,1)	32,0 (26,5 ; 37,7)	24,8 (19,7 ; 30,1)
SG à 36 mois (%) (IC à 95 %)			17,6 (13,3 ; 22,4)	5,8 (3,4 ; 9,1)
SSP				
Nombre d'événements (%)	234 (87,3)	236 (87,7)		
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	5,1 (4,7 ; 6,2)	5,4 (4,8 ; 6,2)		
HR (IC à 95 %) ^c	0,80 (0,665, 0,959)			
SSP à 6 mois (%) (IC à 95 %)	45,4 (39,3 ; 51,3)	45,8 (39,5 ; 51,9)		
SSP à 12 mois (%) (IC à 95 %)	17,9 (13,5 ; 22,8)	5,3 (2,9 ; 8,8)		
TRO n (%) (IC à 95 %) ^e	182 (67,9) (62,0 ; 73,5)	156 (58,0) (51,8 ; 64,0)		
Réponse complète n (%)	7 (2,6)	2 (0,7)		
Réponse partielle n (%)	175 (65,3)	154 (57,2)		
DdR médiane (mois) (IC à 95 %) ^{e,f}	5,1 (4,9 ; 5,3)	5,1 (4,8 ; 5,3)		

^a Analyse finale de la SSP, du TRO et du DdR à la date limite de recueil des données du 27 janvier 2020.

^b Analyse de suivi à long terme de la SG à la date limite de recueil des données du 22 mars 2021.

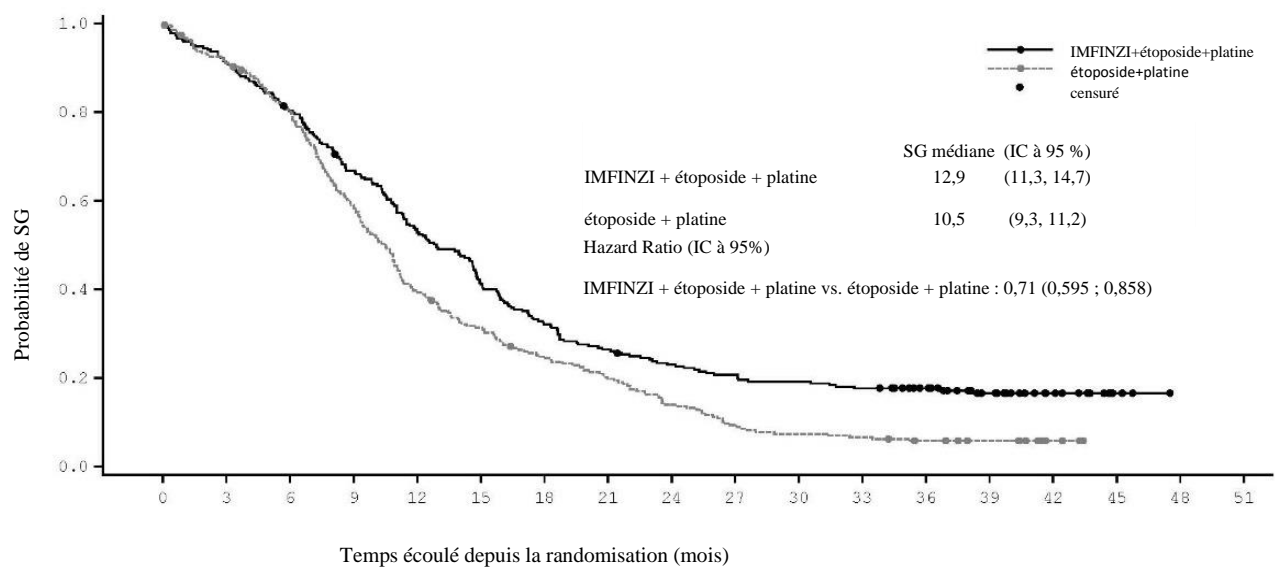
^c L'analyse a été réalisée en utilisant le test du log-rank stratifié, avec ajustement en fonction du traitement à base de platine planifié lors du cycle 1 (carboplatine ou cisplatine), et en utilisant les tests de rank de l'approche d'association.

^d Sur la base d'une fonction de dépense du risque alpha de Lan-DeMets avec une limite de type O'Brien Fleming avec le nombre réel d'événements observés, les limites pour la déclaration de la signification statistique sont de 0,0178 pour un alpha global de 4 % ([Lan and DeMets 1983](#)).

^e Réponse objective confirmée.

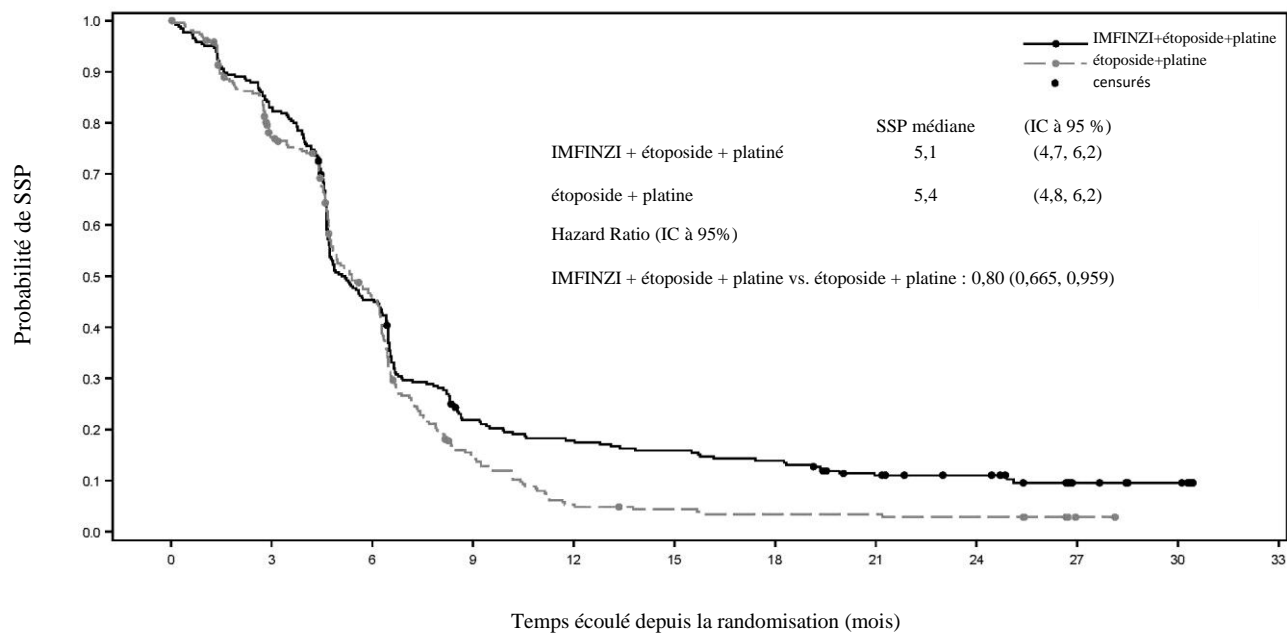
^f Analyse post-hoc.

Figure 13. Courbe de Kaplan-Meier de la SG



Nombre de patients à risque	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
IMFINZI + étoposide + platine	268	244	214	177	140	109	85	70	60	54	50	46	39	25	13	3	0	0
étoposide + platine	269	243	212	156	104	82	64	51	36	24	19	17	13	10	3	0	0	0

Figure 14. Courbe de Kaplan-Meier de la SSP



Nombre de patients à risque	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
IMFINZI + étoposide + platine	268	220	119	55	45	40	35	24	18	8	5	0
étoposide + platine	269	195	110	33	12	9	7	7	6	1	0	0

Analyse en sous-groupe

Les améliorations de la SG en faveur des patients recevant IMFINZI + étoposide + platine comparativement à ceux recevant étoposide + platine seuls ont été systématiquement observées dans les sous-groupes prédéfinis analysés, y compris les caractéristiques démographiques, la région géographique, l'utilisation de carboplatine ou de cisplatine et les caractéristiques de la maladie.

CVB – Étude TOPAZ-1

TOPAZ-1 était une étude conçue pour évaluer l'efficacité d'IMFINZI en association avec la gemcitabine et le cisplatine. TOPAZ-1 était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, multicentrique chez 685 patients atteints d'un CVB non résécable ou métastatique (incluant le cholangiocarcinome intrahépatique et extrahépatique et le carcinome de la vésicule biliaire) et avec un indice de performance ECOG de 0 ou 1. Les patients n'avaient pas reçu de traitement antérieur dans le cadre d'un cancer avancé/non résécable. Les patients ayant développé une maladie récidivante > 6 mois après la chirurgie et/ou la fin d'un traitement adjuvant étaient inclus. Les patients devaient avoir une fonction adéquate des organes et de la moelle osseuse, et des taux de bilirubine sérique acceptables ($\leq 2,0 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN)), et toute obstruction biliaire cliniquement significative devait être résolue avant la randomisation.

L'étude excluait les patients ayant un carcinome ampullaire, des métastases cérébrales, des affections auto-immunes ou inflammatoires documentées actives ou antérieures, une infection par le VIH ou des infections actives, y compris une tuberculose ou une hépatite C, ou les patients recevant actuellement ou ayant reçu un médicament immunosuppresseur dans les 14 jours précédant la première dose d'IMFINZI. Les patients porteurs d'un VHB actif ont été autorisés à participer s'ils étaient sous traitement antiviral.

La randomisation a été stratifiée selon le statut de la maladie (initialement non résécable vs. récidive) et la localisation de la tumeur primitive (cholangiocarcinome intrahépatique vs. cholangiocarcinome extrahépatique vs. carcinome de la vésicule biliaire).

Les patients ont été randomisés selon un rapport 1 : 1 pour recevoir :

- Bras 1 : IMFINZI 1 500 mg administrés au Jour 1 + gemcitabine 1 000 mg/m² et cisplatine 25 mg/m² (chacun administré aux Jours 1 et 8) toutes les 3 semaines (21 jours) jusqu'à 8 cycles, suivis de IMFINZI 1 500 mg toutes les 4 semaines jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable, ou
- Bras 2 : placebo administré au Jour 1 + gemcitabine 1 000 mg/m² et cisplatine 25 mg/m² (chacun administré aux Jours 1 et 8) toutes les 3 semaines (21 jours) jusqu'à 8 cycles, suivis d'un placebo toutes les 4 semaines jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Les évaluations tumorales ont eu lieu toutes les 6 semaines pendant les 24 premières semaines après la date de randomisation, puis toutes les 8 semaines jusqu'à progression objective confirmée de la maladie.

Le critère principal d'évaluation de l'étude était la SG, le critère secondaire était la SSP. Les autres critères secondaires d'évaluation étaient le TRO, la DdR et les PRO. La SSP, le TRO et la DdR ont été évalués par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1.

Les caractéristiques démographiques et initiales de la maladie étaient bien équilibrées entre les deux bras de l'étude (341 patients dans le Bras 1 et 344 patients dans le Bras 2). Les caractéristiques démographiques initiales de la population globale de l'étude étaient les suivantes : hommes (50,4 %), âge < 65 ans (53,3 %), Caucasiens (37,2 %), Asiatiques (56,4 %), Noirs ou afro-américains (2,0 %), autres (4,2 %), non Hispaniques ou Latino (93,1 %), ECOG PS 0 (49,1 %), vs. PS 1 (50,9 %), localisation de la tumeur primitive (voie biliaire intrahépatique 55,9 %, voie biliaire extrahépatique 19,1 % et vésicule biliaire 25,0 %), statut de la maladie [récidive (19,1 %) vs. non résécable (80,7 %), métastatique (86,0 %) vs. localement avancée (13,9 %)]. L'expression PD-L1 a été évaluée sur les

cellules tumorales et immunitaires à l'aide du test Ventana PD-L1 (SP263) et de l'algorithme TAP (positivité de la zone tumorale), 58,7 % des patients avaient une TAP ≥ 1 % et 30,1 % une TAP < 1 %.

La SG et la SSP ont fait l'objet d'un test formel lors d'une analyse intermédiaire préplanifiée (Data Cut-off 11 Août 2021) après un suivi médian de 9,8 mois. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 10 et la Figure 16. La maturité pour la SG était de 62 % et pour la SSP de 84 %. IMFINZI + chimiothérapie (Bras 1) a démontré une amélioration statistiquement significative vs. placebo + chimiothérapie (Bras 2) pour la SG et la SSP.

