



# **1<sup>RE</sup> ET SEULE IMMUNOTHÉRAPIE À VISÉE CURATIVE DANS LE CBNPC DE STADE III NON OPÉRABLE <sup>\*(1)</sup>**

**après chimio-radiothérapie chez les patients  
dont la tumeur exprime PD-L1  $\geq$  1 %**



## **Indication thérapeutique :**

\* 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 chimio-radiothérapie à base de platine (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du RCP IMFINZI®).

Agrément aux collectivités et divers services publics et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

Tarif de responsabilité (HT) : Flacon de 2,4 ml : 528,00 € ; Flacon de 10 ml : 2 200,00 €

# IMFINZI® : mécanisme d'action

dans le cadre du Protocole CRT puis IMFINZI®

**IMFINZI®**  
durvalumab  
Solution à diluer pour perfusion 50 mg/mL

Mécanisme d'action

- Classe thérapeutique
- Mécanisme d'action



## Indication thérapeutique :

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 chimio-radiothérapie à base de platine (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du RCP IMFINZI®).

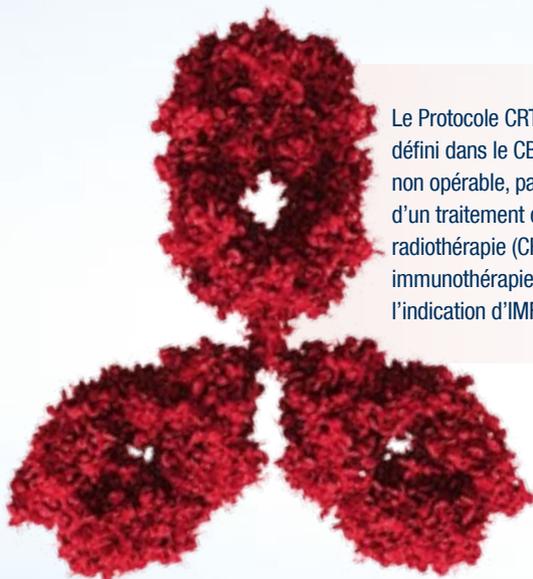
# IMFINZI® : mécanisme d'action

dans le cadre du Protocole CRT puis IMFINZI®

## Classe thérapeutique

IMFINZI® (durvalumab) est un anticorps monoclonal anti PD-L1\* antinéoplasique de type IgG1κ entièrement humain<sup>(2)</sup>.

IMFINZI® n'induit pas de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)<sup>(2)</sup>.



Le Protocole CRT puis IMFINZI® est défini dans le CBNPC de stade III non opérable, par la mise en place d'un traitement de type chimio-radiothérapie (CRT) suivi d'une immunothérapie<sup>(3)</sup> (se reporter à l'indication d'IMFINZI®\*\*).

\* PD-L1 est un inhibiteur de point de contrôle du système immunitaire.

\*\* 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 Propriétés pharmacodynamiques du RCP IMFINZI®).

## Mécanisme d'action d'IMFINZI® post-CRT<sup>(4-8)</sup>

- L'augmentation de l'expression des PD-L1 tumoraux après une radiothérapie a été démontrée dans des essais pré-cliniques et est soupçonnée d'être un facteur de résistance et de rechute post-radiothérapie.
- L'étude de Shin J, *et al.*, datant de 2019, a montré que le taux de PD-L1 a augmenté dans une proportion significative de patients après une chimiothérapie à base de platine.

