

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 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, 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.

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).

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.

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
CHC	1 500 mg toutes les 4 semaines ^a	Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable
Association thérapeutique		
CBNPC métastatique	<p>Au cours d'une chimiothérapie à base de platine :</p> <p>1 500 mg^c en association avec le trémélimumab 75 mg^{c,d} et une chimiothérapie à base de platine^e toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles (12 semaines)</p> <p>Après la chimiothérapie à base de platine :</p> <p>1 500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie et selon l'histologie traitement d'entretien^{e,f} par pemetrexed toutes les 4 semaines</p> <p>Une cinquième dose de trémélimumab 75 mg^{g,h} doit être administrée à la semaine 16 en même temps qu'IMFINZI</p>	Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable

CBPC-SE	1 500 mg ⁱ en association avec une chimiothérapie ^e toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles, suivi de 1 500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie	Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable
CVB	1 500 mg ^j en association avec une chimiothérapie ^e 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 ^k d'IMFINZI administrés en association avec 300 mg ^k de trémélimumab en une seule dose au jour 1 du cycle 1, suivis d'IMFINZI en monothérapie toutes les 4 semaines	Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable

^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 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.

^d Lorsque IMFINZI est administré en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de platine, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du trémélimumab pour les informations sur la posologie.

^e Lorsque IMFINZI est administré en association avec une chimiothérapie à base de platine, se référer aux RCP du nab-paclitaxel, de la gemcitabine, du pemetrexed et du carboplatine ou du cisplatine pour les informations sur la posologie.

^f Envisager un traitement d'entretien par pemetrexed pour les patients atteints de tumeurs non épidermoïdes qui ont reçu un traitement par pemetrexed et carboplatine/cisplatine pendant la phase de chimiothérapie à base de platine.

^g En cas de retard de dose(s), une cinquième dose de trémélimumab peut être administrée après la semaine 16, en même temps IMFINZI.

^h 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.

ⁱ 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.

^j 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.

^k 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.

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 sont décrites dans le tableau 2 (voir rubrique 4.4). En cas d'utilisation en association avec le trémélimumab, se référer également au RCP du trémélimumab.

Tableau 2. Modifications de traitement et recommandations de prise en charge pour IMFINZI ou IMFINZI en association avec le trémélimumab

Effets indésirables	Intensité ^a	Modification du traitement	Traitement par corticoïdes sauf indication contraire
Pneumopathie à médiation immunitaire / pneumopathie interstitielle	Grade 2	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 ou 4	Arrêter définitivement	1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
Hépatite à médiation immunitaire	ALAT ou ASAT > 3 - ≤ 5 x LSN ou bilirubine totale > 1,5 - ≤ 3 x LSN	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	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	
	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	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	ALAT ou ASAT > 5 - 7 x VI et ≤ 20 x LSN ou ALAT ou ASAT 2,5 - 5 x VI et	Suspendre IMFINZI et arrêter définitivement le trémélimumab (le cas échéant)	

Effets indésirables	Intensité^a	Modification du traitement	Traitement par corticoïdes sauf indication contraire
	$\leq 20 \times \text{LSN}$ concomitant avec bilirubine totale $> 1,5 - < 2 \times \text{LSN}^b$		
	ALAT ou ASAT $> 7 \times \text{VI}$ ou $> 20 \times \text{LSN}$ en fonction de ce qui interviendra en premier ou bilirubine $> 3 \times \text{LSN}$	Arrêter définitivement	
Colite ou diarrhée à médiation immunitaire	Grade 2	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 pour IMFINZI en monothérapie	Suspendre le traitement	
	Grade 3 pour IMFINZI + trémélimumab	Arrêter définitivement	
	Grade 4	Arrêter définitivement	
Perforation intestinale ^d	Tout grade	Arrêter définitivement	Consulter immédiatement un chirurgien en cas de suspicion de perforation intestinale
Hyperthyroïdie à médiation immunitaire, thyroïdite	Grade 2 - 4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable	Traitement symptomatique, voir rubrique 4.8
Hypothyroïdie à médiation immunitaire	Grade 2 - 4	Pas de changements	Débuter une hormonothérapie thyroïdienne substitutive comme cliniquement indiqué
Insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire ou hypophysite / hypopituitarisme	Grade 2 - 4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable	Débuter un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie et d'une hormonothérapie substitutive comme cliniquement indiqué

Effets indésirables	Intensité^a	Modification du traitement	Traitement par corticoïdes sauf indication contraire
Diabète sucré de type 1 à médiation immunitaire	Grade 2 - 4	Pas de changements	Débuter le traitement par l'insuline comme cliniquement indiqué
Néphrite à médiation immunitaire	Grade 2 avec créatininémie > 1,5 - 3 x (LSN ou valeur initiale)	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	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	
Eruption cutanée ou dermatite à médiation immunitaire (incluant pemphigoïde)	Grade 2 pendant > 1 semaine	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3		
	Grade 4	Arrêter définitivement	
Myocardite à médiation immunitaire	Grade 2 - 4	Arrêter définitivement	Débuter le traitement par 2 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie ^e
Myosite / Polymyosite à médiation immunitaire	Grade 2 ou 3	Suspendre le traitement ^f	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 4	Arrêter définitivement	
Réactions liées à la perfusion	Grade 1 ou 2	Arrêter ou ralentir la vitesse de perfusion	Une prémédication est à envisager pour la prophylaxie de réactions ultérieures liées à la perfusion
	Grade 3 ou 4	Arrêter définitivement	
Infection	Grade 3 ou 4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable	

Effets indésirables	Intensité^a	Modification du traitement	Traitement par corticoïdes sauf indication contraire
Myasthénie grave	Grade 2 - 4	Arrêter définitivement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
Myélite transverse à médiation immunitaire	Tous grades confondus	Arrêter définitivement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
Méningite à médiation immunitaire	Grade 2	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 ou 4	Arrêter définitivement	
Encéphalite à médiation immunitaire	Grade 2 - 4	Arrêter définitivement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
Syndrome de Guillain Barré à médiation immunitaire	Grade 2 - 4	Arrêter définitivement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
Autres effets indésirables à médiation immunitaire ^h	Grade 2 ou 3	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 4	Arrêter définitivement	
Effets indésirables non à médiation immunitaire	Grade 2 et 3	Suspendre le traitement jusqu'au retour à un grade	

Effets indésirables	Intensité ^a	Modification du traitement	Traitement par corticoïdes sauf indication contraire
		≤ 1 ou retour à la situation initiale	
	Grade 4	Arrêter définitivement ^g	

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

^e En l'absence d'amélioration dans les 2 à 3 jours malgré la prise de corticoïdes, la mise sous thérapie additionnelle immunosuppressive doit être initiée immédiatement. Jusqu'à résolution (grade 0), une réduction de dose graduelle des corticoïdes doit être initiée et continuée pendant au moins 1 mois.

^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 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.

^h Inclut thrombopénie immunitaire, pancréatite, arthrite à médiation immunitaire, uvéite et cystite non infectieuse.

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 l'intensité de l'effet indésirable, IMFINZI et/ou le trémélimumab devront être suspendus et des corticoïdes devront être administrés. L'augmentation de la dose de corticoïdes et/ou l'utilisation additionnelle d'immunosuppresseurs systémiques doit être envisagée s'il y a aggravation ou absence d'amélioration. Lorsqu'une amélioration avec un grade ≤ 1 est obtenue, une diminution des corticoïdes devra être initiée et continuée pendant au moins 1 mois. 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 (sévères) 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 à base de platine 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 pemetrexed à la semaine 16, le trémélimumab est administré en premier, puis IMFINZI, et enfin le traitement d'entretien par pemetrexed 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 pemetrexed, 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 débuter environ 1 heure (2 heures maximum) après la fin de la perfusion de trémélimumab. La perfusion de chimiothérapie à base de platine doit débuter 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

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

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 ou IMFINZI en association avec le trémélimumab (voir rubrique 4.8).

Pneumopathie 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 de l'étude, une pneumopathie à médiation immunitaire ou 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 %).

Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes de pneumopathie (à médiation immunitaire ou 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 (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.

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 (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.

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Hypothyroïdie, hyperthyroïdie et thyroïdite à médiation immunitaire

Des cas de dysthyroïdies à médiation immunitaire (hypothyroïdie, hyperthyroïdie et thyroïdite) sont survenus chez des patients recevant IMFINZI ou IMFINZI en association avec le trémélimumab, 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. Ces dysthyroïdies à médiation immunitaire (hyperthyroïdie, hypothyroïdie et thyroïdite) doivent être traitées conformément aux recommandations de la rubrique 4.2.

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 (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.

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 tréméliumab (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.

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 tréméliumab (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.

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 tréméliumab (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 tréméliumab et traités conformément aux recommandations de la rubrique 4.2.

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 tréméliumab (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.

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 tréméliumab (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.