Tableau 10. Résultats d'efficacité de l'étude TOPAZ-1^a

	IMFINZI + gemcitabine et cisplatine (n = 341)	Placebo + gemcitabine et cisplatine (n = 344)
SG		
Nombre de décès (%)	198 (58,1)	226 (65,7)
SG médiane (mois) (IC à 95 %) ^b	12,8 (11,1 ; 14)	11,5 (10,1 ; 12,5)
HR (IC à 95 %) ^c	0,80 (0,66 ; 0,97)	
Valeur de p ^{c,d}	0,021	
Suivi médian chez tous les patients (mois)	10,2	9,5
SSP		
Nombre d'événements (%)	276 (80,9)	297 (86,3)
SSP médiane (mois) (IC à 95 %) ^b	7,2 (6,7 ; 7,4)	5,7 (5,6 ; 6,7)
HR (IC à 95 %) ^c	0,75 (0,63, 0,89)	
Valeur de p ^{c,e}	0,001	
Suivi médian chez tous les patients (mois)	7,2	5,6
TRO^f	91 (26,7)	64 (18,7)
Réponse complète, n (%)	7 (2,1)	2 (0,6)
Réponse partielle, n (%)	84 (24,6)	62 (18,1)
DdR		
DdR médiane (mois) (IC à 95 %) ^b	6,4 (5,9 ; 8,1)	6,2 (4,4 ; 7,3)

^a Analyse au data cut-off du 11 août 2021.

^b Calculé en utilisant la technique de Kaplan-Meier. IC de la médiane dérivé sur la base de la méthode de Brookmeyer-Crowley.

^c L'analyse du HR a été réalisée en utilisant un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié et la valeur de p bilatérale repose sur un test du log-rank stratifié, tous deux ajustés en fonction du statut de la maladie et de la localisation de la tumeur primitive.

^d Lors de l'analyse intermédiaire (data cut-off du 11 août 2021), la valeur p de la SG était de 0,021, ce qui correspondait à la limite pour déclarer la signification statistique de 0,03 pour un alpha bilatéral global de 4,9 %, sur la base d'une fonction de dépense de l'alpha de Lan-DeMets avec une limite de type O'Brien Fleming avec le nombre réel d'événements observés.

^e Lors de l'analyse intermédiaire (data cut-off du 11 août 2021), la valeur p de la SSP était de 0,001, ce qui correspondait à la limite de déclaration de la signification statistique de 0,0481 pour un alpha bilatéral global de 4,9 %, sur la base d'une fonction de dépense alpha de Lan-DeMets avec une limite de type Pocock avec le nombre réel d'événements observés.

^f Réponse objective confirmée

Une analyse de suivi supplémentaire planifiée de la SG (data cut-off du 25 février 2022) a été effectuée 6,5 mois après l'analyse intermédiaire avec une maturité de SG de 77 %. L'association

IMFINZI + chimiothérapie a continué de démontrer une amélioration de la SG par rapport à la chimiothérapie seule [HR = 0,76, (IC à 95 % : 0,64 ; 0,91)] et le suivi médian est passé à 12 mois.

Figure 15 : Courbe de Kaplan-Meier de la SG, analyse de suivi au data cut-off du 25 février 2022

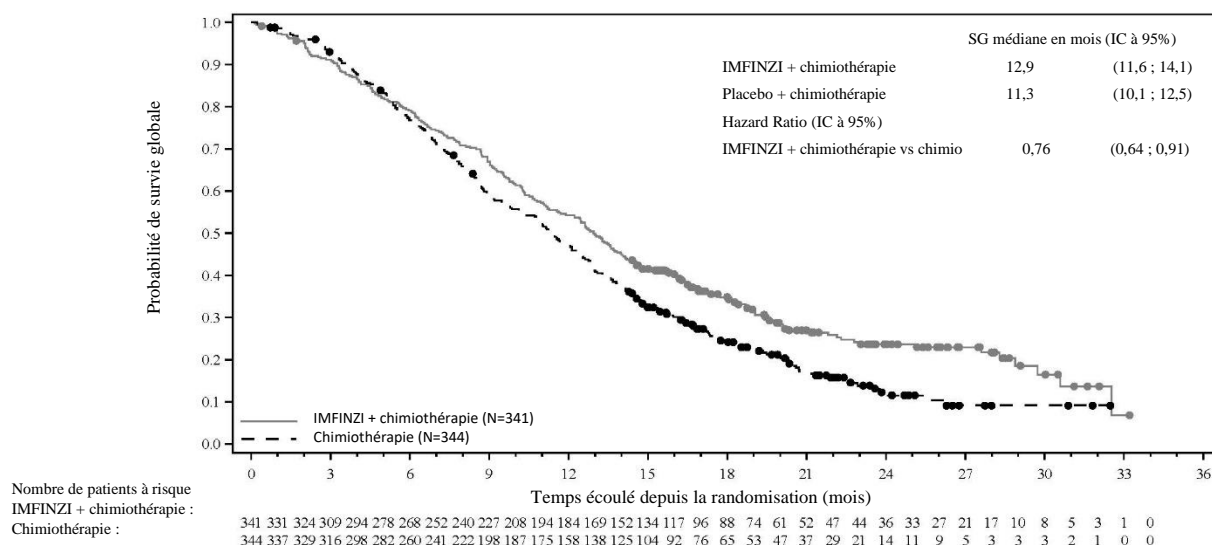
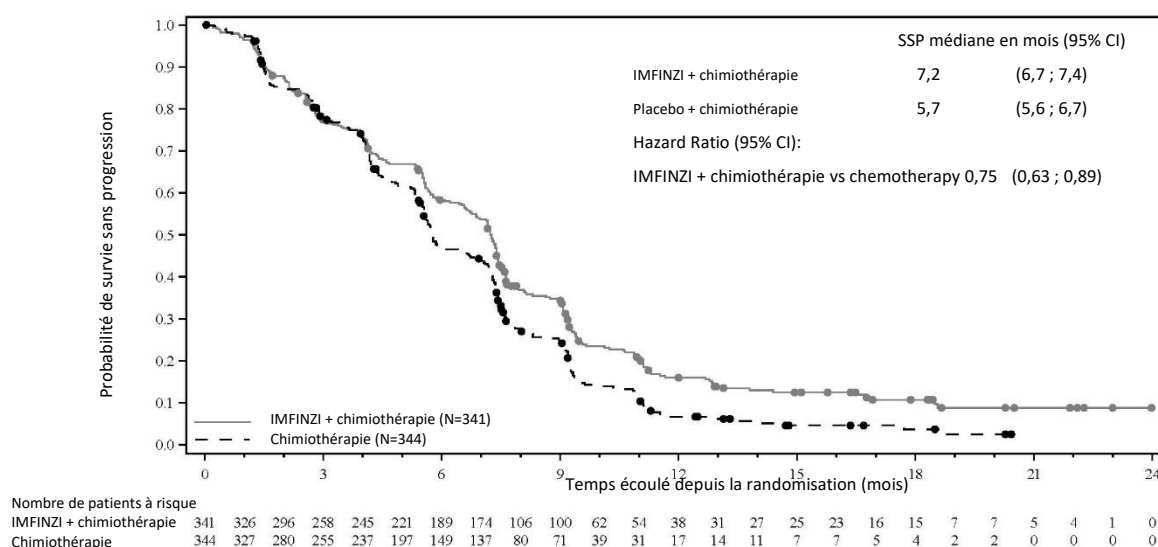


Figure 16 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP, analyse inférentielle (primaire) au data cut-off du 11 août 2021



CHC - Étude HIMALAYA

L'efficacité d'IMFINZI en monothérapie et en association avec une dose unique de trémélimumab 300 mg a été évaluée dans l'étude HIMALAYA, une étude multicentrique, randomisée, en ouvert, conduite chez des patients présentant un CHC non résecable confirmé et qui n'avaient pas reçu de traitement systémique antérieur pour leur CHC. L'étude a inclus des patients de stade C ou B selon l'échelle BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) (non éligibles à un traitement locorégional) et de classe A selon le score de Child-Pugh.

L'étude a exclu les patients présentant des métastases cérébrales ou un antécédent de métastases cérébrales, une co-infection par les virus de l'hépatite B et C ; un saignement gastro-intestinal (GI) actif ou précédemment documenté au cours des 12 mois précédents ; une ascite ayant nécessité une

intervention non pharmacologique au cours des 6 mois précédents ; une encéphalopathie hépatique au cours des 12 mois précédant le début du traitement ; des troubles auto-immuns ou inflammatoires actifs ou précédemment documentés.

Les patients présentant des varices œsophagiennes étaient inclus, à l'exception de ceux présentant un saignement GI actif ou précédemment documenté au cours des 12 mois précédant l'entrée dans l'étude.

La randomisation a été stratifiée selon la présence d'une invasion macrovasculaire (IMV) (oui *vs* non), l'étiologie de la pathologie hépatique (VHB confirmé *vs* VHC confirmé *vs* autres) et l'indice de performance ECOG (0 *vs* 1). Dans l'étude HIMALAYA, 1 171 patients ont été randomisés selon un ratio 1/1/1 pour recevoir :

- IMFINZI : 1 500 mg de durvalumab toutes les 4 semaines.
- Trémélimumab 300 mg en dose unique + 1 500 mg d'IMFINZI ; puis 1 500 mg d'IMFINZI toutes les 4 semaines.
- Sorafénib : 400 mg deux fois par jour.

Des évaluations tumorales ont été réalisées toutes les 8 semaines pendant les 12 premiers mois, puis toutes les 12 semaines. Des évaluations de la survie ont été réalisées chaque mois pendant les 3 premiers mois suivant l'arrêt du traitement puis tous les 2 mois.

Le critère d'évaluation principal était la supériorité de la SG pour la comparaison avec IMFINZI administré en association avec une dose unique de trémélimumab *vs* Sorafénib. Les principaux critères secondaires d'évaluation étaient la SG pour la non-infériorité, puis la supériorité pour la comparaison de IMFINZI *vs* Sorafénib. Les autres critères d'évaluation secondaires étaient notamment la SSP, le TRO évalué par l'investigateur et la DdR d'après les critères RECIST v1.1.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les bras de l'étude. Les données démographiques de l'ensemble de la population de l'étude à l'inclusion étaient les suivantes : sexe masculin (83,7 %), âge < 65 ans (50,4 %), Blancs (44,6 %), Asiatiques (50,7 %), Noirs ou Afro-américains (1,7 %), Autre origine ethnique (2,3 %), PS ECOG 0 (62,6 %), classe Child-Pugh A (99,5 %), invasion macrovasculaire (25,2 %), dissémination extra-hépatique (53,4 %), taux initial d'AFP < 400 ng/ml (63,7 %), ≥ 400 ng/ml (34,5 %), étiologie virale ; hépatite B (30,6 %), hépatite C (27,2 %), non infectés (42,2 %), données PD-L1 évaluable (86,3 %), PD-L1 TAP (Tumor Area Positivity) ≥ 1 % (38,9 %), PD-L1 TAP < 1 % (48,3 %) (test Ventana PD-L1 [SP263]).

Les résultats sont présentés dans le Tableau 11, la figure 17 et la Figure 18.

Tableau 11. Résultats d'efficacité de l'étude HIMALAYA pour le schéma IMFINZI en association avec une dose unique de trémélimumab 300 mg et IMFINZI en monothérapie *vs* Sorafénib

	IMFINZI + trémélimumab 300 mg (n = 393)	Sorafénib (n = 389)	IMFINZI (n = 389)
Durée du suivi			
Suivi médian (mois) ^a	33,2	32,2	32,6
SG			
Nombre de décès (%)	262 (66,7)	293 (75,3)	280 (72,0)
SG médiane (mois) (IC 95 %)	16,4 (14,2 ; 19,6)	13,8 (12,3 ; 16,1)	16,6 (14,1 ; 19,1)
HR (IC 95 %) ^{b,c}	0,78 (0,66 ; 0,92)		-
Valeur de p ^d	0,0035		-
HR (IC 95 %) ^{b,c,e}	-	0,86 (0,73 ; 1,03)	
SSP			
Nombre d'événements (%)	335 (85,2)	327 (84,1)	345 (88,7)

	IMFINZI + trémélimumab 300 mg (n = 393)	Sorafénib (n = 389)	IMFINZI (n = 389)
SSP médiane (mois) (IC 95 %)	3,78 (3,68 5,32)	4,07 (3,75 ; 5,49)	3,65 (3,19 ; 3,75)
HR (IC 95 %)	0,90 (0,77 ; 1,05)		-
HR (IC 95 %)	-	1,02 (0,88 ; 1,19)	
TRO			
TRO n (%) ^f	79 (20,1)	20 (5,1)	66 (17,0)
Réponse complète n (%)	12 (3,1)	0	6 (1,5)
Réponse partielle n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)	60 (15,4)
DdR			
DdR médiane (mois)	22,3	18,4	16,8

^a Calculé en utilisant la technique inverse de Kaplan-Meier (avec l'indicateur de censure inversé).