### Un mécanisme de défense tumoral permettant de reprendre le contrôle du système immunitaire

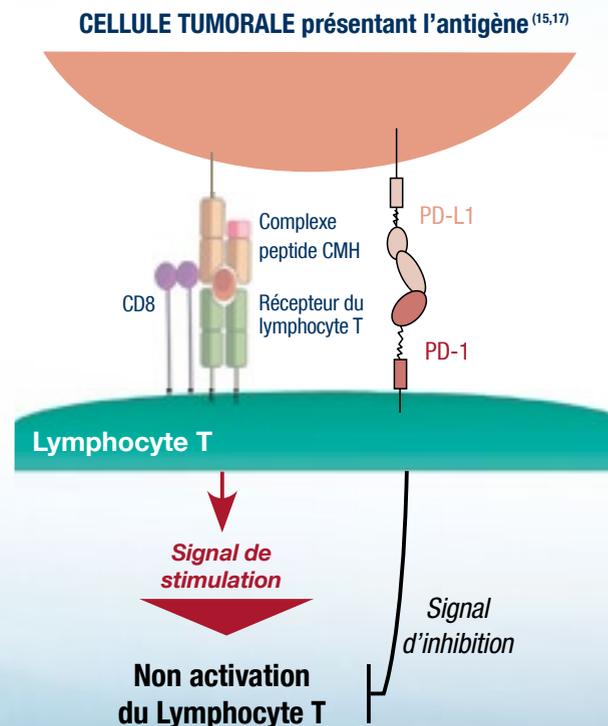
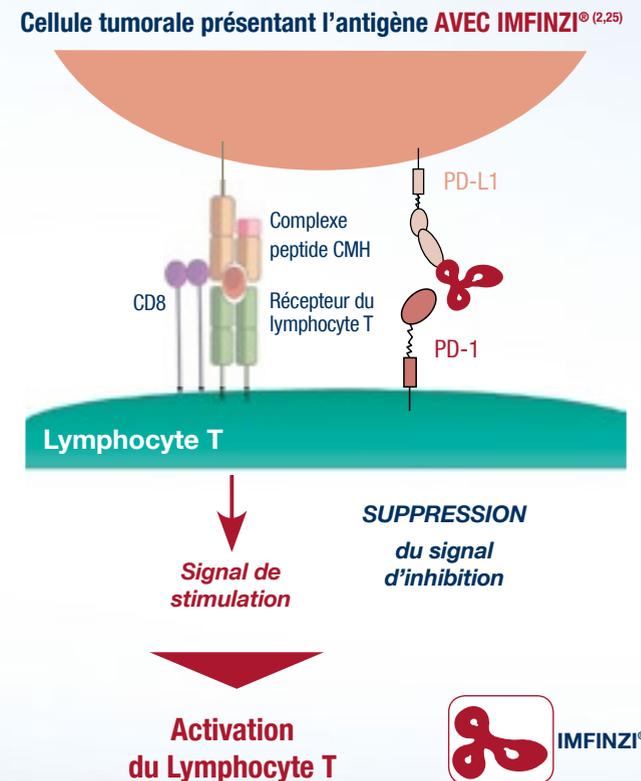
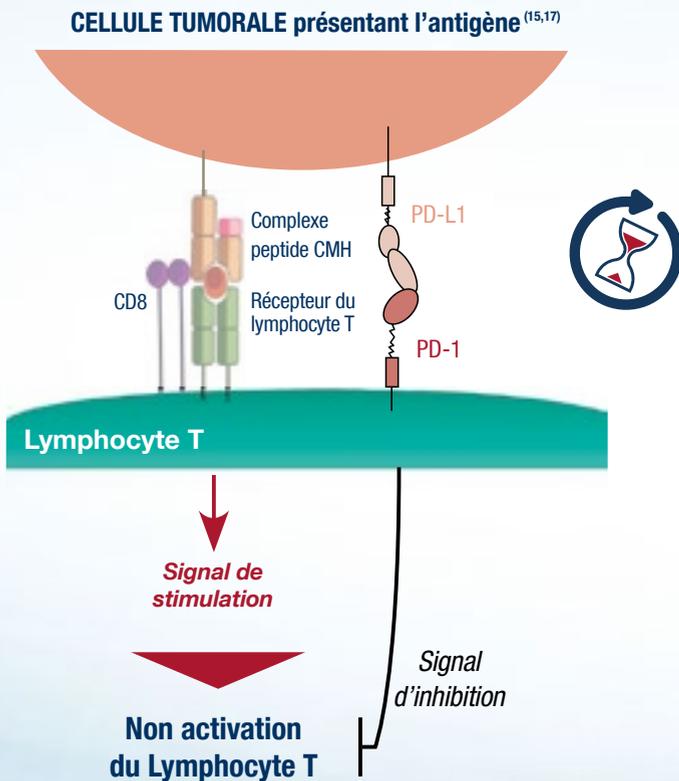