Pancréatite à médiation immunitaire

Des cas de pancréatites à médiation immunitaire ont été décrits chez des patients recevant IMFINZI en association avec le tréméliumab et 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 tréméliumab, 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 tréméliumab : myasthénie grave, myélite transverse, myosite, polymyosite, méningite, encéphalite, syndrome de Guillain-Barré, thrombopénie immunitaire, arthrite à médiation immunitaire, uvéite et cystite non infectieuse (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.

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 (voir rubrique 4.8). Des réactions liées à la perfusion doivent être prises en charge selon les recommandations en rubrique 4.2.

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.

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 rubrique 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 immunosuppresseurs 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 pemetrexed, le carboplatine ou le cisplatine en traitement concomitant

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 4 045 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 (18,7 %), diarrhées (16,1 %), éruption cutanée (15,5 %), arthralgie (13,8 %), fièvre (13,0 %), douleur abdominale (13,0 %), infections des voies respiratoires supérieures (12,1 %), prurit (11,4 %) et hypothyroïdie (10,9 %). Les effets indésirables de Grade CTCAE ≥ 3 les plus fréquents (> 2 %) ont été la pneumonie (3,6 %) et l'aspartate aminotransférase augmentée ou l'alanine aminotransférase augmentée (2,9 %).

Le traitement par IMFINZI a été arrêté pour cause d'effets indésirables chez 3,7 % des patients. L'effet indésirable le plus fréquent ayant conduit à l'arrêt du traitement était la pneumopathie inflammatoire (0,9 %) et la pneumonie (0,7 %).

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

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 = 4 045). Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) étaient l'aspartate aminotransférase augmentée/alanine aminotransférase augmentée, 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 603 patients de 2 études (TOPAZ-1 et CASPIAN). Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) étaient les suivants : neutropénie (53,1 %), anémie (43,9 %), nausées (37,5 %), fatigue (36,8 %), thrombopénie (28,0 %), constipation (25,4 %), diminution de l'appétit (22,6 %), douleurs abdominales (18,4 %), alopecie (18,4 %), leucopénie (17,2 %), vomissements (16,9 %), fièvre (15,1%), éruption cutanée (14,8%), diarrhée (13,8%), aspartate aminotransférase augmentée ou alanine aminotransférase augmentée (10,9 %), toux/toux productive (10,8 %), et prurit (10,4 %). Les effets indésirables de grade CTCAE ≥ 3 les plus fréquents (> 2 %) ont été la neutropénie (35,2 %), l'anémie (17,4 %), la thrombopénie (11,1 %), la leucopénie (7,1 %), la fatigue (5,0 %), la neutropénie fébrile (3,0 %), l'aspartate aminotransférase augmentée ou l'alanine aminotransférase augmentée (2,8 %), et la pneumonie (2,5 %).

Le traitement par IMFINZI a été arrêté pour cause d'effets indésirables chez 2,0 % des patients. L'effet indésirable le plus fréquent ayant conduit à l'arrêt du traitement était la fatigue (0,3 %).

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 (17,1 %), l'anémie (3,8 %), la thrombopénie (4,3 %), la leucopénie (3,5 %), la fatigue (1,7 %) et la fièvre (1,3 %).

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 \geq 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 \geq 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.

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=4 045) et chez les patients traités par IMFINZI en association avec une chimiothérapie (n=603). 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
Infections et infestations		
Très fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures ^a	
Fréquent	Pneumonie ^{b,c} , Grippe, Candidose buccale, Infections dentaires et des tissus mous buccaux ^d	Pneumonie ^{b,c} , Infections des voies respiratoires supérieures ^a
Peu fréquent		Candidose buccale, Grippe, Infections dentaires et des tissus mous buccaux ^d
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Très fréquent		Anémie, Leucopénie ^c , Neutropénie ^f , Thrombopénie ^g
Fréquent		Neutropénie fébrile, Pancytopénie ^c
Rare	Thrombopénie immunitaire ^c	
Affections endocriniennes		
Très fréquent	Hypothyroïdie ^h	
Fréquent	Hyperthyroïdie ⁱ	Insuffisance surrénalienne, Hyperthyroïdie ⁱ , Hypothyroïdie ^h
Peu fréquent	Thyroïdite ⁱ , Insuffisance surrénalienne	Thyroïdite ⁱ , Diabète sucré de type 1
Rare	Diabète sucré de type 1, Hypopituitarisme/hypophysite, Diabète insipide	
Affections oculaires		
Rare	Uvéite	Uvéite
Affections du métabolisme et de la nutrition		
Très fréquent		Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux		
Fréquent		Neuropathie périphérique ^k
Rare	Myasthénie grave, Méningite ^l	
Fréquence indéterminée	Encéphalite non infectieuse ^m , Syndrome de Guillain-Barré, Myélite transverse ⁿ	
Affections cardiaques		
Peu fréquent	Myocardite	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Très fréquent	Toux / toux productive	Toux / toux productive
Fréquent	Pneumopathie inflammatoire ^c , Dysphonie	Pneumopathie inflammatoire
Peu fréquent	Pneumopathie interstitielle diffuse	Pneumopathie interstitielle diffuse, Dysphonie
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent	Diarrhées, Douleurs abdominales ^o	Diarrhées, Douleurs abdominales ^o , Constipation, Nausées, Vomissements
Fréquent		Stomatite ^p
Peu fréquent	Colite ^q , Pancréatite ^r	Colite ^q , Pancréatite ^r
Affections hépatobiliaires		
Très fréquent		Aspartate aminotransférase augmentée ou Alanine aminotransférase augmentée ^s
Fréquent	Hépatite ^{c,t} , Aspartate aminotransférase augmentée ou Alanine aminotransférase augmentée ^{c,s}	Hépatite ^{c,t}
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Très fréquent	Eruption cutanée ^u , Prurit	Eruption cutanée ^u , Alopecie, Prurit

	IMFINZI en monothérapie	IMFINZI en association avec une chimiothérapie
Fréquent	Sueurs nocturnes	Dermatite
Peu fréquent	Dermatite, Psoriasis, Pemphigoïde ^v	Pemphigoïde ^v , Sueurs nocturnes, Psoriasis
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		
Très fréquent	Arthralgie	
Fréquent	Myalgie	Myalgie, Arthralgie
Peu fréquent	Myosite	Arthrite à médiation immunitaire
Rare	Polymyosite ^w , Arthrite à médiation immunitaire	
Affections du rein et des voies urinaires		
Fréquent	Créatininémie augmentée, Dysurie	Créatininémie augmentée, Dysurie
Peu fréquent	Néphrite ^x	
Rare	Cystite non infectieuse	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	Fièvre	Fièvre, Fatigue ^y
Fréquent	Œdème périphérique ^z	Œdème périphérique ^z
Lésions, intoxication et complications liées aux procédures		
Fréquent	Réaction liée à la perfusion ^{aa}	Réaction liée à la perfusion ^{aa}

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.

^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* 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 thrombocytopénie et numération plaquettaire diminuée.

^h inclut hypothyroïdie auto-immune, hypothyroïdie, hypothyroïdie à médiation immunitaire et augmentation de l'hormone thyroïdienne dans le sang.

ⁱ inclut hyperthyroïdie, maladie de Basedow, hyperthyroïdie à médiation immunitaire et diminution de l'hormone thyroïdienne dans le sang.

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

^k inclut neuropathie périphérique, paresthésie et neuropathie sensorielle périphérique.

^l inclut méningite et méningite non infectieuse.

^m la fréquence rapportée dans les essais cliniques en cours sponsorisés par AstraZeneca en dehors de celle basée sur l'ensemble de données poolées est rare et inclut l'issue fatale.

ⁿ les événements ont été rapportés à partir des données postérieures à la mise sur le marché.

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

^p inclut stomatite et inflammation des muqueuses.

^q inclut colite, entérite, entérocolite et proctite

^r inclut pancréatite et pancréatite aiguë.

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

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

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

^v inclut pemphigoïde, dermatite bulleuse et pemphigus. La fréquence rapportée dans les études achevées et en cours est peu fréquent.

^w une polymyosite (fatale) a été observée chez un patient traité par IMFINZI dans un essai clinique sponsorisé en cours, en dehors des données poolées.

^x inclut néphrite auto-immune, néphrite tubulo-interstitielle, néphrite, glomérulonéphrite et glomérulonéphrite extramembraneuse.

^y inclut fatigue et asthénie.

^z inclut œdème périphérique et gonflement périphérique.