^b Sur la base d'un modèle de Cox stratifié tenant compte du traitement, de l'étiologie de la maladie hépatique (VHB versus VHC versus autres), de l'ECOG (0 versus 1).

^c Réalisé à l'aide d'un test log-rank stratifié tenant compte du traitement, de l'étiologie de la maladie hépatique (VHB versus VHC versus autres), de l'ECOG (0 versus 1) et de l'invasion macrovasculaire (oui versus non).

^d Sur la base d'une fonction de dépense du risque alpha de Lan-DeMets avec une limite de type O'Brien-Fleming et le nombre réel d'événements observés, la limite pour la déclaration de la signification statistique pour le schéma IMFINZI + trémélimumab 300 mg vs Sorafénib était de 0,0398 (Lan^oet^oDeMets 1983).

^e La marge de non-infériorité pour le HR (IMFINZI vs Sorafénib) est de 1,08 en utilisant un intervalle de confiance de 95,67 % basé sur une fonction de dépense alpha Lan-DeMets avec une limite de type O'Brien Fleming et le nombre réel d'événements observés (Lan^oand^oDeMets 1983). La valeur P basée sur le test de supériorité d'IMFINZI par rapport à Sorafénib était de 0,0674 et n'était pas statistiquement significative.

^f Réponse complète confirmée.

IC = intervalle de confiance

Figure 17. Courbe de Kaplan-Meier de la SG d'IMFINZI administré en association avec une dose unique de 300 mg de trémélimumab

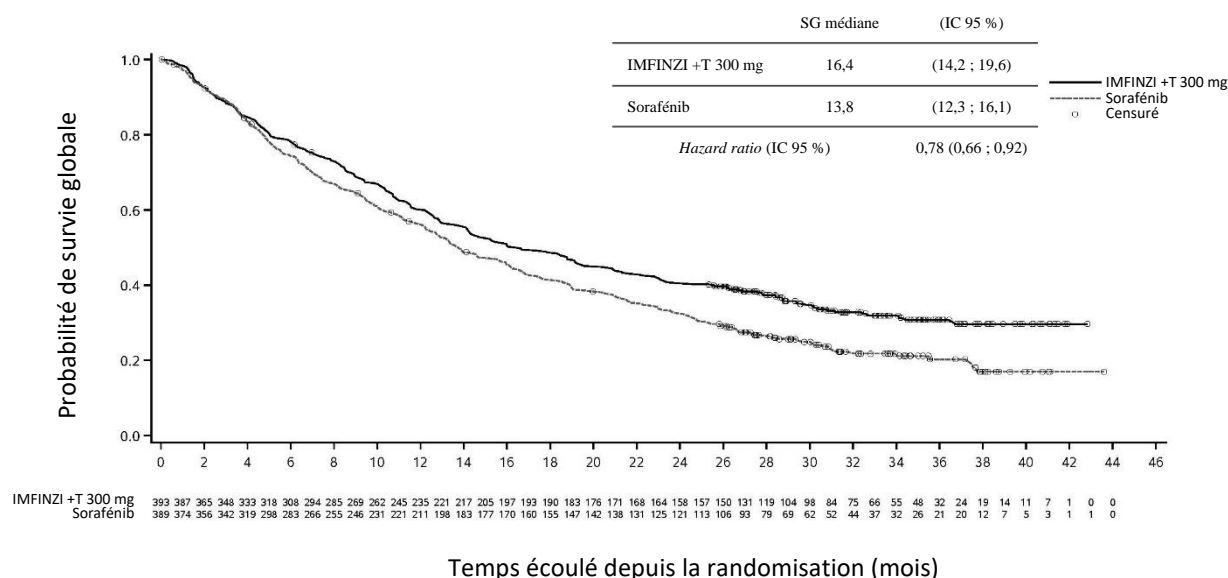
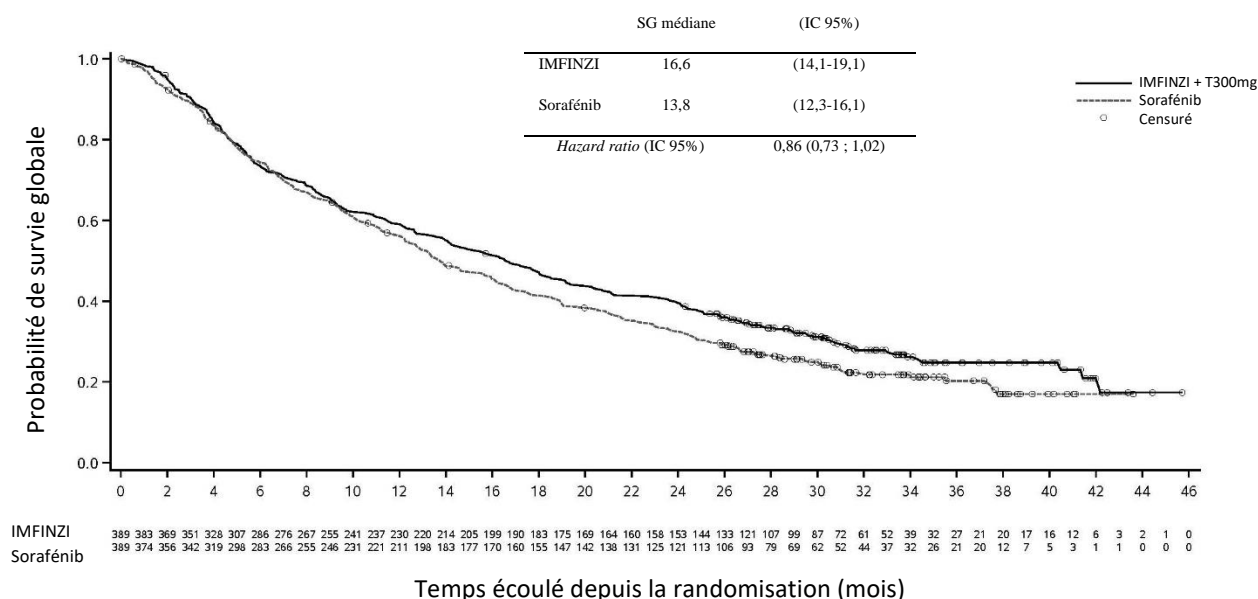


Figure 18. Courbe de Kaplan-Meier de la SG d'IMFINZI administré en monothérapie



Cancer de l'endomètre – Étude DUO-E

DUO-E était une étude de phase III randomisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée versus placebo, portant sur un traitement de première ligne par chimiothérapie à base de platine en association avec IMFINZI, suivi d'un traitement par IMFINZI avec ou sans olaparib chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent. Les patientes devaient avoir un cancer de l'endomètre dans l'une des catégories suivantes : maladie de stade III nouvellement diagnostiquée (maladie mesurable selon RECIST v1.1 après une intervention chirurgicale ou une biopsie diagnostique), maladie de stade IV nouvellement diagnostiquée (avec ou sans maladie après une intervention chirurgicale ou une biopsie diagnostique) ou récurrence de la maladie (maladie mesurable ou non-mesurable selon RECIST v1.1) où le potentiel de guérison par chirurgie seule ou en association est faible. Pour les patientes présentant une maladie récurrente, une chimiothérapie antérieure n'était autorisée que si elle avait été administrée en situation adjuvante et si au moins 12 mois s'étaient écoulés entre la date de l'administration de la dernière dose de chimiothérapie et la date de la récurrence suivante. L'étude a inclus des patientes atteintes de carcinomes épithéliaux de l'endomètre de toute histologie, y compris les carcinosarcomes. Les patientes atteintes d'un sarcome de l'endomètre n'ont pas été incluses.

La randomisation a été stratifiée en fonction du statut de réparation des mésappariements (MMR) du tissu tumoral (sans déficience [pMMR] versus avec déficience [dMMR]), le statut de la maladie (récurrente versus nouvellement diagnostiquée) et la région géographique (Asie versus reste du monde). Les patientes ont été randomisées selon un rapport de 1:1:1 dans un des bras suivants :

- Bras 1 (Chimiothérapie à base de platine) : Chimiothérapie à base de platine (paclitaxel et carboplatine) toutes les 3 semaines pendant un maximum de 6 cycles avec placebo du durvalumab toutes les 3 semaines. Après la fin du traitement par chimiothérapie, les patientes sans progression objective de la maladie ont reçu le placebo du durvalumab toutes les 4 semaines et des comprimés de placebo d'olaparib deux fois par jour en traitement d'entretien jusqu'à la progression de la maladie.
- Bras 2 (Chimiothérapie à base de platine + IMFINZI) : Chimiothérapie à base de platine (paclitaxel et carboplatine) toutes les 3 semaines pendant un maximum de 6 cycles avec 1 120 mg de durvalumab toutes les 3 semaines. Après la fin du traitement par chimiothérapie, les patientes sans progression objective de la maladie ont reçu 1 500 mg de durvalumab toutes les 4 semaines avec des comprimés de placebo d'olaparib deux fois par jour en traitement d'entretien jusqu'à la progression de la maladie.
- Bras 3 (Chimiothérapie à base de platine + IMFINZI + olaparib) : Chimiothérapie à base de platine (paclitaxel et carboplatine) toutes les 3 semaines pendant un maximum de 6 cycles

avec 1 120 mg de durvalumab toutes les 3 semaines. Après la fin du traitement par chimiothérapie, les patientes sans progression objective de la maladie ont reçu 1 500 mg de durvalumab toutes les 4 semaines avec des comprimés de 300 mg d'olaparib deux fois par jour en traitement d'entretien jusqu'à la progression de la maladie.

Les patientes ayant arrêté l'un des médicaments (IMFINZI/placebo ou olaparib/placebo) pour des raisons autres qu'une progression de la maladie pouvaient poursuivre leur traitement avec l'autre médicament si cela était approprié en fonction de considérations relatives à la toxicité et à la discrétion de l'investigateur.

Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie d'après les critères RECIST v1.1 ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Le statut tumoral a été évalué toutes les 9 semaines pendant les 18 premières semaines suivant la randomisation puis toutes les 12 semaines.

Le critère d'évaluation principal était la SSP, déterminée par l'investigateur d'après les critères RECIST v1.1. Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité incluaient la SG, le TRO et la DdR.

L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP dans la population en intention de traiter (ITT) pour les patientes traitées par chimiothérapie à base de platine + IMFINZI + olaparib par rapport aux patientes ayant reçu la chimiothérapie à base de platine (HR = 0,55 ; [IC à 95% : 0,43 ; 0,69], $p < 0.0001$) et pour les patientes traitées par chimiothérapie à base de platine + IMFINZI par rapport aux patientes ayant reçu la chimiothérapie à base de platine (HR = 0,71 ; [IC à 95% : 0,57 ; 0,89], $p = 0.003$). Au moment de l'analyse de la SSP, les données de SG intermédiaires étaient matures à 28 % avec des événements chez 199 patientes sur 718.

Le statut de réparation des mésappariements (MMR) a été déterminé de manière centralisée à l'aide d'un test de panel d'immunohistochimie MMR. Sur un total de 718 patientes randomisées dans l'étude, 575 (80 %) patientes ne présentaient pas de déficience du système MMR (pMMR) et 143 (20 %) patientes présentaient un statut tumoral MMR-déficient (dMMR).