Schéma simplifié

# IMFINZI® : mécanisme d'action

dans le cadre du Protocole CRT puis IMFINZI®

IMFINZI® permet de contrer le mécanisme de défense tumoral post-CRT et de réactiver le système immunitaire, en bloquant l'interaction entre PD-L1 et PD-1 <sup>(2,25)</sup>



- CBNPC de stade III, un pronostic qui reste sombre
- IMFINZI<sup>®</sup>, pour quels patients ?
- Le design de l'étude PACIFIC
- Caractéristiques des patients à l'inclusion (Population ITT)
- Une efficacité démontrée
- La tolérance
- L'étude PACIFIC en 3 points



#### Indication thérapeutique :

IMFINZI<sup>®</sup> 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 chimio-radiothérapie à base de platine (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du RCP IMFINZI<sup>®</sup>).

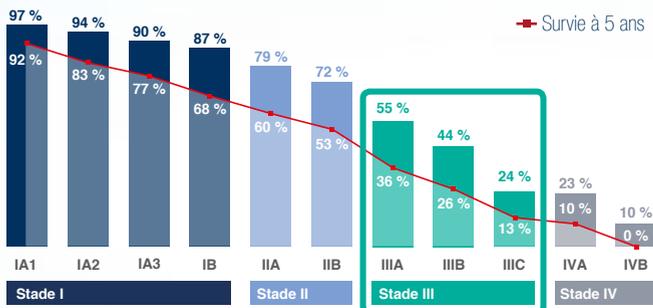
## CBNPC de stade III, un pronostic qui reste sombre

• En 2018, l'incidence du CBNPC de stade III en France peut être estimée à 8 253 cas\* (9-11).

•  **~1 patient sur 4 est diagnostiqué au stade III (A,B,C) : cancer localement avancé, non métastatique** (8,12)

• Jusqu'à présent, **le stade III reste de mauvais pronostic et le stade pendant lequel les chances de survie à 5 ans diminuent fortement** (12,13)

• **Survie à 2 et 5 ans selon le stade TNM 8<sup>e</sup> édition** (13)



• **Au stade III, le staging TNM impacte le choix thérapeutique** (14,15)

Stade	T	N	M
IIIA	4	0	0
IIIA	3	1	0
IIIA	4	1	0
IIIA	1	2	0
IIIA	2	2	0
IIIB	3	2	0
IIIB	4	2	0
IIIB	1	3	0
IIIB	2	3	0
IIIC	3	3	0
IIIC	4	3	0

**Résécable**  
→ **traitement chirurgical si patient opérable**

**Résécable ou non résécable**  
→ **cas à discuter en RCP**

**Non résécable**  
→ **protocole CRT puis IMFINZI® pour les patients éligibles**

## IMFINZI®, pour quels patients ? (2)



**Adultes**



**CBNPC localement avancés (stade III A, B et C\*\*)**



**Non opérables**



**Tumeur exprimant PD-L1 ≥ 1 % des cellules tumorales**



**Sans progression après une chimio-radiothérapie à base de platine (maladie stable, réponse partielle, réponse complète)**



**Initier IMFINZI® 10 mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée maximale de 12 mois (correspondant à 26 injections)**

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 ≥ 1 % des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du RCP IMFINZI®).

Liste I - Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

\*\* Défini selon la 8<sup>e</sup> édition de la classification TNM (2).