^{aa} 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 buccale	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 buccale
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Très fréquent	Anémie ^d , Neutropénie ^{d,e} , Thrombopénie ^{d,f} , Leucopénie ^{d,g}	
Fréquent	Neutropénie fébrile, Pancytopénie ^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 ^h , Méningite ⁱ
Fréquence indéterminée	Myasthénie grave ⁿ , Syndrome de Guillain-Barré ⁿ , Méningite ⁿ	Syndrome de Guillain-Barré ^h , Encéphalite ^h
Affections cardiaques		
Peu fréquent	Myocardite ^o	Myocardite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Très fréquent	Toux / toux productive	Toux / toux productive
Fréquent	Pneumopathie inflammatoire ^p , Dysphonie	Pneumopathie inflammatoire ^p
Peu fréquent	Pneumopathie interstitielle diffuse	Dysphonie, Pneumopathie interstitielle diffuse
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent	Nausées ^d , Diarrhées, Constipation ^d , Vomissements ^d	Diarrhées, Douleurs abdominales ^q

	IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine	IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg
Fréquent	Stomatite ^{d,r} , Amylase augmentée, Douleurs abdominales ^q , Lipase augmentée, Colite ^s , Pancréatite ^t	Lipase augmentée, Amylase augmentée, Colite ^s , Pancréatite ^t
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 ^u	Aspartate aminotransférase augmentée ou Alanine aminotransférase augmentée ^u
Fréquent	Hépatite ^v	Hépatite ^v
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Très fréquent	Alopécie ^d , Eruption cutanée ^w , Prurit	Eruption cutanée ^w , Prurit
Fréquent		Dermatite ^x , Sueurs nocturnes
Peu fréquent	Dermatite, Sueurs nocturnes, Pemphigoïde	Pemphigoïde
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		
Très fréquent	Arthralgie	
Fréquent	Myalgie	Myalgie
Peu fréquent	Myosite, Polymyosite, Arthrite à médiation immunitaire ⁿ	Myosite, Polymyosite, Arthrite à médiation immunitaire
Affections du rein et des voies urinaires		
Fréquent	Créatininémie augmentée, Dysurie	Créatininémie augmentée, Dysurie
Peu fréquent	Néphrite, Cystite non infectieuse	Néphrite ^y
Fréquence indéterminée		Cystite non infectieuse ^h
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	Fatigue ^d , Fièvre	Fièvre, Œdème périphérique ^z
Fréquent	Œdème périphérique ^z	
Lésions, intoxication et complications liées aux procédures		
Fréquent	Réaction liée à la perfusion ^{aa}	Réaction liée à la perfusion ^{aa}

^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 inclut myocardite auto-immune.

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

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

^r inclut inflammation des muqueuses et stomatite.

^s inclut colite, entérite et entérocolite.

^t inclut pancréatite auto-immune, pancréatite et pancréatite aigüe.

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

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

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

^x inclut dermatite et dermatite à médiation immunitaire.

^y inclut néphrite auto-immune et néphrite à médiation immunitaire.

^z inclut œdème périphérique et gonflement périphérique.

^{aa} 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 4 045 patients dont l'étude PACIFIC 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 = 4 045 plusieurs types de tumeurs), une pneumopathie à médiation immunitaire est survenue chez 103 (2,5 %) patients, y compris de grade 3 chez 27 (0,7 %) patients, de grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients, et de grade 5 chez 7 (0,2 %) patients. Le temps médian de survenue a été de 56 jours (de 2 à 814 jours). Soixante-quinze patients sur 103 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour), 2 patients ont également reçu de l'infliximab et 1 patient a également reçu de la cyclosporine. IMFINZI a été interrompu chez 40 patients. La résolution a eu lieu chez 61 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 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 (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) 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 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.

Hépatite à médiation immunitaire

Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hépatite à médiation immunitaire est survenue chez 112 (2,8 %) patients, y compris de grade 3 chez 65 (1,6 %) patients, de grade 4 chez 8 (0,2 %) patients et de grade 5 (fatal) chez 6 (0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 31 jours (de 1 à 644 jours). Quarante-vingt-six patients sur 112 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Sept patients ont également reçu un traitement par mycophénolate. IMFINZI a été interrompu chez 26 patients. La résolution est survenue chez 54 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 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 77 (1,9 %) patients, y compris de grade 3 chez 15 (0,4 %) patients, et de grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 71 jours (de 1 à 920 jours). Cinquante-cinq patients sur 77 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Deux patients ont également reçu un traitement par infliximab et 1 patient a également reçu du mycophénolate. IMFINZI a été interrompu chez 13 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 307 (7,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 3 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 86 jours (de 1 à 951 jours). Parmi les 307 patients, 303 ont reçu un traitement hormonal substitutif et 5 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. Aucun patient n'a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une hypothyroïdie à médiation immunitaire. La résolution a eu lieu chez 61 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 64 (1,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 1 (< 0,1 %) patient. Le délai médian de survenue a été de 43 jours (de 1 à 253 jours). Cinquante-neuf patients sur 64 ont reçu un traitement médicamenteux (thiamazole, carbimazole, propylthiouracile, perchlorate, inhibiteur calcique ou bêtabloquant), 13 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 5 de ces 13 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques 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 47 patients. Vingt-deux 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 16 (0,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 49 jours (de 14 à 217 jours). Sur les 16 patients, 13 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 5 patients. Trois 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 20 (0,5 %) patients, y compris de grade 3

chez 6 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 157,5 jours (de 20 à 547 jours). Les 20 patients ont tous reçu un traitement par corticoïdes systémiques, 7 d'entre eux ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Aucun patient n'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 3 (< 0,1 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients et de grade 4 chez 1 (< 0,1 %) patient. Le délai de survenue a été de 43 jours (de 42 à 518 jours). Les trois patients ont nécessité une insulinothérapie à long terme. 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 4 (< 0,1 %) patients, y compris de grade 3 chez 3 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue des événements était respectivement de 74 jours (de 44 à 225 jours). Deux patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour), deux 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 également 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 18 (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 77,5 jours (de 4 à 393 jours). Treize 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 9 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 65 (1,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 17 (0,4 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 54 jours (de 4 à 576 jours). Trente-trois patients sur 65 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 43 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.

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 55 (1,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 5 (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.

Anomalies du bilan biologique

Chez les patients traités par le durvalumab 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 : 3,8 % pour l'alanine aminotransférase augmentée, 6,1 % pour l'aspartate aminotransférase augmentée, 0,9 % pour la créatinine augmentée, 5,4 % pour l'amylase augmentée et 8,4 % 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 19,3 % 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 17,5 %.

Chez les patients traités par le durvalumab 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 : 6,4 % pour l'alanine aminotransférase augmentée, 6,5 % pour l'aspartate aminotransférase augmentée, 4,2 % pour la créatinine augmentée, 6,4 % pour l'amylase augmentée et 11,7 % 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 20,3 % 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 24,1 %.

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'amylase 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'amylase 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 %.

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, CASPIAN, TOPAZ-1 et HIMALAYA, 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).

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 ou de 1500 mg toutes les 4 semaines ont été évaluées dans les études cliniques du CBNPC et du CBPC-SE. 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 ou 1 500 mg toutes les 4 semaines.

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 5.

Tableau 5. 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^a (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.

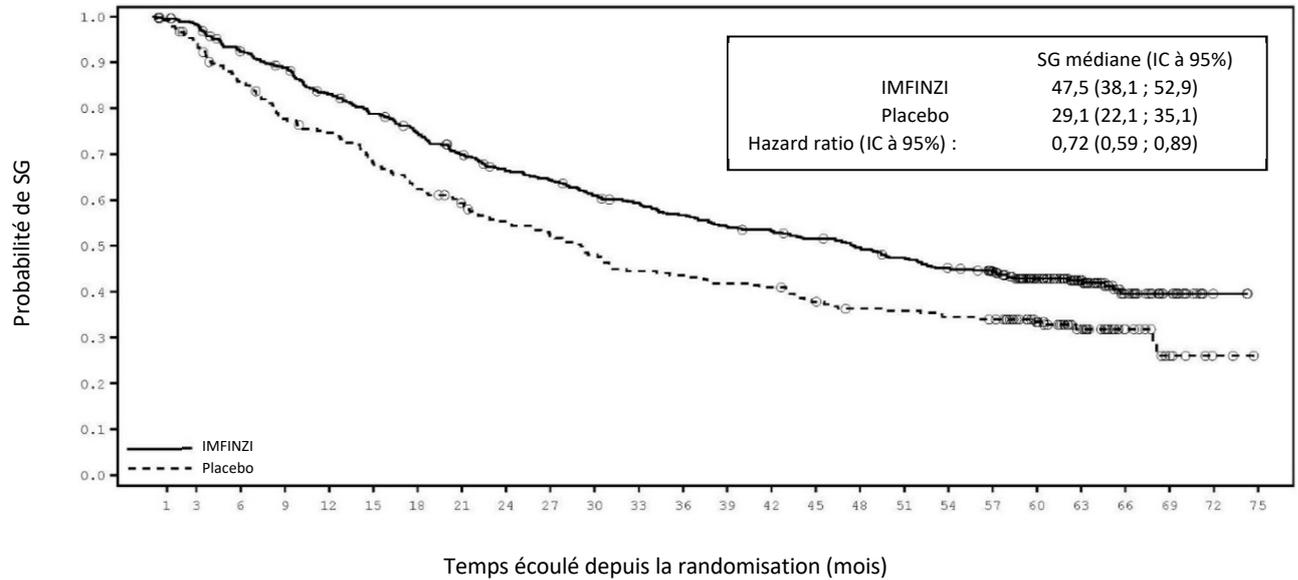
^b Analyse de suivi de SG et de SSP à la date limite de recueil des données du 11 janvier 2021.