Patientes qui présentent une déficience du système MMR (dMMR) dans le cancer de l'endomètre

Parmi les patientes présentant un statut tumoral dMMR, les caractéristiques démographiques à l'inclusion étaient généralement bien équilibrées entre les bras de traitement. Les données démographiques de base dans les trois bras étaient les suivantes : âge médian de 62 ans (de 34 à 85 ans) ; 41 % étaient âgées de 65 ans ou plus ; 1,5 % âgées de 75 ans ou plus ; 62 % de patientes Caucasiennes, 29 % de patientes Asiatiques et 2 % de patientes Noires ou Afro-américaines. Les caractéristiques de la maladie étaient les suivantes : ECOG PS de 0 (58 %) ou 1 (42 %) ; 46 % de maladies nouvellement diagnostiquées et 54 % de maladies récurrentes. Les sous-types histologiques étaient endométrioïde (83 %), épithélial mixte (5 %), séreux (3 %), carcinosarcome (3 %), indifférencié (2 %), et autres (3 %).

Les résultats chez les patients présentant un statut tumoral dMMR sont résumés dans le Tableau 12 et la Figure 19. La durée médiane de suivi de la SSP chez les patientes censurées présentant un statut tumoral dMMR était de 15,5 mois dans le bras chimiothérapie à base de platine + IMFINZI et de 10,2 mois dans le bras chimiothérapie à base de platine. Au moment de l'analyse de la SSP, les données intermédiaires de SG étaient matures à 26 % avec des événements chez 25 des 95 patientes traitées par une chimiothérapie à base de platine + IMFINZI et une chimiothérapie à base de platine.

Tableau 12. Résultats d'efficacité de l'étude DUO-E (Patientes avec un statut dMMR)

	Chimiothérapie à base de platine + IMFINZI n=46	Chimiothérapie à base de platine n=49
SSP^{a,b}		
Nombre d'événements (%)	15 (32,6)	25 (51,0)
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)^c	NA (NA ; NA)	7,0 (6,7 ; 14,8)

HR (IC à 95%)	0,42 (0,22 ; 0,80)	-
SG^b		
Nombre d'événements (%)	7 (15,2)	18 (36,7)
SG médiane (mois) (IC à 95 %)^c	NA (NA ; NA)	23,7 (16,9, NR)
HR (IC à 95%)	0,34 (0,13 ; 0,79)	-
TRO^b		
TRO ^d n (%)	30 (71,4)	17 (40,5)
DdR^b		
Médiane DdR (mois) (95% IC)^c	NA (NA ; NA)	10,5 (4,3 ; NA)

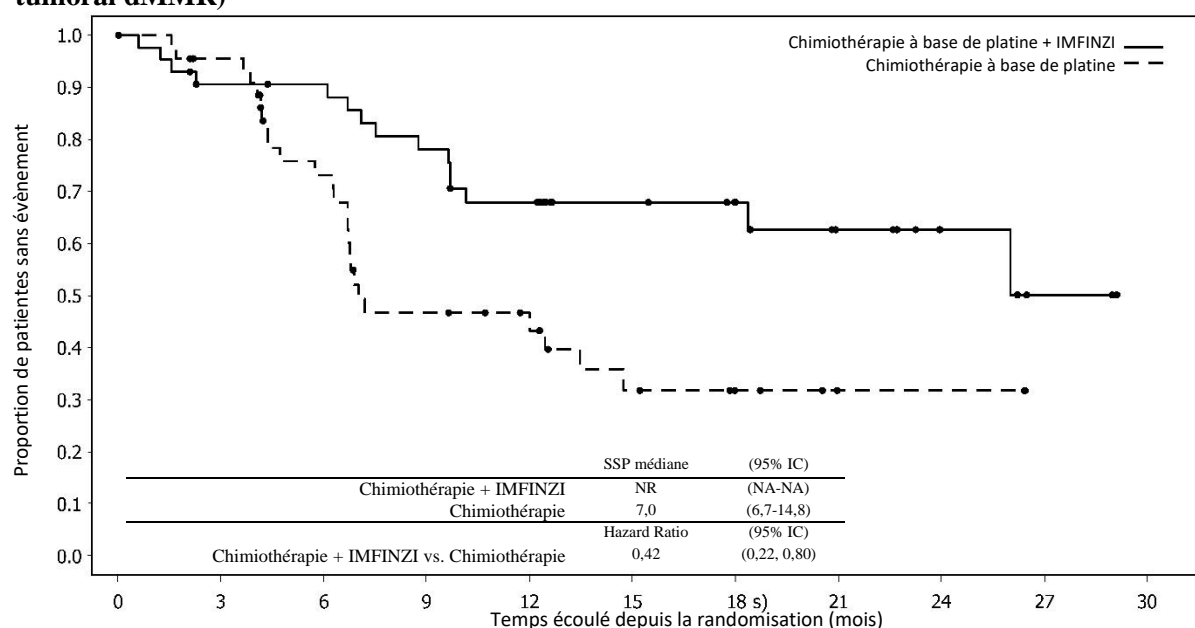
^a Évaluée par l'investigateur.

^b Résultats basés sur la première analyse intermédiaire (DCO: 12 Avril 2023).

^c Calculée en utilisant la technique de Kaplan-Meier.

^d Réponse: Meilleure réponse objective telle que réponse complète confirmée ou réponse partielle confirmée. Basée sur le nombre de patientes dans le groupe de traitement avec une maladie mesurable à l'inclusion (n=42 dans le bras chimiothérapie à base de platine + IMFINZI, n=42 dans le bras chimiothérapie à base de platine). IC = intervalle de confiance, HR = Hazard Ratio ; NA = Non Atteint

Figure 19. Courbe de Kaplan-Meier de la SSP de l'étude DUO-E (Patientes avec un statut tumoral dMMR)



Nombre de patients à risque :

Chemiothérapie à base de platine + IMFINZI	46	37	36	31	26	19	14	9	5	2	0
Chemiothérapie à base de platine	49	41	28	17	13	8	5	2	2	0	0

Patientes qui ne présentent pas de déficience du système MMR (pMMR) dans le cancer de l'endomètre
Parmi les patients présentant un statut tumoral pMMR, les caractéristiques démographiques à l'inclusion étaient généralement bien équilibrées entre les bras de traitement. Les données démographiques initiales dans les trois bras étaient les suivantes : âge médian de 64 ans (intervalle : de 22 à 86 ans) ; 48 % étaient âgées de 65 ans ou plus ; 8,1 % âgées de 75 ans ou plus ; 56 % de patientes

Caucasiennes, 30 % de patientes Asiatiques et 6 % de patientes Noires ou Afro-américaines. Les caractéristiques de la maladie étaient les suivantes : ECOG PS de 0 (69 %) ou 1 (31 %) ; 47 % de maladies nouvellement diagnostiquées et 53 % de maladies récurrentes. Les sous-types histologiques étaient endométrioïde (54 %), séreux (26 %), carcinosarcome (8 %), épithélial mixte (4 %), à cellules claires (3 %), indifférencié (2 %), mucineux (<1 %) et autres (3 %).

Les résultats chez les patients présentant un statut tumoral pMMR sont résumés dans le Tableau 13 et la Figure 20. La durée médiane de suivi chez les patientes censurées présentant un statut tumoral pMMR était de 15,2 mois dans le bras chimiothérapie à base de platine + IMFINZI + olaparib et de 12,8 mois dans le bras chimiothérapie à base de platine.

Au moment de l'analyse de la SSP, les données intermédiaires de SG étaient matures à 29 % avec des événements chez 110 des 383 patientes traitées par une chimiothérapie à base de platine + IMFINZI + olaparib et une chimiothérapie à base de platine.

Tableau 13. Résultats d'efficacité de l'étude DUO-E (Patientes avec un statut pMMR)

	Chimiothérapie à base de platine + IMFINZI + olaparib n=191	Chimiothérapie à base de platine n=192
SSP^{a,b}		
Nombre d'événements (%)	108 (56,5)	148 (77,1)
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)^c	15,0 (12,4 ; 18,0)	9,7 (9,2 ; 10,1)
HR (IC à 95%)	0,57 (0,44 ; 0,73)	-
SG^b		
Nombre d'événements (%)	46 (24,1)	64 (33,3)
SG médiane (mois) (IC à 95 %)^c	NA (NA ; NA)	25,9 (25,1 ; NA)
HR (IC à 95%)	0,69 (0,47 ; 1,00)	-
TRO^b		
TRO ^d n (%)	90 (61,2)	92 (59,0)
DdR^b		
Médiane DdR (mois) (95% IC)^c	18,7 (10,5 ; NA)	7,6 (7,1 ; 10,2)

^a Évaluée par l'investigateur.

^b Résultats basés sur la première analyse intermédiaire (DCO: 12 Avril 2023).

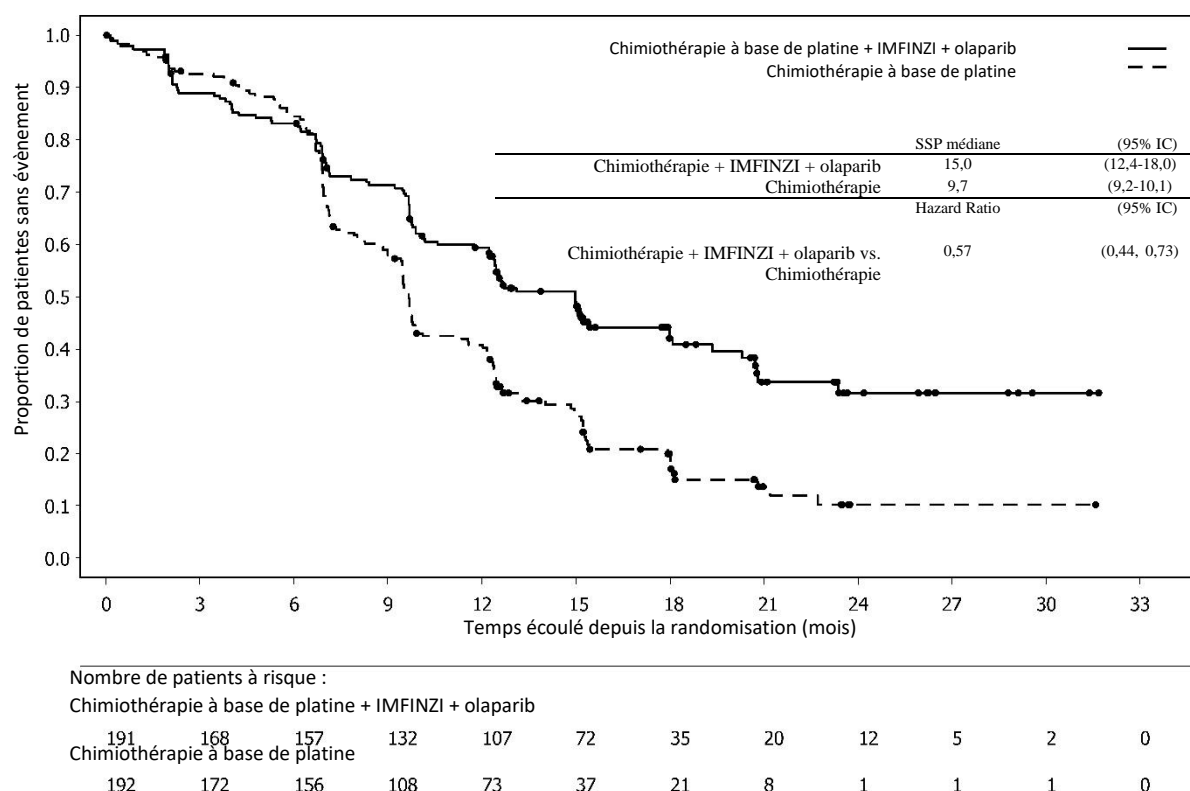
^c Calculée en utilisant la technique de Kaplan-Meier.

^d Réponse: Meilleure réponse objective telle que réponse complète confirmée ou réponse partielle confirmée.

Basée sur le nombre de patientes dans le groupe de traitement avec une maladie mesurable à l'inclusion (n=147 dans le bras chimiothérapie à base de platine + IMFINZI + olaparib, n=156 dans le bras chimiothérapie à base de platine).