\* Près de 46 363 nouveaux cas estimés de cancers du poumon en 2018 (10) dont 89 % de formes non à petites cellules (CBNPC) (11). Le stade III concerne 20 % des patients au diagnostic de CBNPC (9).

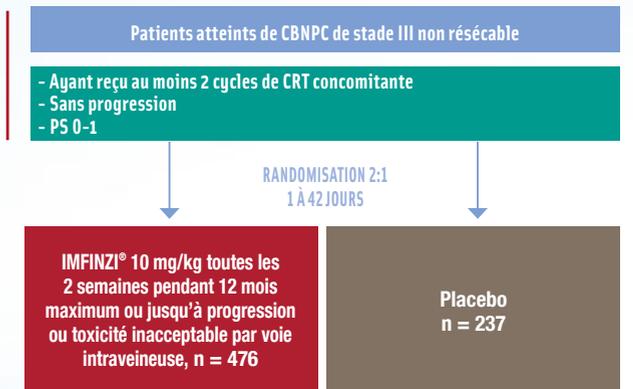
# Étude PACIFIC

## Le design de l'étude PACIFIC<sup>(16)</sup>

PACIFIC : une étude pivot de phase III conçue pour être représentative de la pratique clinique.

### • Méthodologie

Étude de phase III, internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, avec évaluation de la progression par un comité de revue indépendant (BICR), comparant IMFINZI® (durvalumab) au placebo (standard de traitement).



Les patients étaient stratifiés selon :

- l'âge (< 65 ou ≥ 65 ans)
- le sexe
- le statut tabagique (actuel, antérieur vs jamais)

4 patients randomisés (3 du bras IMFINZI® et 1 du bras Placebo) n'ont pas reçu de traitement en raison de la décision du patient (n = 2), d'une neutropénie (n = 1) et de l'aggravation d'une BPCO (n = 1).

### • Co-critères d'évaluation principaux

- Survie globale
- Survie sans progression (RECIST 1.1) validé par un comité de revue indépendant (BICR)

### • Critères d'évaluation secondaires

- Survie globale à 24 mois
- Taux de réponse objective
- Délai avant décès ou métastase à distance
- Survie sans progression à 12 et 18 mois
- Durée de la réponse
- Profil de tolérance
- Qualité de vie
- Pharmacocinétique
- Immunogénicité

### • Critères d'inclusion

- CBNPC de stade III, documenté par histologie ou cytologie, non opérable
- ≥ 2 cycles de CRT concomitante :
  - Chimiothérapie (CT) à base de platine (étoposide, vinblastine, vinorelbine, paclitaxel, docetaxel ou pemetrexed)
  - Radiothérapie (RT) de 54 à 66 Gy, dose moyenne reçue par le parenchyme pulmonaire < 20 Gy et/ou V20 ≤ 35 %
- Sans progression après CRT
- 18 ans ou plus
- Score de Performance (PS) 0 ou 1
- Espérance de vie estimée ≥ 12 semaines
- Dernière dose de RT 1 à 14 jours avant la randomisation (1 à 42 jours après amendement au protocole)

### • Critères d'exclusion

- Exposition antérieure aux anticorps anti-PD-1 ou PD-L1
- Antécédent d'immunothérapie ou de médicament expérimental 4 semaines avant la première dose (6 semaines pour les anticorps monoclonaux)
- Maladie auto-immune active ou dans les 2 dernières années ou antécédents d'immunodéficience primaire
- Maladie non contrôlée ou concomitante ou infections persistantes ou actives
- Toxicité non résolue de grade 2 ou plus
- Pneumopathie de grade 2 ou plus due à une CRT antérieure



CBNPC stade III (A,B)\*



≥ 2 cycles de CRT concomitante



Sans progression après CRT



Score PS 0 ou 1

\* Selon la classification TNM 7<sup>e</sup> édition

# Étude PACIFIC

Lors de l'étude PACIFIC, le statut PD-L1 des patients ne faisait pas partie des critères d'inclusion et de stratification. Conformément au protocole, les critères d'évaluation ont été analysés sur la population ITT (Intention de Traiter) indépendamment du statut PD-L1. Pour cette population, les co-critères d'évaluation principaux ont été atteints.