^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 1 et 2.

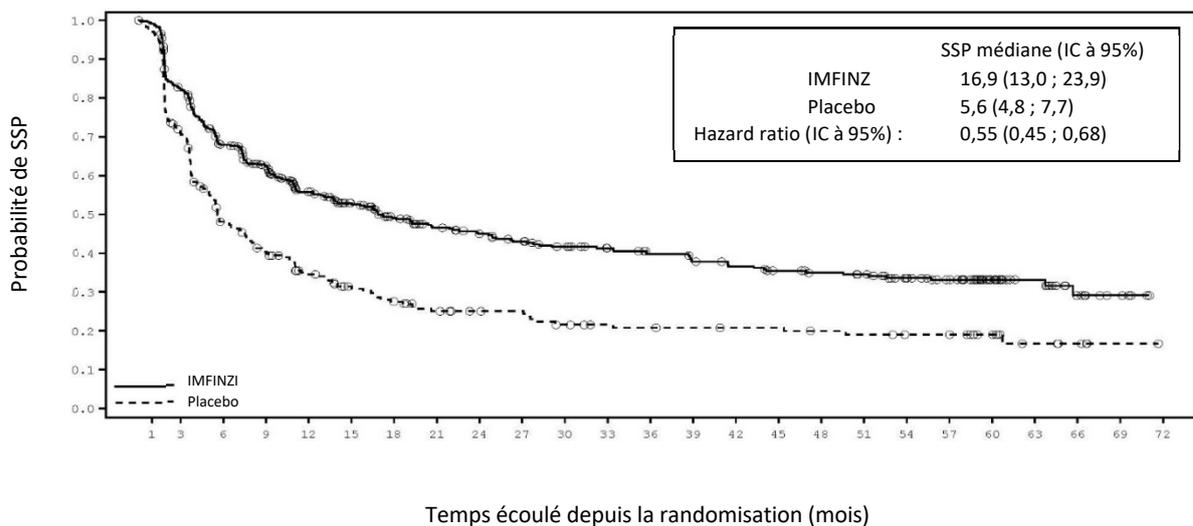
Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de la SG



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 2 Courbe de Kaplan-Meier de la SSP



Nombre de patients à risque

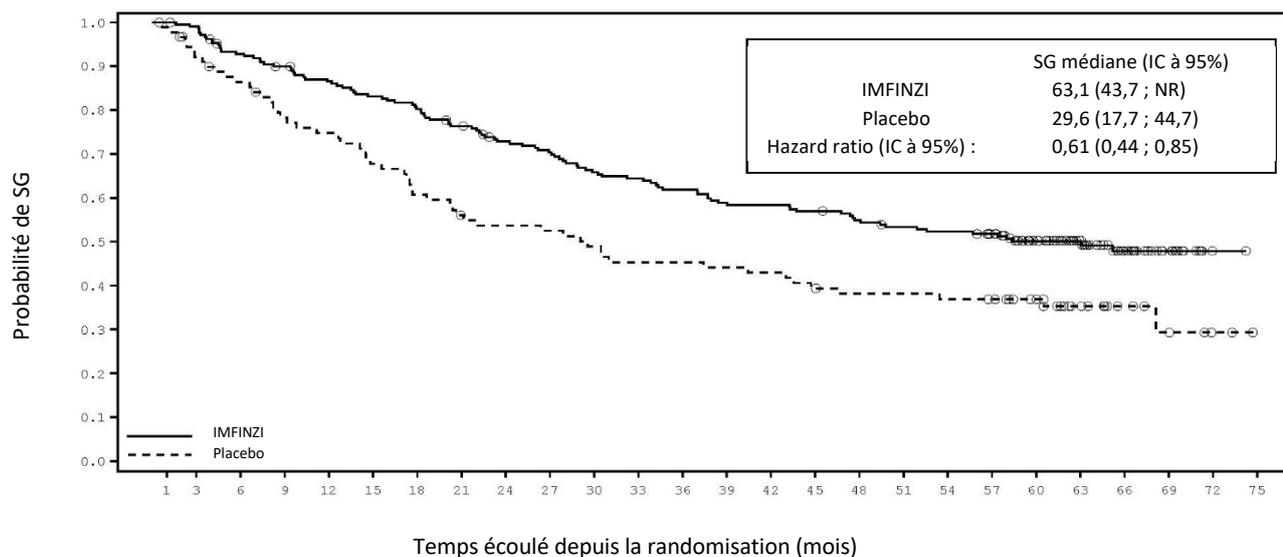
Mois	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
IMFINZI	476	377	301	267	215	190	165	147	137	128	119	110	103	97	92	85	81	78	67	57	34	22	11	5	0
Placebo	237	164	105	87	68	56	48	41	37	36	30	27	26	25	24	24	22	21	19	19	14	6	4	1	0

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 3, 4, 5 et 6.

Figure 3 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. Analyse en sous-groupe de la SG (Forest plot) selon le taux d'expression de PD-L1

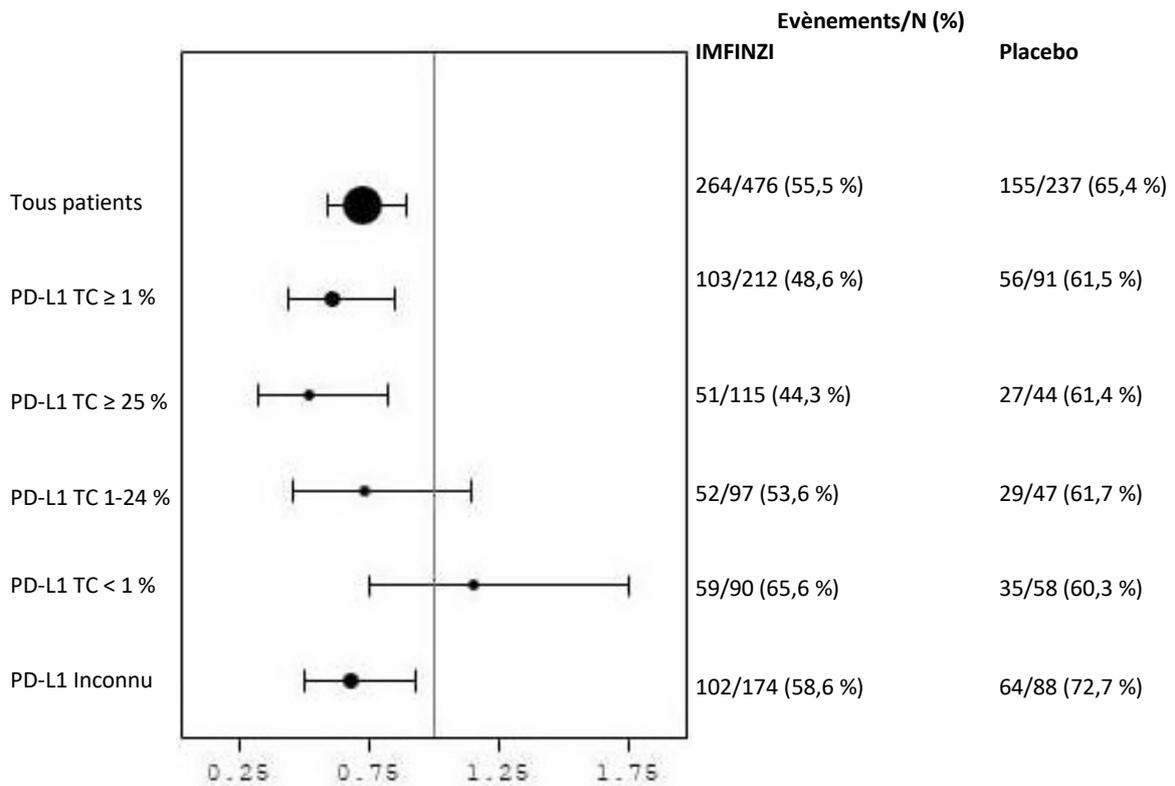
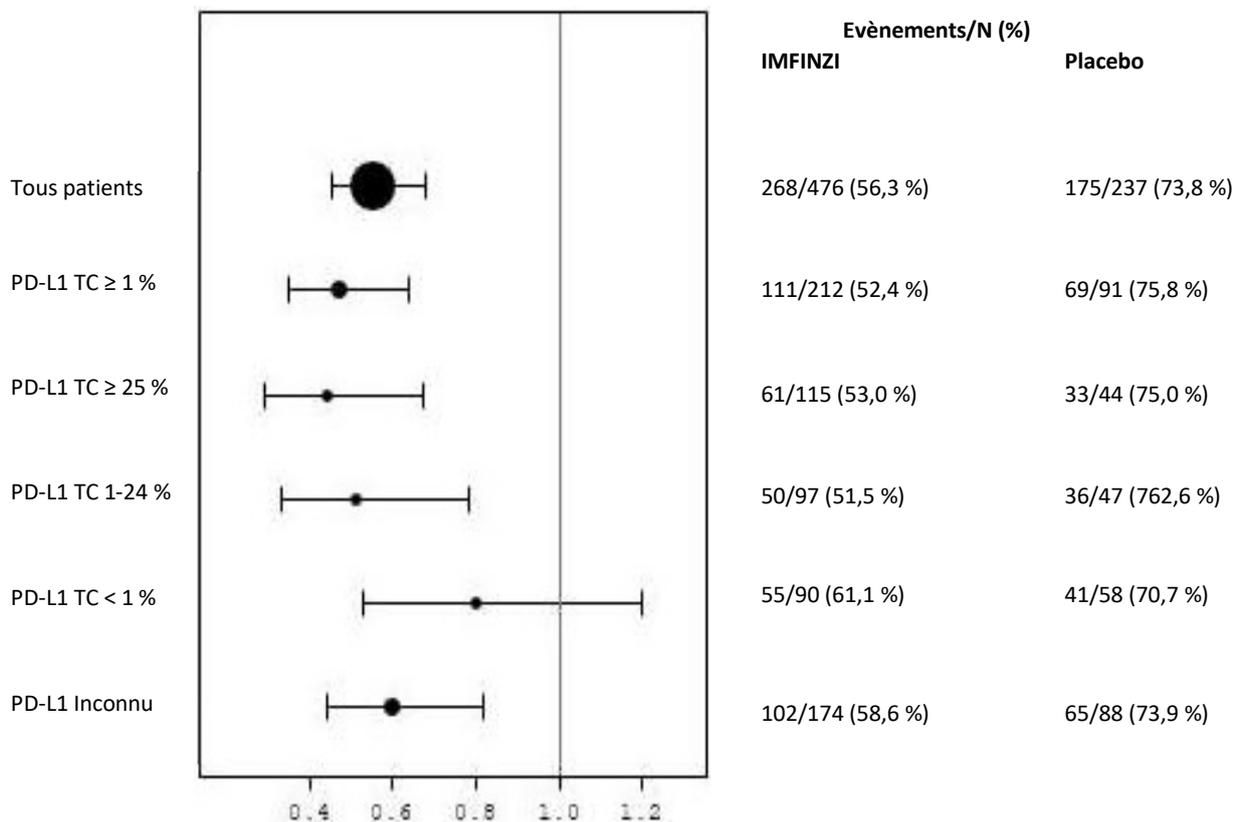