IC = intervalle de confiance, HR = Hazard Ratio ; NA = Non Atteint

Figure 20. Courbe de Kaplan-Meier de la SSP de l'étude DUO-E (Patientes présentant un statut tumoral pMMR)



Parmi les patients présentant un statut tumoral pMMR, les HR de SSP étaient de 0,44 (IC à 95 % : 0,31 ; 0,61) chez les patients présentant un statut positif d'expression de PD-L1 (236/383 ; 62 %) et de 0,87 (IC à 95 % : 0,59 ; 1,28) chez patients avec un statut d'expression négatif de PD-L1 (140/383 ; 37 %), pour le bras chimiothérapie à base de platine + IMFINZI + olaparib versus le bras chimiothérapie à base de platine. L'expression positive de PD-L1 a été définie comme une zone tumorale positive (TAP) ≥ 1 %.

Tumeur de la vessie infiltrant le muscle (TVIM) – étude NIAGARA

NIAGARA était une étude de phase III, randomisée, en ouvert, multicentrique, visant à évaluer l'efficacité d'IMFINZI en traitement néoadjuvant en association avec la gemcitabine et le cisplatine, suivi d'IMFINZI en traitement adjuvant en monothérapie chez des patients atteints d'une TVIM. L'étude a randomisé 1063 patients qui étaient candidats à une cystectomie radicale et n'avaient pas reçu de chimiothérapie systémique ou de traitement à médiation immunitaire antérieur pour le traitement d'une TVIM au stade tumoral clinique T2-T4aN0/1M0. L'étude excluait les patients présentant une histologie non urothéliale pure, toute histologie à petites cellules et un cancer primitif non vésical (c.-à-d., uretère, urétral ou pelvis rénal) de l'urothélium, une maladie auto-immune active ou documentée antérieurement, une tuberculose active ou une infection par l'hépatite B ou C ou le VIH, ou l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs dans les 14 jours suivant la première dose de durvalumab, à l'exception des corticostéroïdes systémiques utilisés à des doses physiologiques ou en prémédication.

La randomisation a été stratifiée en fonction du stade tumoral clinique T2N0 vs. > T2N0 (incluant T2N1, T3 et T4a), de la fonction rénale (fonction rénale adéquate : clairance de la créatinine [ClCr] ≥ 60 ml/min vs une fonction rénale limite : ClCr ≥ 40 ml/min à < 60 ml/min) et du statut d'expression de PD-L1 (élevée vs faible/négative). Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 : 1 pour recevoir IMFINZI en périopératoire avec une chimiothérapie néoadjuvante (Bras 1) ou une chimiothérapie néoadjuvante seule (Bras 2) :

- Bras 1 (IMFINZI + chimiothérapie) : IMFINZI 1 500 mg + gemcitabine 1 000 mg/m² et cisplatine 70 mg/m² toutes les 3 semaines pendant 4 cycles avant la chirurgie, suivi d'IMFINZI 1 500 mg toutes les 4 semaines jusqu'à 8 cycles après la chirurgie, ou
- Bras 2 (Chimiothérapie) : Gemcitabine 1 000 mg/m² et cisplatine 70 mg/m² toutes les 3 semaines pendant 4 cycles avant la chirurgie, sans traitement post-opératoire.

Les patients présentant une fonction rénale limite ont reçu une dose fractionnée de cisplatine de 35 mg/m² aux jours 1 et 8 de chaque cycle.

Une évaluation tumorale selon les critères RECIST 1.1 a été réalisée à l'inclusion et à la fin du traitement néoadjuvant (avant la chirurgie). Après la chirurgie, les évaluations de la tumeur selon les critères RECIST 1.1 ont été réalisées toutes les 12 semaines pendant les 24 premiers mois, puis toutes les 24 semaines pendant 36 mois, puis toutes les 52 semaines par la suite jusqu'à progression, fin de l'étude ou décès.

Les critères d'évaluation principaux étaient la réponse pathologique complète (pCR) selon une analyse centralisée en aveugle de la pathologie et la survie sans événement (SSE), qui incluait une revue indépendante centralisée en aveugle (BICR). La survie globale (SG) était un critère d'évaluation secondaire clé.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient généralement bien équilibrées entre les 533 patients du bras 1 et les 530 patients du bras 2. Les données démographiques à l'inclusion étaient les suivantes : hommes (81,8 %), âge < 65 ans (46,9 %), caucasiens (67 %), asiatiques (27,9 %), noirs ou afro-américains (0,9 %), autres (0,8 %), hispaniques ou latino-américains (8,0 %) et un score ECOG PS à 0 (78 %) par rapport à PS 1 (22 %). Les caractéristiques de la maladie étaient les suivantes : stade tumoral T2N0 (40,3 %) et > T2N0a (59,7 %), ganglions lymphatiques régionaux N0 (94,5 %) et N1 (5,5 %), fonction rénale adéquate (81,1 %) et fonction rénale limite (18,9 %), et statut d'expression de PD-L1 élevé (73,1 %) et faible/négatif (26,9 %). Les sous-types histologiques comprenaient le carcinome urothélial (84,5 %), le carcinome urothélial avec différenciation épidermoïde (8,2 %), le carcinome urothélial avec histologie variable (5,0 %), et le carcinome urothélial avec différenciation glandulaire (2,4 %).

Dans la population globale, 469 (88,0 %) patients du bras 1 et 441 (83,2 %) patients du bras 2 ont subi une cystectomie radicale.

Les résultats sont présentés dans le tableau 14, la figure 21 et la figure 22.

Tableau 14: Résultats d'efficacité pour l'étude NIAGARA

	IMFINZI + chimiothérapie (N=533)	Chimiothérapie (N=530)
SSE ^a		
Nombre d'évènements (%)	187 (35,1)	246 (46,4)
SSE médiane (mois) (IC à 95%) ^b	NA (NA, NA)	46,1 (32,2 ; NA)
HR (IC à 95%) ^c	0,68 (0,56 ; 0,82)	
Valeur bilatérale de p ^{d,e}	< 0,0001	
pCR ^f		
Nombre de patients avec une réponse	180	137
Taux de réponse, % (IC à 95%) ^g	33,8 (29,8 ; 38,0)	25,8 (22,2 ; 29,8)
Odds ratio (IC à 95%) ^h	1,49 (1,14 ; 1,96)	
Valeur bilatérale de p ^h	0,0038	
SG ^a		
Nombre d'évènements (%)	136 (25,5)	169 (31,9)

	IMFINZI + chimiothérapie (N=533)	Chimiothérapie (N=530)
SG médiane (mois) (IC à 95%)^b	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
HR (IC à 95%) ^c	0,75 (0,59 ; 0,93)	
Valeur bilatérale de p ^{d,e}	0,0106	

^a Les résultats sont basés sur une analyse intermédiaire pré-planifiée (DCO: 29 avril 2024) qui a eu lieu 68 mois après le début de l'étude.

^b Calculée en utilisant la technique de Kaplan-Meier.

^c Basée sur un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié avec le stade tumoral [T2N0 vs. > T2N0], la fonction rénale [adéquate vs. limite], et le statut PD-L1 [élevé vs. faible/négatif] comme facteurs de stratification.

^d Basée sur un test log-rank stratifié avec le stade tumoral [T2N0 vs. > T2N0], la fonction rénale [adéquate vs. limite], et le statut PD-L1 [élevé vs. faible/négatif] comme facteurs de stratification.

^e Le seuil de significativité statistique pour le taux de pCR du critère d'évaluation principal de l'efficacité, la SSE et le critère d'évaluation secondaire clé, la SG, ont été déterminés par une procédure de tests multiples avec une stratégie de recyclage du risque alpha-exhaustive. Le risque alpha alloué à la SSE et à la SG lors de l'analyse intermédiaire a été basé sur une fonction de dépenses alpha de Lan-DeMets selon la méthode d'O'Brien Fleming (pCR = 0,001, SSE = 0,0412, SG = 0,0154, bilatérale).

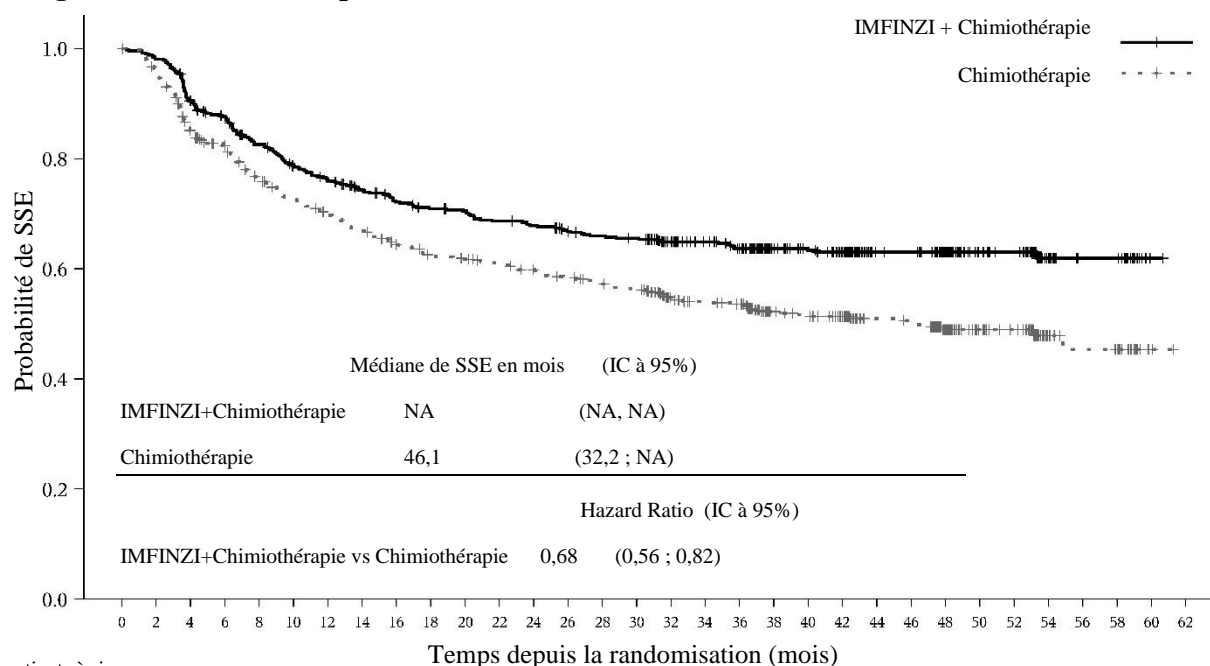
^f Basée sur l'analyse finale de pCR (DCO: 14 Jan 2022).

^g L'IC a été calculé selon la méthode de Clopper Pearson.

^h Obtenu en utilisant une régression logistique ajustée pour les facteurs de stratification (fonction rénale [adéquate vs. limite], stade tumoral [T2N0 vs > T2N0] et statut PD-L1 [élevé vs faible/négatif] selon le score IVRS).