## Résultats des critères principaux (population ITT) <sup>(2)</sup>

	Bras IMFINZI® (n = 476)	Bras placebo (n = 237)	Hazard ratio [IC 95 %]	p
Survie globale médiane [IC 95 %]	Non atteinte [34,7 ; NA]	28,7 mois [22,9 ; NA]	0,68 [0,53 ; 0,87]	0,00251
Survie sans progression médiane [IC 95 %]	16,8 mois [13,0 ; 18,1]	5,6 mois [4,6 ; 7,8]	0,52 [0,42 ; 0,65]	< 0,0001

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

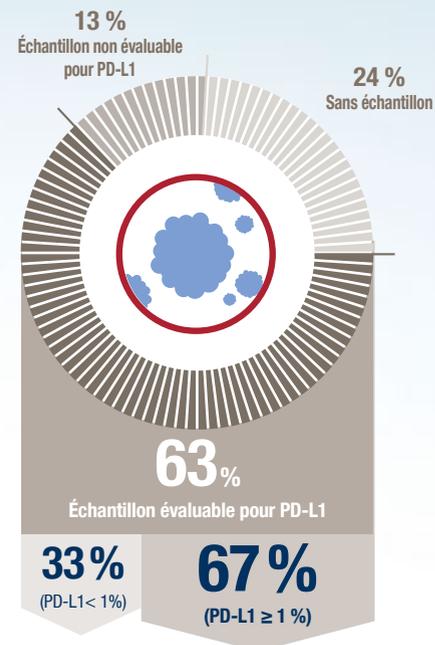
Une analyse exploratoire en sous-groupe était initialement prévue au protocole selon le statut PD-L1 avec un cut-off à 25 % (< 25 % vs ≥ 25 %).

Lors de l'évaluation de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'IMFINZI® par l'Agence Européenne du Médicament, le CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) a demandé une analyse post-hoc afin d'évaluer l'efficacité d'IMFINZI® selon le statut PD-L1 avec un cut-off de 1 %.

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

Dans la population de l'étude PACIFIC (n = 713) le statut PD-L1 n'était pas requis systématiquement mais a été analysé sur 451 patients.

Lorsqu'ils étaient disponibles, des échantillons de tissus tumoraux prélevés avant la CRT ont été testés rétrospectivement pour l'expression de PD-L1.



### Analyse selon le statut PD-L1

Patients dont  
la tumeur exprimait  
PD-L1 < 1 %  
(n = 148)



Patients dont  
la tumeur exprimait  
PD-L1 ≥ 1 %  
(n = 303)

**DONNÉES CLINIQUES PRÉSENTÉES CHEZ  
LES PATIENTS ISSUS DE LA POPULATION  
PD-L1 ≥ 1 %\***

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

## Caractéristiques des patients à l'inclusion (Population ITT) <sup>(16)</sup>

	Bras IMFINZI® (n = 476)	Bras Placebo (n = 237)	Total (n = 713)
<b>Âge - années</b>			
Médiane	64	64	64
Min-Max	31-84	23-90	23-90
<b>Sexe - n (%)</b>			
Homme	334 (70,2)	166 (70,0)	500 (70,1)
Femme	142 (29,8)	71 (30,0)	213 (29,9)
<b>Ethnicité - n (%)<sup>†</sup></b>			
Caucasien	337 (70,8)	157 (66,2)	494 (69,3)
Noir	12 (2,5)	2 (0,8)	14 (2,0)
Asiatique	120 (25,2)	72 (30,4)	192 (26,9)
<b>Stade de la maladie - n (%)</b>			
<b>IIIA</b>	<b>252 (52,9)</b>	<b>125 (52,7)</b>	<b>377 (52,9)</b>
<b>IIIB</b>	<b>212 (44,5)</b>	<b>107 (45,1)</b>	<b>319 (44,7)</b>
Autre <sup>‡</sup>	12 (2,5)	5 (2,1)	17 (2,4)
<b>Score de performance OMS (PS) - n (%)<sup>§</sup></b>			
0	234 (49,2)	114 (48,1)	348 (48,8)
1	240 (50,4)	122 (51,5)	362 (50,8)
<b>Type histologique de la tumeur - n (%)</b>			
<b>Épidermoïde</b>	<b>224 (47,1)</b>	<b>102 (43,0)</b>	<b>326 (45,7)</b>
<b>Non-épidermoïde</b>	<b>252 (52,9)</b>	<b>135 (57,0)</b>	<b>387 (54,3)</b>