Figure 6. Analyse en sous-groupe de la SSP (Forest plot) selon le taux d'expression de PD-L1



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 8e 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
 - Pemetrexed 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 pemetrexed 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 pemetrexed 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 6. 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.

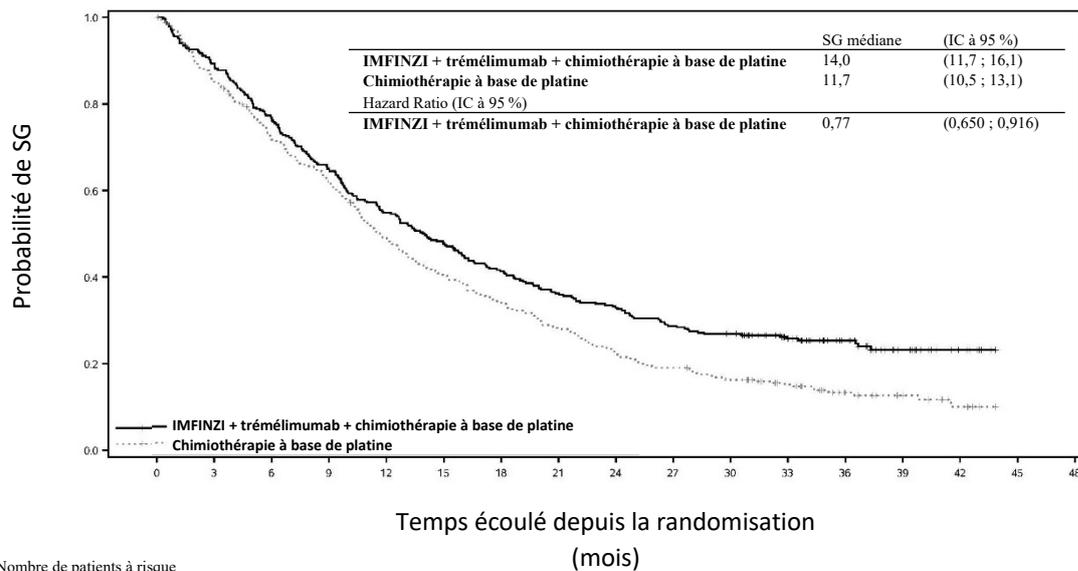
^c valeur de p bilatérale basée sur un test du log-rank test stratifié selon PD-L1, l'histologie et le stade de la maladie.

^d Réponse objective confirmée.

^e Analyse *post-hoc*.

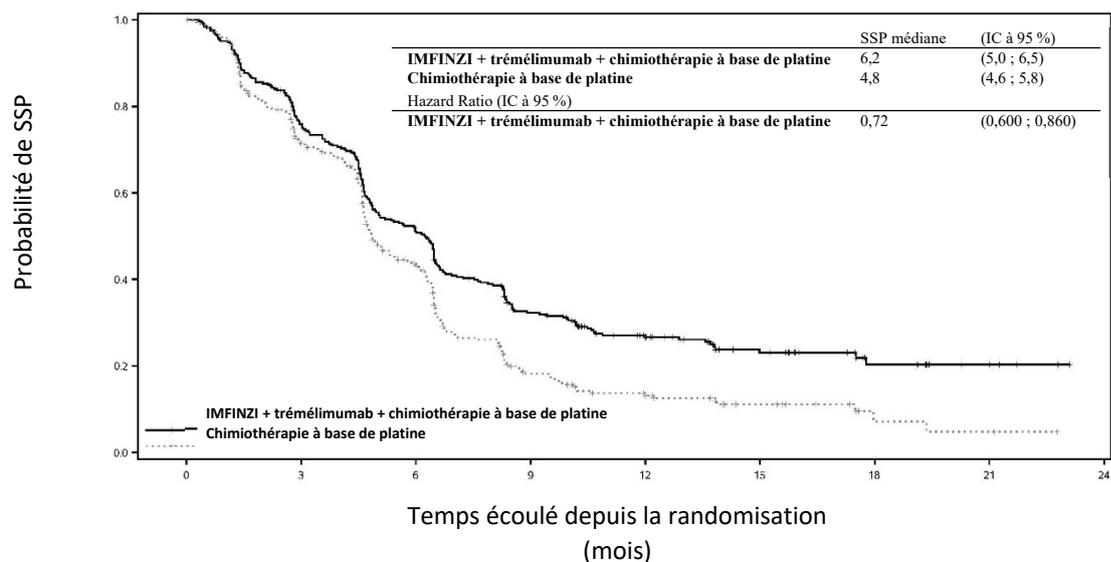
NA = Non Atteint, IC = Intervalle de confiance

Figure 7. Courbe de Kaplan-Meier de la SG



Nombre de patients à risque		Temps écoulé depuis la randomisation (mois)															
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	

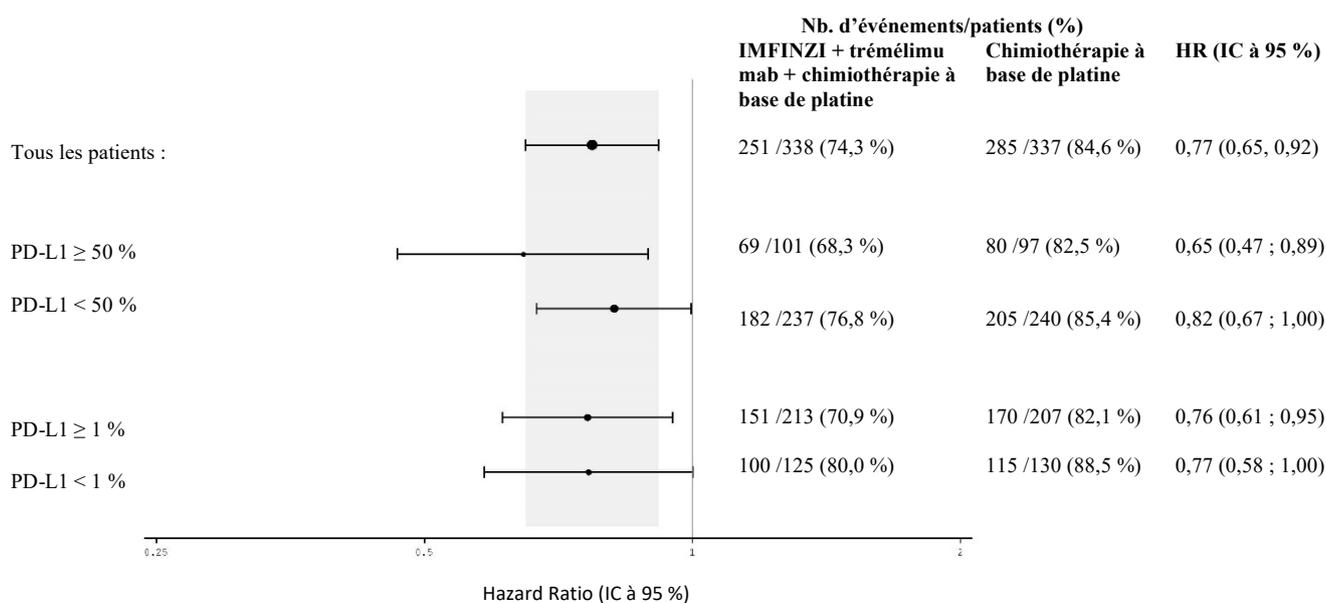
Figure 8. Courbe de Kaplan-Meier de la SSP



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

Figure 9. 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. De plus, des taux plus élevés d'effets indésirables graves et d'arrêt pour cause d'effets indésirables ont été notés chez les patients traités par IMFINZI en association avec le trémélimumab et la chimiothérapie à base de platine (voir rubrique 4.8). 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 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 \geq 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 7. La courbe de Kaplan-Meier pour la SSP est présentée à la figure 11.