IC=Intervalle de Confiance, HR=Hazard Ratio, NA=Non Atteint

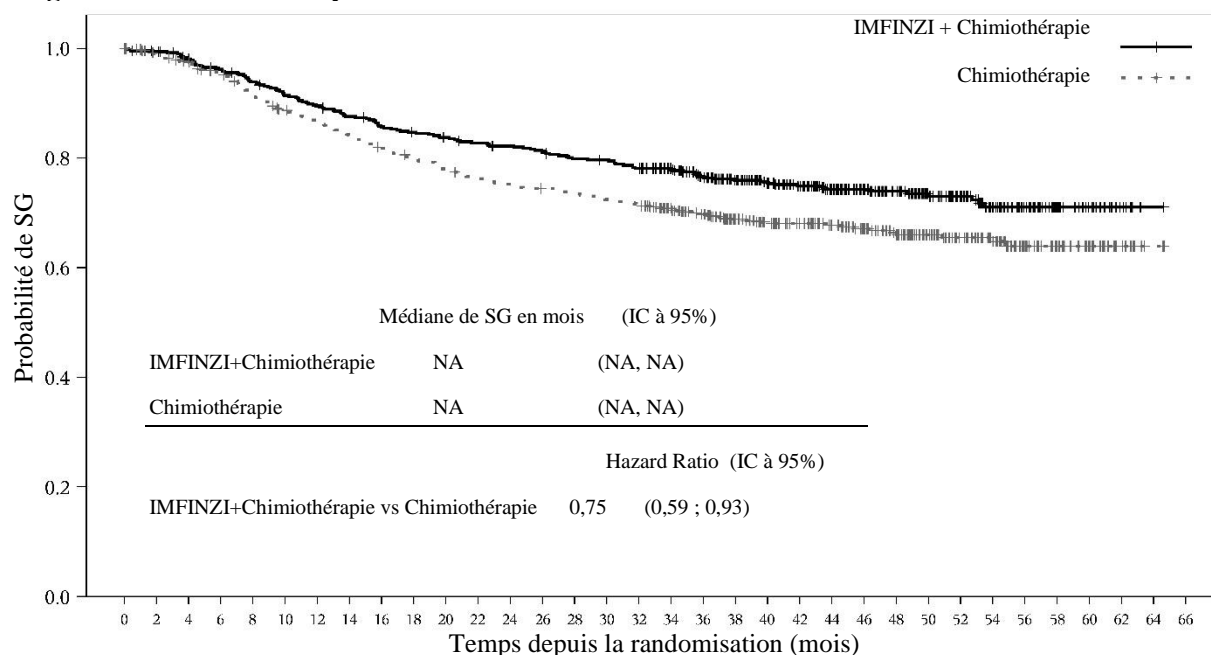
Figure 21. Courbe de Kaplan-Meier de la SSE



Nombre de patients à risque :

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

Figure 22. Courbe de Kaplan-Meier de la SG



Nombre de patients à risque:

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

Analyses en sous-groupe

Dans une analyse exploratoire par stade tumoral, le HR de SSE était de 0,61 (IC à 95 % : 0,48 ; 0,78) dans le sous-groupe de patients présentant un stade clinique > T2N0 (N = 635) et de 0,81 (IC à 95 % : 0,60 ; 1,10) dans le sous-groupe de patients présentant un stade clinique T2N0 (N = 428). Le HR de SG était de 0,67 (IC à 95 % : 0,50 ; 0,89) dans le sous-groupe de patients présentant un stade clinique > T2N0 et de 0,89 (IC à 95 % : 0,62 ; 1,29) chez les patients présentant un stade clinique T2N0.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'IMFINZI en association avec le trémélimumab chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'étude D419EC0001 était une étude de recherche de dose et d'extension de dose, multicentrique, en ouvert, visant à évaluer la sécurité, l'efficacité préliminaire et la pharmacocinétique d'IMFINZI en association avec le trémélimumab, suivi d'IMFINZI en monothérapie, chez des patients pédiatriques atteints de tumeurs solides malignes à un stade avancé (à l'exception des tumeurs primitives du système nerveux central) qui ont présenté une progression de la maladie et pour lesquels il n'existe pas de traitement de référence. L'étude a inclus 50 patients pédiatriques âgés de 1 à 17 ans présentant des catégories de tumeurs primaires : neuroblastome, tumeur solide et sarcome. Les patients ont reçu IMFINZI 20 mg/kg en association avec le trémélimumab 1 mg/kg ou IMFINZI 30 mg/kg en association avec le trémélimumab 1 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines pendant 4 cycles, suivis d'IMFINZI en monothérapie toutes les 4 semaines. Lors de la phase de recherche de dose, le traitement par IMFINZI en association avec le trémélimumab a été précédé d'un cycle unique d'IMFINZI en monothérapie; 8 patients de cette phase ont toutefois arrêté le traitement avant de recevoir le trémélimumab. Ainsi, sur les 50 patients inclus dans l'étude, 42 ont reçu IMFINZI en association avec le trémélimumab et 8 ont reçu IMFINZI seul. Lors de la phase d'extension de dose, un taux de réponse (ORR) de 5,0 % (1/20 patients) a été rapporté dans la population évaluable pour l'analyse de la réponse. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé par rapport aux profils de sécurité connus d'IMFINZI et du trémélimumab chez les adultes. (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique (PK) du durvalumab a été évaluée pour IMFINZI en monothérapie, en association avec une chimiothérapie, en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de platine, en association avec le trémélimumab et en association avec une chimiothérapie à base de platine suivi d'IMFINZI en association à l'olaparib.

La PK du durvalumab administré par intraveineuse en monothérapie une fois toutes les deux, trois ou quatre semaines à des doses allant de 0,1 à 20 mg/kg, a été étudiée chez 2903 patients porteurs de tumeurs solides. L'exposition PK a augmenté plus que proportionnellement à la dose (PK non linéaire) à des doses < 3 mg/kg et proportionnellement à la dose (PK linéaire) à des doses ≥ 3 mg/kg. L'état d'équilibre a été atteint à environ 16 semaines. D'après l'analyse de population PK qui a inclus 1878 patients ayant reçu le durvalumab en monothérapie à l'intervalle de dose ≥ 10 mg/kg toutes les 2 semaines, la moyenne géométrique du volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) était de 5,64 litres. La clairance du durvalumab (CL) a diminué avec le temps, ce qui s'est traduit par une moyenne géométrique de la clairance à l'état d'équilibre (CL_{ss}) de 8,16 ml/heure au jour 365 ; la diminution de la CL_{ss} n'a pas été considérée cliniquement pertinente. La demi-vie terminale ($t_{1/2}$), d'après la CL initiale, était d'environ 18 jours. Il n'a pas été observé de différence cliniquement significative entre la PK du durvalumab administré en monothérapie, en association avec une chimiothérapie, en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de platine, en association avec le trémélimumab et en association avec une chimiothérapie à base de platine suivi d'IMFINZI en association à l'olaparib. Les voies d'élimination principales du durvalumab sont le catabolisme des protéines via le système réticuloendothélial ou de disposition médiée par la cible.

Populations particulières

L'âge (19-96 ans), le poids corporel (31-149 kg), le genre, le statut positif aux anticorps antimédicaments (ADA), les taux d'albumine, les taux de LDH, les taux de créatinine, la PD-L1 soluble, le type de tumeur, l'origine ethnique, ou le score de l'ECOG n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du durvalumab.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine (CrCL) 60 à 89 ml/min) et l'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine (CrCL) 30 à 59 ml/min) n'ont pas eu d'impact cliniquement significatif sur la PK du durvalumab. L'effet de l'insuffisance rénale sévère (CrCL 15 à 29 ml/min)

sur la PK du durvalumab est inconnu, toutefois, les anticorps monoclonaux IgG n'étant pas principalement éliminés par voie rénale, une modification de la fonction rénale ne devrait pas influencer sur l'exposition au durvalumab.

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique légère (bilirubine \leq LSN et ASAT $>$ LSN ou bilirubine $>1,0$ à $1,5 \times$ LSN et n'importe quelle ASAT) ou l'insuffisance hépatique modérée (bilirubine $> 1,5$ à $3 \times$ LSN et n'importe quelle ASAT) n'a pas eu d'impact cliniquement significatif sur la PK du durvalumab. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère (bilirubine $> 3,0 \times$ LSN et n'importe quelle ASAT) sur la pharmacocinétique du durvalumab est inconnu toutefois, du fait que les anticorps monoclonaux IgG ne sont pas éliminés principalement par la voie hépatique, une modification de la fonction hépatique ne devrait pas influencer sur l'exposition au durvalumab.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique (PK) du durvalumab en association avec le trémélimumab a été évaluée dans une étude de 50 patients pédiatriques âgés de 1 à 17 ans dans l'étude D419EC0001. Les patients ont reçu soit durvalumab 20 mg/kg en association au trémélimumab 1 mg/kg soit durvalumab 30 mg/kg en association au trémélimumab 1 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines pendant 4 cycles, suivis du durvalumab en monothérapie toutes les 4 semaines. D'après l'analyse PK de population, l'exposition systémique au durvalumab chez les patients pédiatriques ≥ 35 kg recevant du durvalumab 20 mg/kg toutes les 4 semaines était similaire à l'exposition chez les adultes recevant du durvalumab 20 mg/kg toutes les 4 semaines, alors que chez les patients pédiatriques (≥ 35 kg) recevant du durvalumab 30 mg/kg toutes les 4 semaines, l'exposition était environ 1,5 fois plus élevée par rapport à l'exposition chez les adultes recevant du durvalumab 20 mg/kg toutes les 4 semaines. Chez les patients pédiatriques < 35 kg recevant le durvalumab 30 mg/kg toutes les 4 semaines, l'exposition systémique était similaire à l'exposition chez les adultes recevant le durvalumab 20 mg/kg toutes les 4 semaines.

5.3 Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité et mutagénicité

Le potentiel carcinogène et génotoxique du durvalumab n'a pas été évalué.

Toxicologie de la reproduction

Comme cela a été rapporté dans la littérature, la voie PD-1/PD-L1 joue un rôle central dans le maintien de la grossesse en conservant la tolérance immunitaire maternelle au fœtus, et dans les modèles de gestation allogénique chez la souris, la perturbation de la voie de signalisation PD-L1 s'est traduite par une augmentation de la mort fœtale. Dans les études de reproduction chez l'animal, l'administration du durvalumab à des singes cynomolgus femelles gestantes depuis la confirmation de la grossesse jusqu'à la mise bas, à des niveaux d'exposition environ 18 fois supérieurs à ceux observés à la dose clinique de 10 mg/kg de durvalumab (d'après l'AUC), a été associée à un transfert placentaire mais n'a pas été associée à une toxicité maternelle ni à des effets sur le développement embryofœtal, l'issue de la grossesse ou le développement post-natal. Des niveaux négligeables de durvalumab ont été trouvés dans le lait du singe cynomolgus le 28^{ème} jour après la naissance.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Histidine

Chlorhydrate d'histidine monohydraté

Tréhalose dihydraté

Polysorbate 80 (E433)

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans

Solution diluée

La stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant une durée allant jusqu'à 30 jours à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et jusqu'à 24 heures à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) à partir de la préparation.

D'un point de vue microbiologique, la solution diluée doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées de conservation après dilution et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et le produit peut être conservé pendant un maximum de 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou 12 heures à température ambiante (ne dépassant pas 25°C), sauf si la dilution a été réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Deux présentations d'IMFINZI sont disponibles :

2,4 ml (pour un total de 120 mg de durvalumab) de solution à diluer dans un flacon en verre de type 1 muni d'une fermeture en élastomère et d'un opercule en aluminium gris constituant un bouchon amovible. Boîte de 1 flacon.

10 ml (pour un total de 500 mg de durvalumab) de solution à diluer dans un flacon en verre de type 1 muni d'une fermeture en élastomère et d'un opercule en aluminium blanc constituant un bouchon amovible. Boîte de 1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation de la solution

IMFINZI se présente sous la forme d'un flacon à usage unique et ne contient aucun conservateur, la technique d'asepsie doit être utilisée.

- Inspectez visuellement le médicament afin de déceler d'éventuelles particules ou une décoloration. IMFINZI est une solution claire à opalescente, incolore à jaune pâle. Jetez le flacon si vous remarquez que la solution est trouble, présente une décoloration ou contient des particules visibles. Ne pas secouer le flacon.
- Prélevez le volume requis du(des) flacon(s) d'IMFINZI et transférez-le dans une poche intraveineuse (IV) contenant du chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), solution pour injection,

ou du glucose 50 mg/ml (5 %), solution pour injection. Renverser délicatement afin de mélanger la solution diluée. La concentration finale de la solution diluée doit être comprise entre 1 mg/ml et 15 mg/ml. Ne pas congeler ou secouer la solution.

- Jeter toute solution inutilisée restant dans le flacon.