	Bras IMFINZI® (n = 476)	Bras Placebo (n = 237)	Total (n = 713)
<b>Tabagisme - n (%)</b>			
Actif	79 (16,6)	38 (16,0)	117 (16,4)
Ancien	354 (74,4)	178 (75,1)	532 (74,6)
Jamais	43 (9,0)	21 (8,9)	64 (9,0)
<b>Radiothérapie antérieure - n (%)<sup>¶</sup></b>			
< 54 Gy	3 (0,6)	0	3 (0,4)
≥ 54 à ≤ 66 Gy	442 (92,9)	217 (91,6)	659 (92,4)
> 66 à ≤ 74 Gy	30 (6,3)	19 (8,0)	49 (6,9)
<b>Chimiothérapie antérieure - n (%)<sup>**</sup></b>			
Thérapie d'induction	123 (25,8)	68 (28,7)	191 (26,8)
Concomitante à la radiothérapie	475 (99,8)	236 (99,6)	711 (99,7)
<b>Meilleure réponse à une chimio- thérapie antérieure - n (%)</b>			
Réponse complète	9 (1,9)	7 (3,0)	16 (2,2)
Réponse partielle	232 (48,7)	111 (46,8)	343 (48,1)
Maladie stable	222 (46,6)	114 (48,1)	336 (47,1)

Pas de différence significative entre les bras ( $p < 0,05$ )

<sup>†</sup> Rapporté par le patient.

<sup>‡</sup> 12 dans le groupe IMFINZI® (4 stades IV, 4 stades IIB, 3 stade IIA et 1 stade IA) et 5 dans le groupe placebo (2 stades IIB, 1 stades IIA et 2 stade IB).

<sup>§</sup> Le score PS va de 0 à 5, 0 correspondant à une absence symptôme et les scores élevés à une dépendance accrue.

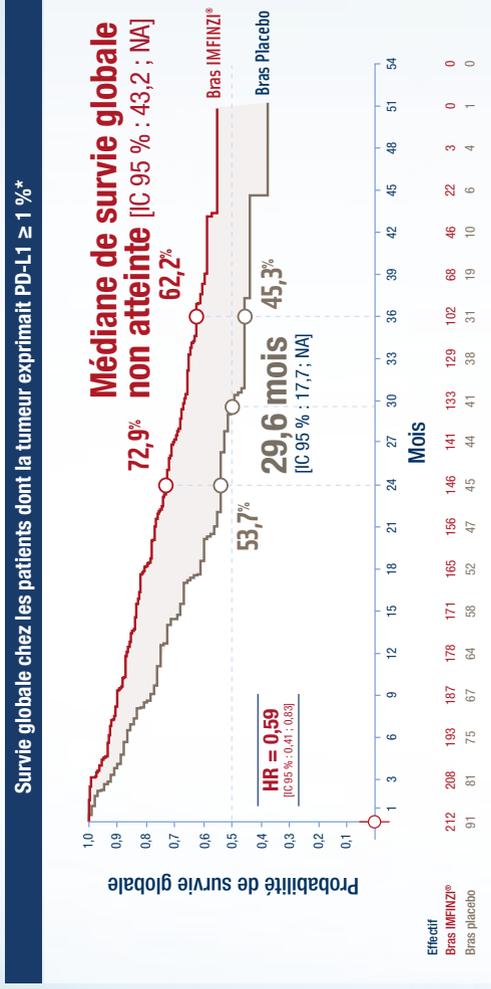
<sup>¶</sup> Le choix de la dose dépendait de l'évaluation de l'investigateur ou du radiothérapeute pour chaque patient, conduisant à des doses différentes des critères d'inclusion. Toutes les radiothérapies étaient administrées de manière concomitante à la chimiothérapie.