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 7. 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 10.

Tableau 7. Résultats d'efficacité de l'étude CASPIAN^a

	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.

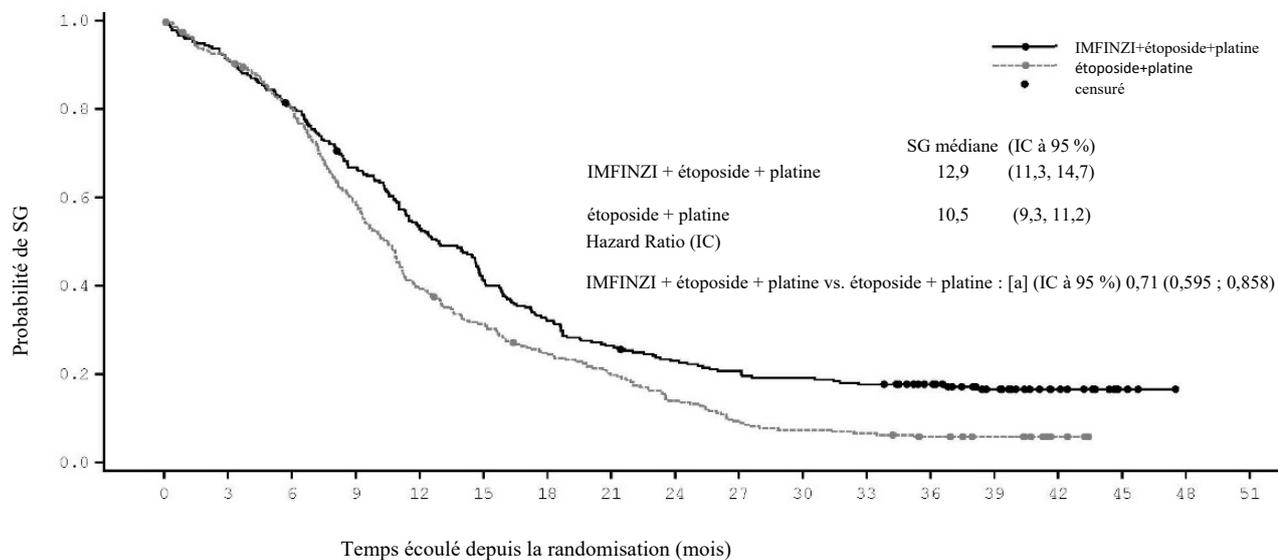
^c L'analyse a été réalisée en utilisant le test du log-rank stratifié, avec ajustement en fonction du traitement à base de platine planifié lors du cycle 1 (carboplatine ou cisplatine), et en utilisant les tests de rank de l'approche d'association.

^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^oand^oDeMets 1983).

^e Réponse objective confirmée.

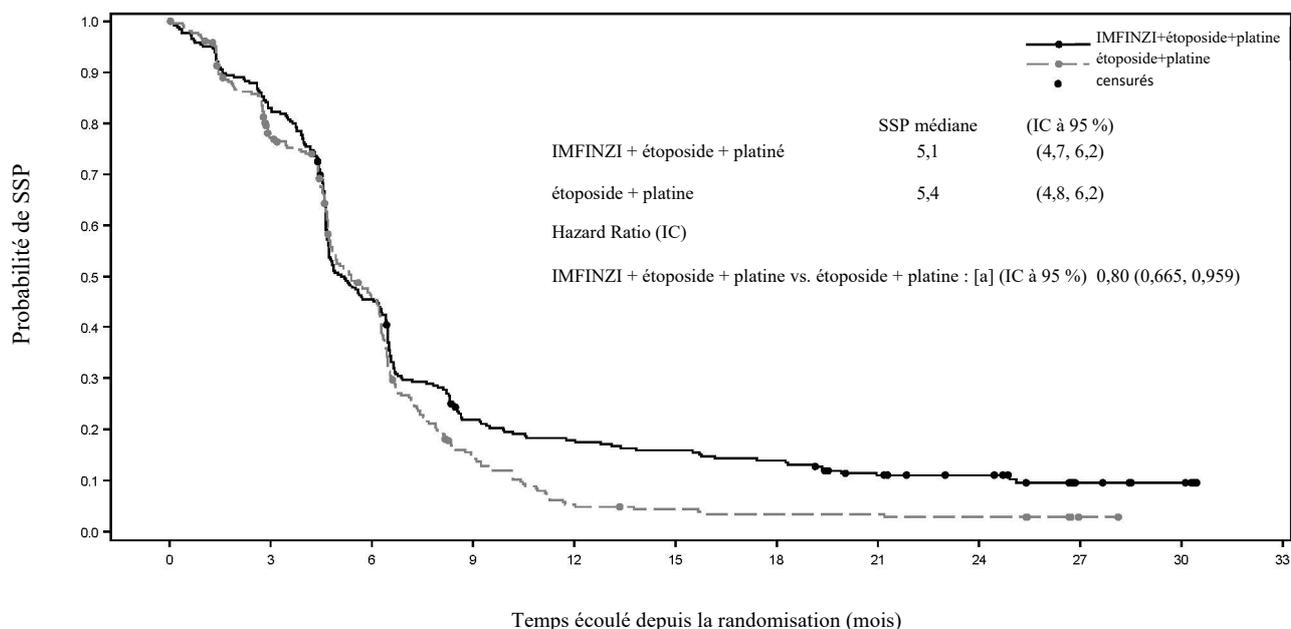
^f Analyse post-hoc.

Figure 10. 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 11. 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 la 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 ($\leq 2,0$ x 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 8 et la Figure 13. 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 8. 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 %) ^b	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^c	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 %)^a	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 12 : Courbe de Kaplan-Meier de la SG, analyse de suivi au data cut-off du 25 février 2022

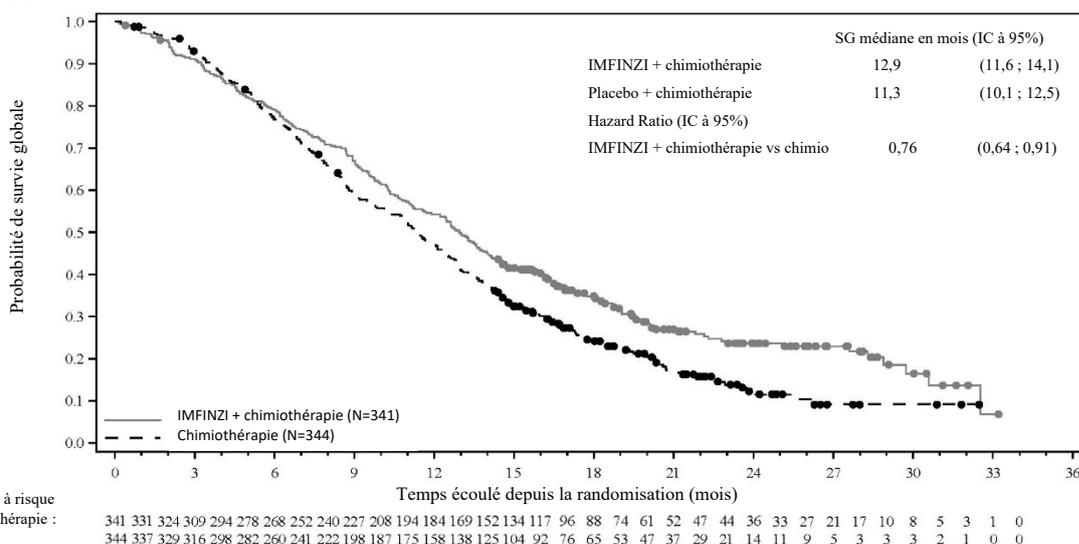
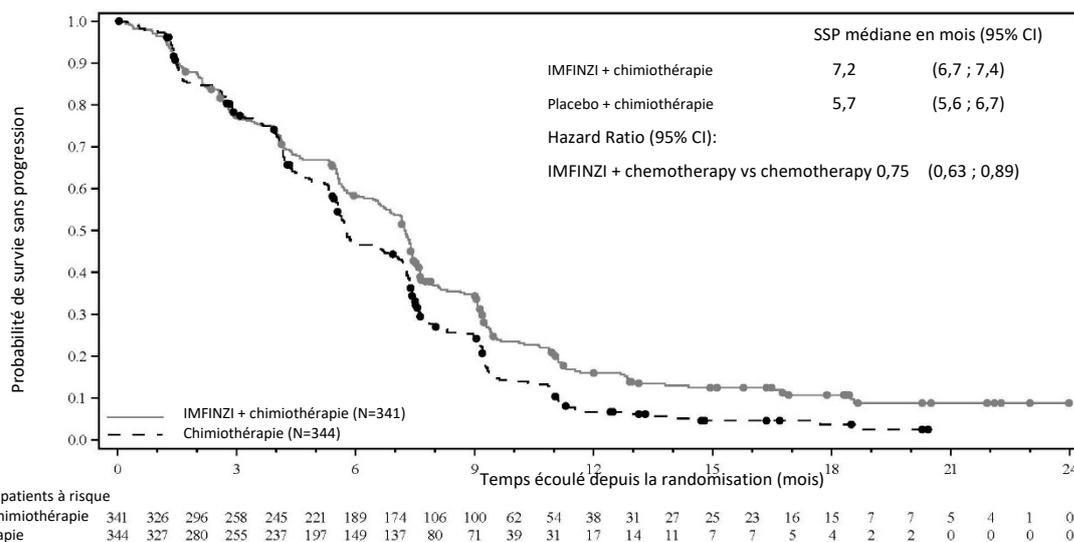