Administration

- Administrer la solution pour perfusion par voie intraveineuse pendant 1 heure à l'aide d'une ligne de perfusion intraveineuse contenant un filtre 0,2 ou 0,22 micron en ligne stérile à faible fixation protéinique.
- Ne pas administrer simultanément d'autres médicaments par la même ligne de perfusion.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1322/002 : flacon de 120 mg
EU/1/18/1322/001 : flacon de 500 mg

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 septembre 2018
Date du dernier renouvellement : 24 avril 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick,
Maryland
21703
Etats-Unis

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu,
Incheon, 21987
République de Corée

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suède

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• Obligation de mise en place de mesures post-autorisation

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après:

Description	Date
Étude d'efficacité post-autorisation (PAES): Afin de mieux caractériser l'efficacité à long terme du durvalumab en association au carboplatine et au paclitaxel pour le traitement de première ligne des patientes adultes atteints d'un cancer de l'endomètre primaire avancé ou récurrent qui sont candidates à un traitement systémique, suivi d'un traitement d'entretien par durvalumab en monothérapie dans le cancer de l'endomètre qui présente une déficience du système MMR (dMMR) ou par durvalumab en association à l'olaparib dans le cancer de l'endomètre qui ne présente pas de déficience du système MMR (pMMR), le titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats de la deuxième analyse intermédiaire de la SG et de l'analyse finale de la SG de l'étude D9311C00001 (DUO-E), une étude multicentrique de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée <i>versus</i> placebo.	Seconde analyse intermédiaire de la SG: Décembre 2025 Analyse finale de la SG: Décembre 2026
Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Afin de mieux caractériser l'efficacité à long terme d'IMFINZI en association avec une chimiothérapie à base de platine en traitement néoadjuvant, suivi d'IMFINZI en monothérapie en traitement adjuvant, pour le traitement des adultes atteints d'un CBNPC résécable à haut risque de récurrence, le titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats de l'analyse finale de la SG de l'étude D9106C00001 (AEGEAN), une étude internationale multicentrique de phase III, en double aveugle et contrôlée versus placebo.	Analyse finale de la SG: Q2 2029

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

IMFINZI 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion
durvalumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un ml de solution à diluer contient 50 mg de durvalumab.
Un flacon de 2,4 ml de solution à diluer contient 120 mg de durvalumab.
Un flacon de 10 ml de solution à diluer contient 500 mg de durvalumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, tréhalose dihydraté, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Utilisation intraveineuse.
Lire la notice avant utilisation.
Réservé à l'usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1322/002 flacon de 120 mg

EU/1/18/1322/001 flacon de 500 mg

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure le Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIREs**

EMBALLAGE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

IMFINZI 50 mg/ml solution à diluer stérile
durvalumab
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

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

6. AUTRE

AstraZeneca AB

B. NOTICE

Notice : Information du patient

IMFINZI 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion durvalumab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce qu'IMFINZI et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IMFINZI
3. Comment utiliser IMFINZI
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver IMFINZI
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'IMFINZI et dans quels cas est-il utilisé

IMFINZI contient une substance active, le durvalumab qui est un anticorps monoclonal, un type de protéine fait pour reconnaître une substance-cible spécifique dans le corps. IMFINZI agit en aidant votre système immunitaire à combattre votre cancer.

IMFINZI est utilisé chez l'adulte pour traiter un type de cancer du poumon appelé cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Il est utilisé seul lorsque votre CBNPC :

- s'est propagé dans vos poumons et ne peut être enlevé chirurgicalement, et
- a répondu ou s'est stabilisé après un traitement initial par chimioradiothérapie.

Il est utilisé en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie lorsque votre CBNPC :

- s'est propagé dans vos 2 poumons (et/ou d'autres régions du corps), ne peut être enlevé chirurgicalement et
- n'a montré aucun changement (mutations) dans les gènes appelés EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) ou ALK (kinase du lymphome anaplasique).

Il est utilisé en association avec une chimiothérapie à base de platine avant une chirurgie (traitement néoadjuvant) et est utilisé seul après une chirurgie (traitement adjuvant) lorsque votre CBNPC :

- s'est propagé dans vos poumons et peut être enlevé chirurgicalement.

IMFINZI est utilisé chez l'adulte pour traiter un type de cancer du poumon appelé cancer bronchique à petites cellules de stade limité (CBPC-SL). Il est utilisé lorsque votre CBPC :

- n'a pas été enlevé chirurgicalement et
- a répondu ou s'est stabilisé après un traitement initial par chimiothérapie et radiothérapie.

IMFINZI en association avec une chimiothérapie est utilisé chez l'adulte pour traiter un type de cancer du poumon appelé cancer bronchique à petites cellules de stade étendu (CBPC-SE). Il est utilisé lorsque votre CBPC :

- s'est propagé dans vos poumons (ou d'autres régions du corps), et
- n'a pas encore été traité.

IMFINZI en association avec une chimiothérapie est utilisé chez l'adulte pour traiter un type de cancer des canaux biliaires (cholangiocarcinome) et de la vésicule biliaire, collectivement désignés par cancers des voies biliaires (CVB). Il est utilisé lorsque votre CVB :

- s'est propagé dans vos voies biliaires et votre vésicule biliaire (ou d'autres régions du corps).

IMFINZI est utilisé seul ou en association avec le trémélimumab chez l'adulte pour traiter un type de cancer du foie appelé carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable. Il est utilisé lorsque votre CHC :

- ne peut être enlevé chirurgicalement (non résécable), et
- peut s'être propagé dans votre foie ou d'autres régions du corps.

IMFINZI est utilisé pour traiter un type de cancer de l'utérus (cancer de l'endomètre) qui s'est propagé au-delà de la tumeur d'origine ou qui est réapparu (récurrent) chez l'adulte. Il est utilisé en association à une chimiothérapie (carboplatine et paclitaxel), suivi de :

- IMFINZI seul lorsque votre tumeur est déficiente en MMR ou
- IMFINZI en association à l'olaparib lorsque votre tumeur ne présente pas de déficience du système MMR (pMMR).

Un test est utilisé pour déterminer le statut MMR de votre cancer de l'endomètre.

IMFINZI est utilisé pour traiter un type de cancer de la vessie appelé tumeur de la vessie infiltrant le muscle (TVIM), qui se produit lorsque votre cancer de la vessie s'est propagé dans la couche musculaire de la vessie mais pas dans d'autres parties du corps. Il est utilisé en association avec une chimiothérapie (traitement néoadjuvant) avant l'ablation chirurgicale de votre vessie suivie d'IMFINZI seul après la chirurgie (traitement adjuvant).

Si vous avez des questions sur le mode d'action d'IMFINZI ou sur la raison pour laquelle il vous a été prescrit, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.

Lorsqu'IMFINZI est administré en association avec d'autres médicaments anticancéreux, il est important que vous lisiez également la notice de ces autres médicaments. En cas de questions sur ces médicaments, interrogez votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IMFINZI

N'utilisez jamais IMFINZI

- si vous êtes allergique au durvalumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6 « Contenu de l'emballage et autres informations »). Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser IMFINZI si :

- vous êtes atteint(e) d'une maladie dans laquelle le système immunitaire de votre organisme attaque ses propres cellules - appelée « maladie auto-immune » ;
- vous avez reçu une greffe d'organe ;
- vous avez des problèmes pulmonaires ou des problèmes respiratoires ;
- vous avez des problèmes de foie.

Si l'une des situations ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), vérifiez auprès de votre médecin avant de prendre IMFINZI.

Lorsque vous utilisez IMFINZI, vous pouvez présenter certains effets indésirables graves.

Veillez immédiatement appeler ou rendre visite à votre médecin si vous présentez l'un des effets suivants. Votre médecin pourra vous donner d'autres médicaments qui préviennent des complications plus sévères et permettent une réduction de vos symptômes. Votre médecin pourra retarder votre dose suivante d'IMFINZI ou interrompre votre traitement par IMFINZI, si vous présentez :

- **inflammation des poumons** : les symptômes peuvent inclure une nouvelle toux ou une toux qui s'aggrave, un essoufflement ou une douleur dans la poitrine ;
- **inflammation du foie**: les symptômes peuvent inclure nausées ou vomissements, une baisse de l'appétit, douleur dans le côté droit de votre estomac, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, somnolence, urines foncées ou saignements ou bleus plus faciles qu'en temps normal ;
- **inflammation des intestins** : les symptômes peuvent inclure une diarrhée ou des selles plus fréquentes qu'en temps normal, ou des selles noirâtres, goudronneuses ou collantes contenant du sang ou des glaires, douleur ou sensibilité sévère à l'estomac, perforation des intestins ;
- **inflammation des glandes** (en particulier la thyroïde, la surrénale, l'hypophyse et le pancréas) : les symptômes peuvent inclure fréquence cardiaque rapide, fatigue extrême, prise ou perte de poids, sensation vertigineuse ou évanouissement, chute des cheveux, sensation de froid, constipation, maux de tête persistants ou inhabituels, douleurs abdominales, nausées et vomissements ;
- **diabète de type 1** : les symptômes peuvent inclure un taux élevé de sucre dans le sang, une sensation de faim ou de soif plus importante qu'en temps normal, un besoin d'uriner plus fréquent qu'en temps normal, une respiration rapide et profonde, une confusion, une haleine à l'odeur sucrée, un goût sucré ou métallique dans la bouche ou une odeur différente dans l'urine ou la sueur ;
- **inflammation des reins** : les symptômes peuvent inclure une diminution de la quantité urinée ;
- **inflammation de la peau** : les symptômes peuvent inclure une éruption cutanée, des démangeaisons, des ampoules ou des ulcères dans la bouche ou les autres muqueuses ;
- **inflammation du muscle cardiaque** : les symptômes peuvent inclure une douleur dans la poitrine, un essoufflement ou un battement cardiaque irrégulier ;
- **inflammation ou problèmes au niveau des muscles** : les symptômes peuvent inclure des douleurs musculaires, une raideur ou une faiblesse ou une fatigue rapide des muscles ;
- **inflammation de la moelle épinière** (myélite transverse) : les symptômes peuvent inclure une douleur, un engourdissement, des picotements ou une faiblesse dans les bras ou les jambes; des problèmes de la vessie ou des intestins, y compris le besoin d'uriner plus fréquemment, une incontinence urinaire, des difficultés de miction, et de la constipation.
- **réactions liées à la perfusion** : les symptômes peuvent inclure frissons ou tremblements, démangeaisons ou éruption cutanée, rougeur de la peau, essoufflement ou sifflement respiratoire, sensation vertigineuse, ou fièvre ;
- **inflammation du cerveau** (encéphalite) **ou inflammation de la membrane entourant la moelle épinière et le cerveau** (méningite) : les symptômes peuvent inclure des convulsions, une raideur de la nuque, des maux de tête, de la fièvre, des frissons, des vomissements, une hypersensibilité des yeux à la lumière, de la confusion et de la somnolence ;
- **inflammation des nerfs périphériques** : les symptômes peuvent inclure des douleurs, une faiblesse et une paralysie des extrémités (syndrome de Guillain-Barré) ;
- **inflammation des articulations**: les signes et symptômes comprennent des douleurs articulaires, un gonflement et/ou une raideur (arthrite à médiation immunitaire);
- **inflammation de l'oeil**: les signes et symptômes comprennent rougeur des yeux, douleur oculaire, sensibilité à la lumière et/ou modifications de la vision (uvéïte);
- **faible nombre de plaquettes sanguines** : les symptômes peuvent inclure des saignements (saignement du nez ou des gencives) et/ou des bleus.
- **faible nombre de globules rouges lors de votre test sanguin** : les symptômes peuvent inclure un essoufflement, une fatigue, une pâleur de la peau et/ou des battements cardiaques rapides. Lorsqu'IMFINZI est utilisé en association avec un autre médicament anti-cancéreux (olaparib), un faible nombre de globules rouges peut être un signe « d'aplasie pure des globules rouges » (érythroblastopénie), affection caractérisée par l'absence de production de globules rouges ou « d'anémie hémolytique auto-immune » (AHAI), affection caractérisée par une destruction excessive des globules rouges.

Veillez immédiatement appeler ou rendre visite à votre médecin si vous présentez l'un des symptômes ci-dessus.

IMFINZI agit sur votre système immunitaire. Il peut provoquer une inflammation dans certaines parties de votre corps. Le risque de développer ces effets indésirables peut être plus élevé si vous avez déjà une maladie auto-immune (une maladie où l'organisme attaque ses propres cellules). Vous pouvez également présenter des poussées fréquentes de votre maladie auto-immune, qui dans la majorité des cas sont légères.

Enfants et adolescents

IMFINZI ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans car il n'a pas été étudié chez ces patients.

Autres médicaments et IMFINZI

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela comprend les médicaments à base de plante et les médicaments obtenus sans ordonnance.

Grossesse

- Ce médicament n'est pas recommandé pendant la grossesse.
- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.
- Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode efficace de contraception pendant votre traitement par IMFINZI et la poursuivre au moins au cours des 3 mois après la dernière administration.