<sup>\*\*</sup> Les patients pouvaient avoir reçu une chimiothérapie dans plus d'un contexte.

# Étude PACIFIC

Une efficacité démontrée (16,17)

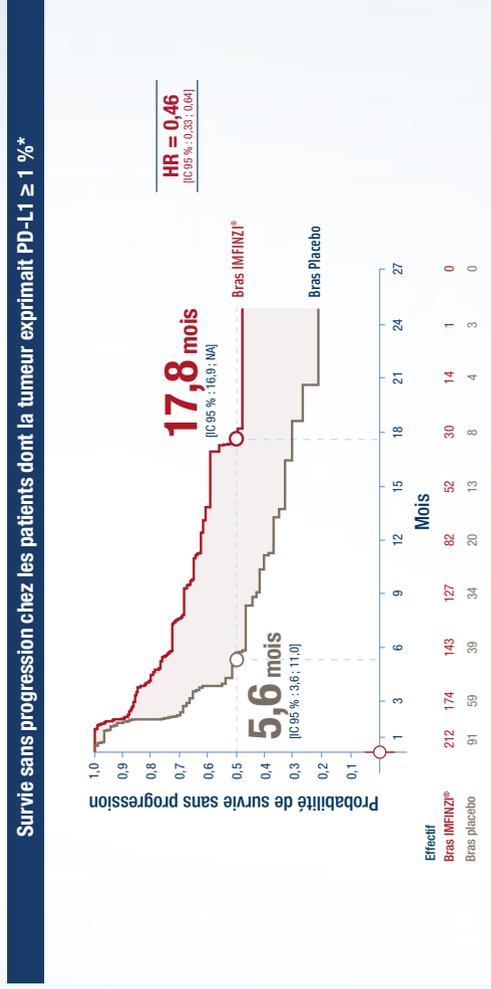
- Plus de 6 patients sur 10 en vie à 3 ans avec IMFINZI®



Nombre d'événements :  
 Bras IMFINZI® : n = 84 / 212  
 Bras placebo : n = 49 / 91  
 Suivi médian = 33,3 mois

\* Analyse post-hoc à la demande de l'EMA.  
 NA : non atteinte.

- Plus d'1 an de gain en médiane de survie sans progression avec IMFINZI® vs placebo



Nombre d'événements :  
 Bras IMFINZI® : n = 84 / 212  
 Bras placebo : n = 59 / 91  
 Suivi médian = 14,5 mois

## La tolérance

Un profil de tolérance conforme à celui attendu pour une immunothérapie <sup>(16)</sup>

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Tolérance dans l'étude PACIFIC - Liste tabulée des effets indésirables (population en ITT) <sup>(16)</sup>