Figure 13 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP, analyse inférentielle (primaire) au data cut-off du 11 août 2021



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 résécable 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 9, la figure 14 et la Figure 15.

Tableau 9. 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)
SSP médiane (mois) (IC 95 %)	3,78 (3,68 ; 5,32)	4,07 (3,75 ; 5,49)	3,65 (3,19 ; 3,75)

	IMFINZI + trémélimumab 300 mg (n = 393)	Sorafénib (n = 389)	IMFINZI (n = 389)
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 14. Courbe de Kaplan-Meier de la SG d'IMFINZI administré en association avec une dose unique de 300 mg de trémélimumab

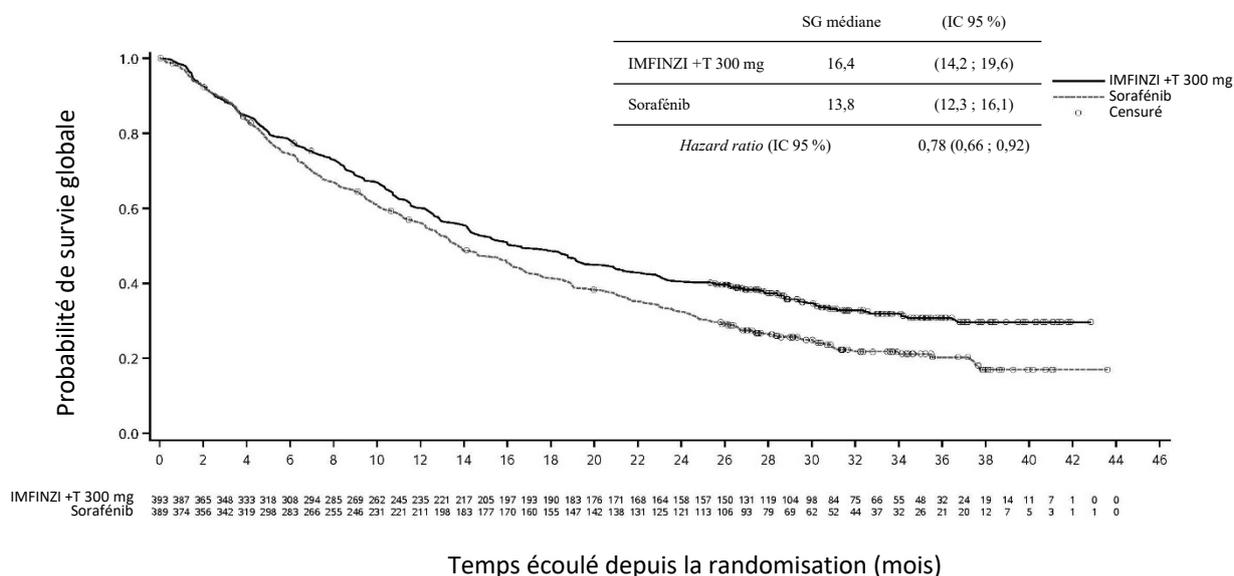
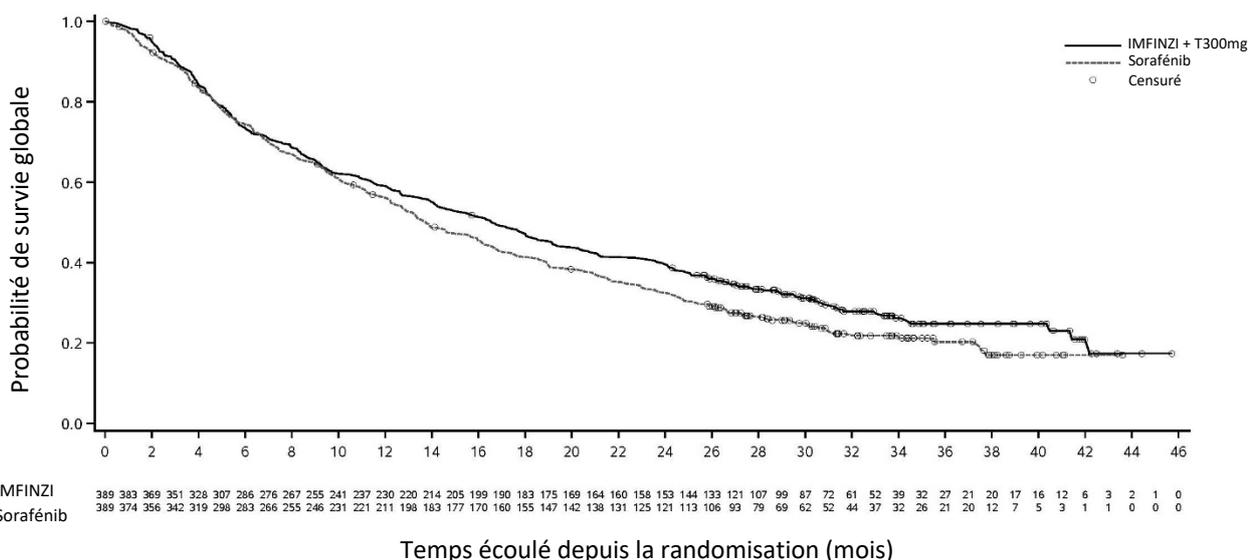


Figure 15. Courbe de Kaplan-Meier de la SG d'IMFINZI administré en monothérapie

	SG médiane	(IC 95%)
IMFINZI	16,6	(14,1-19,1)
Sorafénib	13,8	(12,3-16,1)
<i>Hazard ratio (IC 95%)</i>		0,86 (0,73 ; 1,02)



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, et en association avec le trémélimumab.

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 et en association avec une chimiothérapie, en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de platine et en association avec le trémélimumab. 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 foetale. 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
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 <http://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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
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.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

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.

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).

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.

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, état vertigineux 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, 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, état vertigineux, 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 (uvéite);
- **faible nombre de plaquettes** : les symptômes peuvent inclure des saignements (saignement du nez ou des gencives) et/ou des bleus.

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.