Allaitement

- Veuillez informer votre médecin si vous allaitez.
- Demandez conseil à votre médecin si vous allaitez au cours ou après un traitement par IMFINZI.
- Le passage d'IMFINZI dans le lait maternel n'est pas connu.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

IMFINZI est peu susceptible d'affecter votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Toutefois, si vous avez des effets indésirables affectant vos capacités à vous concentrer ou à réagir, vous devez faire attention en cas de conduite d'un véhicule ou d'utilisation de machines.

IMFINZI contient du Polysorbate 80

Ce médicament contient 2 mg de polysorbate 80 dans 10 ml de solution à diluer, équivalent à 0,2 mg/ml. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez déjà présenté une allergie.

3. Comment utiliser IMFINZI

IMFINZI vous sera administré à l'hôpital ou à la clinique sous la surveillance d'un médecin expérimenté.

- La dose recommandée d'IMFINZI est de 10 mg par kilogramme de poids corporel toutes les 2 semaines, 20 mg par kilogramme toutes les 4 semaines, 1 120 mg toutes les 3 semaines ou de 1 500 mg toutes les 3 ou 4 semaines.
- Votre médecin vous administrera IMFINZI au moyen d'une perfusion (goutte-à-goutte) dans votre veine pendant environ 1 heure.
- Votre médecin décidera du nombre d'administrations dont vous avez besoin.
- En fonction du type de cancer dont vous souffrez, IMFINZI pourra être administré en association avec d'autres médicaments anticancéreux.

- Lors de l'administration d'IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie pour votre cancer du poumon, vous recevrez d'abord le trémélimumab puis IMFINZI et enfin la chimiothérapie.
- Lors de l'administration d'IMFINZI en association avec une chimiothérapie pour votre cancer du poumon ou pour votre cancer de l'endomètre, vous recevrez d'abord IMFINZI puis la chimiothérapie.
- Lors de l'administration d'IMFINZI en association avec le trémélimumab pour votre cancer du foie, vous recevrez d'abord le trémélimumab puis IMFINZI.
- Veuillez consulter la notice des autres médicaments anticancéreux pour en savoir plus sur l'utilisation de ces autres médicaments. En cas de questions sur ces médicaments, interrogez votre médecin.

Si vous manquez un rendez-vous en vue de recevoir IMFINZI

- Appelez immédiatement votre médecin afin de reprogrammer votre rendez-vous.
- Il est très important que vous ne manquiez pas une administration de ce médicament.

Si vous avez d'autres questions au sujet de votre traitement, demandez conseil à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Lorsque vous prenez IMFINZI, vous pouvez présenter certains effets indésirables graves (voir rubrique 2).

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable répertorié ci-dessous, parlez-en immédiatement à votre médecin. Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours d'études cliniques chez des patients recevant IMFINZI seul :

Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10)

- infections des voies respiratoires supérieures
- glande thyroïde hypoactive pouvant être à l'origine d'une fatigue ou d'une prise de poids
- toux
- diarrhée
- douleur à l'estomac
- éruption cutanée ou irritation
- douleurs articulaires (arthralgie)
- fièvre

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- infections pulmonaires graves (pneumonie)
- syndrome pseudogrippal
- infections fongiques dans la bouche
- infections des tissus mous buccaux et dentaires
- glande thyroïde hyperactive pouvant être à l'origine d'une fréquence cardiaque rapide ou d'une perte de poids
- inflammation des poumons (pneumopathie)
- voix enrouée (dysphonie)
- inflammation du foie pouvant être à l'origine de nausées ou d'une baisse de l'appétit (hépatite)
- bilans anormaux de la fonction hépatique (augmentation de l'aspartate aminotransférase et de l'alanine aminotransférase)
- sueurs nocturnes
- douleur musculaire (myalgie)
- tests anormaux de la fonction rénale (augmentation de la créatininémie)

- douleur lorsque vous urinez (dysurie)
- gonflement des jambes (œdème périphérique)
- réaction du médicament à la perfusion pouvant être à l'origine d'une fièvre ou d'une rougeur de la peau

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- faible nombre de plaquettes sanguines causé par une réaction immunitaire (thrombopénie immunitaire)
- inflammation de la glande thyroïde (thyroïdite)
- diminution des sécrétions hormonales produites par les glandes surrénales pouvant être à l'origine d'une fatigue
- diminution de l'activité de la glande hypophysaire ; inflammation de la glande hypophysaire
- une situation menant à des taux élevés de sucre dans le sang (diabète sucré de type 1)
- une affection dans laquelle les muscles s'affaiblissent et se fatiguent rapidement (myasthénie grave)
- inflammation du cerveau (encéphalite)
- inflammation du cœur (myocardite)
- fibrose du tissu pulmonaire
- inflammation des intestins (colite)
- inflammation du pancréas (pancréatite)
- inflammation de la peau (dermatite)
- plaques de peau épaissies, rouges, sèches et squameuses qui démangent (psoriasis)
- formation de bulles ou de cloques sur la peau (pemphigoïde)
- inflammation du muscle (myosite)
- inflammation des articulations (arthrite à médiation immunitaire)
- inflammation des reins (néphrite) pouvant diminuer la quantité d'urine
- inflammation de la vessie (cystite). Les signes et symptômes peuvent inclure une miction fréquente et/ou douloureuse, une envie pressante d'uriner, du sang dans les urines, des douleurs ou une pression dans la partie inférieure de l'abdomen.

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000)

- diabète insipide
- inflammation de l'œil (uvéite)
- inflammation de la membrane entourant la moelle épinière et le cerveau (méningite)
- maladie cœliaque (caractérisée par des symptômes tels que des douleurs à l'estomac, une diarrhée et des ballonnements après la consommation d'aliments contenant du gluten)
- inflammation des muscles provoquant des douleurs ou des raideurs (pseudopolyarthrite rhizomélique)
- inflammation des muscles et des vaisseaux (polymyosite)
- absence ou réduction des enzymes digestives produites par le pancréas (insuffisance pancréatique exocrine)

Autres effets indésirables qui ont été rapportés avec une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- inflammation des nerfs : (syndrome de Guillain-Barré)
- inflammation d'une partie de la moelle épinière (myélite transverse)

Les effets indésirables suivants, supplémentaires à ceux observés avec IMFINZI seul, ont été rapportés au cours d'études cliniques chez des patients recevant IMFINZI en association avec une chimiothérapie (la fréquence et la gravité des effets indésirables peuvent varier en fonction des agents de chimiothérapie reçus) :

Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10)

- faible taux de globules blancs
- faible taux de globules rouges

- faible taux de plaquettes sanguines
- nausées, vomissements, constipation,
- chute des cheveux
- baisse de l'appétit
- fatigue ou faiblesse
- inflammation des nerfs provoquant un engourdissement, une faiblesse, des picotements ou des douleurs brûlantes dans les bras et les jambes (neuropathie périphérique)

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- faible nombre de globules blancs avec des signes de fièvre (neutropénie fébrile)
- inflammation de la bouche ou des lèvres (stomatite)

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- faible taux de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes (pancytopénie)

Les effets indésirables suivants, supplémentaires à ceux observés avec IMFINZI seul, ont été rapportés au cours d'études cliniques chez des patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de platine (la fréquence et la gravité des effets indésirables peuvent varier en fonction des agents chimiothérapeutiques reçus) :

Très fréquent (peut affecter plus de 1 personne sur 10)

- faible taux de globules rouges
- faible taux de globules blancs
- faible taux de plaquettes sanguines
- baisse de l'appétit
- nausées, vomissements, constipation
- perte de cheveux
- sensation de fatigue ou sensation de malaise

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- faible taux de globules blancs avec des signes de fièvre (neutropénie fébrile)
- faible taux de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes (pancytopénie)
- inflammation des nerfs provoquant un engourdissement, une faiblesse, des picotements ou une sensation de brûlure des bras et des jambes (neuropathie périphérique)
- inflammation de la bouche ou des lèvres (stomatite)
- tests anormaux de la fonction pancréatique

Autres effets indésirables rapportés à une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- trou dans l'intestin (perforation intestinale)

Les effets indésirables suivants, supplémentaires à ceux observés avec IMFINZI seul, ont été rapportés au cours d'études cliniques chez des patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab :

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- tests anormaux de la fonction pancréatique

Autres effets indésirables rapportés à une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- trou dans l'intestin (perforation intestinale)

Les effets indésirables suivants, supplémentaires à ceux observés avec IMFINZI seul, ont été rapportés au cours d'études cliniques chez des patientes recevant IMFINZI en association à une chimiothérapie à base de platine suivi d'IMFINZI en association avec l'olaparib:

Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10)

- faible nombre de globules rouges
- faible nombre de globules blancs (neutropénie et leucopénie)
- faible nombre de plaquettes sanguines
- diminution de l'appétit
- inflammation des nerfs provoquant un engourdissement, une faiblesse, des picotements ou une sensation de brûlure au niveau des bras et des jambes (neuropathie périphérique)
- nausées, vomissements, constipation
- sensation vertigineuse
- maux tête
- changements du goût des aliments (dysgueusie)
- essoufflement (dyspnée)
- inflammation de la bouche ou des lèvres (stomatite)
- perte de cheveux
- sensation de fatigue ou sensation de malaise

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- faible nombre de globules blancs avec de la fièvre (neutropénie fébrile)
- faibles niveaux de lymphocytes, un type de globule blanc
- réactions allergiques
- indigestion ou brûlures d'estomac (dyspepsie)
- caillot de sang dans une veine profonde, généralement dans la jambe (thrombose veineuse), pouvant provoquer des symptômes tels qu'une douleur ou un gonflement des jambes
- incapacité à produire des globules rouges (aplasie pure des globules rouges) pouvant provoquer des symptômes tels qu'un essoufflement, de la fatigue, une peau pâle ou un rythme cardiaque rapide

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- faible nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes (pancytopénie)

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable parmi ceux répertoriés, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Déclaration d'effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver IMFINZI

IMFINZI vous sera administré dans un hôpital ou une clinique et le professionnel de santé sera responsable de sa conservation. Les conditions de conservation sont les suivantes :

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez qu'il est trouble, décoloré ou qu'il contient des particules visibles.

Ne pas conserver de solution non utilisée de la solution pour perfusion pour une ré-utilisation. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient IMFINZI

La substance active est le durvalumab.

Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 50 mg de durvalumab.

Chaque flacon contient soit 500 mg de durvalumab dans 10 ml de solution à diluer, soit 120 mg dans 2,4 ml de solution à diluer.

Les autres composants sont : histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, tréhalose dihydraté, polysorbate 80 (E433), eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que IMFINZI et contenu de l'emballage extérieur

IMFINZI solution à diluer pour perfusion (concentré stérile) est une solution sans conservateur, claire à opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de toute particule visible.

Il est disponible dans des emballages contenant soit 1 flacon en verre de 2,4 ml de solution à diluer soit 1 flacon en verre de 10 ml de solution à diluer.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

Fabricant

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suède

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Préparation et administration de la perfusion

- Les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement avant leur administration afin de déceler d'éventuelles particules ou une décoloration. La solution est claire à opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de toute particule visible. Jetez le flacon si vous remarquez que la solution est trouble, présente une décoloration ou contient des particules visibles.
- Ne pas secouer le flacon.
- Prélevez le volume requis du(des) flacon(s) d'IMFINZI et transférez-le dans une poche intraveineuse (IV) contenant du chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), solution pour injection ou du glucose 50 mg/ml (5 %), solution pour injection, pour préparer une solution diluée dont la concentration finale est comprise entre 1 et 15 mg/ml. Renverser délicatement afin de mélanger la solution diluée.
- Une fois dilué, le produit doit être utilisé immédiatement. La solution diluée ne doit pas être congelée. La stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant une durée allant jusqu'à 30 jours à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et jusqu'à 24 heures à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) à partir de la préparation.
- D'un point de vue microbiologique, la solution diluée doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées de conservation après dilution et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et le produit peut être conservé pendant un maximum de 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou 12 heures à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C), sauf si la dilution a été réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.
- Si elles sont réfrigérées, laisser les poches intraveineuses reprendre la température ambiante de la pièce avant de les utiliser. Administrer la solution pour perfusion par voie intraveineuse pendant 1 heure à l'aide d'un filtre 0,2 ou 0,22 micron en ligne stérile à faible fixation protéinique.
- Ne pas administrer simultanément d'autres médicaments par la même ligne de perfusion.
- IMFINZI est à usage unique. Jeter toute solution inutilisée restant dans le flacon.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.