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 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'administration 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, 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
- fièvre

- douleurs articulaires (arthralgie)

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

- infections pulmonaires graves (pneumonie)
- infections fongiques dans la bouche
- infections des tissus mous buccaux et dentaires
- syndrome pseudogrippal
- 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)
- 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
- inflammation du foie pouvant être à l'origine de nausées ou d'une baisse de l'appétit (hépatite)

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

- inflammation de la glande thyroïde (thyroïdite)
- diminution des sécrétions hormonales produites par les glandes surrénales pouvant être à l'origine d'une fatigue
- fibrose du tissu pulmonaire
- formation de bulles ou de cloques sur la peau
- inflammation des intestins (colite)
- inflammation du muscle (myosite)
- inflammation du cœur (myocardite)
- inflammation des reins (néphrite) pouvant diminuer la quantité d'urine
- inflammation du pancréas (pancréatite)
- plaques de peau épaissies, rouges, sèches et squameuses qui démangent (psoriasis)

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

- une situation menant à des taux élevés de sucre dans le sang (diabète sucré de type 1)
- diminution de l'activité de la glande hypophysaire (hypopituitarisme comprenant le diabète insipide) pouvant être à l'origine d'une fatigue, d'une augmentation de la quantité d'urine
- une affection dans laquelle les muscles s'affaiblissent et se fatiguent rapidement (myasthénie grave)
- inflammation de la membrane entourant la moelle épinière et le cerveau (méningite)
- faible nombre de plaquettes causé par une réaction immunitaire (thrombocytopénie immunitaire)
 - 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.
 - inflammation de l'œil (uvéite)
 - inflammation des articulations (arthrite à médiation immunitaire)

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)

Les effets indésirables suivants 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
- nausées, vomissements, constipation, douleur à l'estomac, diarrhée
- bilans de la fonction hépatique anormaux (augmentation de l'aspartate aminotransférase et de l'alanine aminotransférase)
- chute des cheveux
- éruption cutanée, éruption rouge en relief, peau sèche ou démangeaisons ; inflammation de la peau
- fièvre
- baisse de l'appétit
- fatigue ou faiblesse
- toux

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

- faible nombre de globules blancs avec des signes de fièvre
- glande thyroïde hypoactive ; glande thyroïde hyperactive ; inflammation de la glande thyroïde
- manque d'énergie ; sensation générale de malaise ou de maladie
- inflammation des nerfs provoquant un engourdissement, une faiblesse, des picotements ou des douleurs brûlantes dans les bras et les jambes (neuropathie périphérique)
- essoufflement
- infection pulmonaire grave (pneumonie)
- infections dentaire et des tissus mous de la bouche
- gonflement (œdème)
- gonflement des jambes (œdème périphérique)
- inflammation de la bouche ou des lèvres
- douleur musculaire (myalgie)
- inflammation des poumons (pneumopathie)
- caillot de sang dans les poumons (embolie pulmonaire)
- infection des voies respiratoires supérieures
- faible taux de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes (pancytopénie)
- diminution des sécrétions hormonales produites par les glandes surrénales pouvant être à l'origine d'une fatigue
- inflammation du foie pouvant être à l'origine de nausées ou d'une baisse de l'appétit (hépatite)
- tests anormaux de la fonction rénale (augmentation de la créatininémie)
- douleur lorsque vous urinez (dysurie)
- réaction à la perfusion du médicament pouvant être à l'origine d'une fièvre ou d'une rougeur de la peau
- infection fongique dans la bouche
- douleurs articulaires (arthralgie)

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

- syndrome pseudogrippal
- diabète sucré de type 1
- voix enrouée (dysphonie)
- fibrose du tissu pulmonaire
- inflammation de l'intestin (colite)
- sueurs nocturnes
- plaques de peau épaissies, rouges, sèches et squameuses qui démangent (psoriasis)

- inflammation du pancréas (pancréatite)
- formation de cloques sur la peau
- inflammation des articulations (arthrite à médiation immunitaire)

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- inflammation de l'oeil (uvéite)

Les effets indésirables suivants 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 fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- infection des voies respiratoires supérieures
- infection pulmonaire (pneumonie)
- faible taux de globules rouges
- faible taux de globules blancs.
- faible taux de plaquettes
- glande thyroïde hypoactive pouvant être à l'origine d'une fatigue ou d'une prise de poids
- diminution de l'appétit
- toux
- nausées
- diarrhée
- constipation
- vomissements
- bilans anormaux de la fonction hépatique (aspartate aminotransférase augmentée/alanine aminotransférase augmentée)
- perte de cheveux
- éruption cutanée
- démangeaisons
- articulations douloureuses (arthralgie)
- sensation de fatigue ou sensation de malaise
- fièvre

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- syndrome pseudogrippal
- infection fongique dans la bouche
- faible taux de globules blancs avec des signes de fièvre
- faible taux de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes (pancytopénie)
- glande thyroïde hyperactive pouvant causer un rythme cardiaque rapide ou une perte de poids
- 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
- inflammation de la glande thyroïde (thyroïdite)
- inflammation des nerfs provoquant un engourdissement, une faiblesse, des picotements ou une sensation de brûlure des bras et des jambes (neuropathie périphérique)
- inflammation des poumons (pneumopathie inflammatoire)
- voix enrouée (dysphonie)
- inflammation de la bouche ou des lèvres
- tests anormaux de la fonction pancréatique
- douleur à l'estomac
- inflammation des intestins (colite)
- inflammation du pancréas (pancréatite)
- inflammation du foie (hépatite) pouvant être à l'origine de nausées ou d'une baisse de l'appétit
- douleur musculaire (myalgie)

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

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- infections des tissus mous buccaux et dentaires
- faible nombre de plaquettes avec signes de saignements et de bleus excessifs (thrombopénie immunitaire)
- diabète insipide
- diabète sucré de type 1
- inflammation du cerveau (encéphalite)
- inflammation du cœur (myocardite)
- fibrose du tissu pulmonaire
- formation de bulles ou de cloques sur la peau
- sueurs nocturnes
- inflammation de la peau
- inflammation des muscles (myosite)
- inflammation des muscles et des vaisseaux
- inflammation des reins (néphrite) pouvant diminuer la quantité d'urine
- Inflammation de la vessie (cystite). Les signes et symptômes peuvent inclure des mictions fréquentes et/ou douloureuses, des envies pressantes d'uriner, du sang dans les urines, des douleurs ou une pression dans le bas-ventre.
- inflammation de l'œil (uvéite)
- inflammation des articulations (arthrite à médiation immunitaire)

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

- affection dans laquelle les muscles s'affaiblissent et se fatiguent rapidement (myasthénie grave)
- inflammation des nerfs (syndrome de Guillain-Barré)
- inflammation de la membrane entourant la moelle épinière et le cerveau (méningite)
- trou dans l'intestin (perforation intestinale)

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

Très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- glande thyroïde hypoactive pouvant être à l'origine d'une fatigue ou d'une prise de poids
- toux
- diarrhée
- douleur à l'estomac
- bilans anormaux de la fonction hépatique (aspartate aminotransférase augmentée/alanine aminotransférase augmentée)
- éruption cutanée
- irritation
- fièvre
- gonflement des jambes (œdème périphérique)

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- infections des voies respiratoires supérieures
- infection pulmonaire (pneumonie)
- syndrome pseudogrippal
- infections des tissus mous buccaux et dentaires
- glande thyroïde hyperactive pouvant causer un rythme cardiaque rapide ou une perte de poids

- inflammation de la glande thyroïde (thyroïdite)
- diminution des sécrétions hormonales produites par les glandes surrénales pouvant être à l'origine d'une fatigue
- inflammation des poumons (pneumopathie inflammatoire)
- tests anormaux de la fonction pancréatique
- inflammation des intestins (colite)
- inflammation du pancréas (pancréatite)
- inflammation du foie (hépatite)
- inflammation de la peau
- sueurs nocturnes
- douleur musculaire (myalgie)
- tests anormaux de la fonction rénale (créatine sanguine augmentée)
- douleur lorsque vous urinez (dysurie)
- réaction à la perfusion du médicament pouvant être à l'origine d'une fièvre ou d'une rougeur de la peau

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- infection fongique dans la bouche
- diminution de l'activité de la glande hypophysaire ; inflammation de la glande hypophysaire
- affection dans laquelle les muscles s'affaiblissent et se fatiguent rapidement (myasthénie grave)
- inflammation de la membrane entourant la moelle épinière et le cerveau (méningite)
- voix enrouée (dysphonie)
- inflammation du cœur (myocardite)
- fibrose du tissu pulmonaire
- formation de bulles ou de cloques sur la peau
- inflammation des muscles (myosite)
- inflammation des muscles et des vaisseaux
- inflammation des reins (néphrite) pouvant diminuer la quantité d'urine
- inflammation des articulations (arthrite à médiation immunitaire)

Rares (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1000)

- inflammation de l'œil (uvéïte)

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

- faible nombre de plaquettes avec signes de saignements et de bleus excessifs (thrombopénie immunitaire)
- diabète insipide
- diabète sucré de type 1
- inflammation des nerfs (syndrome de Guillain-Barré)
- inflammation du cerveau (encéphalite)
- trou dans l'intestin (perforation intestinale)
- 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.

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, 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
Gärtnavägen
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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

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 hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

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

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

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 <http://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.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES
DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le durvalumab, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Au vu des données disponibles sur l'« uvéite » et l'« arthrite » issues des essais cliniques, de la littérature, des notifications spontanées, et au vu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation causale entre le durvalumab et l'« uvéite » et l'« arthrite » est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que l'information produit des médicaments contenant du durvalumab doit être modifiée en conséquence.

Au vu des données disponibles dans la littérature sur les effets indésirables liés à l'immunité chez les patients atteints d'une maladie auto-immune préexistante traités par des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, et au vu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation causale entre le durvalumab et le risque accru d'effets indésirables liés à l'immunité chez les patients atteints d'une maladie auto-immune préexistante est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que l'information produit des médicaments contenant du durvalumab doit être modifiée en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au durvalumab, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du durvalumab demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.