El n (%)	Bras IMFINZI® (n = 475)		Bras Placebo (n = 234)	
	Tout grade*	Grade 3 ou 4	Tout grade*	Grade 3 ou 4
Tout El	460 (96,8)	142 (29,9)	222 (94,9)	61 (26,1)
Toux	168 (35,4)	2 (0,4)	59 (25,2)	1 (0,4)
Pneumopathie ou pneumopathie radique†	161 (33,9)	16 (3,4)	58 (24,8)	6 (2,6)
Fatigue	113 (23,8)	1 (0,2)	48 (20,5)	3 (1,3)
Dyspnée	106 (22,3)	7 (1,5)	56 (23,9)	6 (2,6)
Diarrhée	87 (18,3)	3 (0,6)	44 (18,8)	3 (1,3)
Pyrexie	70 (14,7)	1 (0,2)	21 (9,0)	0
Perte d'appétit	68 (14,3)	1 (0,2)	30 (12,8)	2 (0,9)
Nausées	66 (13,9)	0	31 (13,2)	0
Pneumonie	62 (13,1)	21 (4,4)	18 (7,7)	9 (3,8)
Arthralgie	59 (12,4)	0	26 (11,1)	0
Prurit	58 (12,2)	0	11 (4,7)	0
Éruption cutanée	58 (12,2)	1 (0,2)	17 (7,3)	0
Infection des voies aériennes supérieures	58 (12,2)	1 (0,2)	23 (9,8)	0
Constipation	56 (11,8)	1 (0,2)	20 (8,5)	0
Hypothyroïdisme	55 (11,6)	1 (0,2)	4 (1,7)	0
Céphalées	52 (10,9)	1 (0,2)	21 (9,0)	2 (0,9)
Asthénie	51 (10,7)	3 (0,6)	31 (13,2)	1 (0,4)
Dorsalgie	50 (10,5)	1 (0,2)	27 (11,5)	1 (0,4)
Douleurs musculosquelettiques	39 (8,2)	3 (0,6)	24 (10,3)	1 (0,4)
Anémie	36 (7,6)	14 (2,9)	25 (10,7)	8 (3,4)

\* Sont inclus les El rapportés chez au moins 10 % des patients de l'un des bras. Des El de grade 5 de toutes causes ont été rapportés chez 21 patients (4,4 %) du bras IMFINZI® (4 [0,8 %] pneumopathies, 2 [0,4 %] arrêts cardiaque et 1 cas [0,2 %] pour chacun des événements suivants : pneumonie, pneumonie bactérienne, pneumonie à pneumocoque, sepsis, choc septique, cardiomyopathie, insuffisance cardiopulmonaire, infarctus du myocarde, dissection aortique, dyspnée, emphysème, hémoptysie, détresse respiratoire, insuffisance respiratoire, pneumopathie radique, insuffisance ventriculaire droite, élévation du taux de peptide cérébral natriurétique [BNP] et événement de cause inconnue). Des El de grade 5 de toutes causes ont été rapportés chez 13 patients (5,6 %) du bras

Placebo (3 [1,3 %] cas avec pneumopathie et pneumonie et 1 cas [0,4 %] pour chacun des événements suivants : pneumonie à streptocoque, infection au virus West Nile, arrêt cardiaque, myocardite éosinophile, hémoptysie, occlusion intestinale, pneumopathie radique et événement de cause inconnue). Un patient pouvait avoir rapporté plus d'un El de grade 5.

† La pneumopathie ou la pneumopathie radique a été évaluée par les investigateurs, puis examinée et jugée par le promoteur de l'étude. En outre, le terme pneumopathie regroupait pneumonie interstitielle aiguë, maladie pulmonaire interstitielle, pneumopathie et fibrose pulmonaire.

## Points clés d'IMFINZI® (2,3,16)

**IMFINZI® : 1<sup>RE</sup> ET SEULE IMMUNOTHÉRAPIE  
À VISÉE CURATIVE DANS LE CBNPC DE  
STADE III NON OPÉRABLE \*<sup>(1)</sup>**

**après chimio-radiothérapie chez les  
patients dont la tumeur exprime  
PD-L1  $\geq$  1 %**



- **Plus de 6 patients sur 10 en vie à 3 ans avec IMFINZI®**
- **Plus d'1 an de gain en médiane de survie sans progression avec IMFINZI® vs placebo**
- **Un profil de tolérance conforme à celui attendu pour une immunothérapie**

\* 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 chimio-radiothérapie à base de platine (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du RCP IMFINZI®).

# Initiation d'IMFINZI® et suivi du patient

dans le cadre du Protocole CRT puis IMFINZI®

**IMFINZI®**  
durvalumab  
Solution à diluer pour perfusion 50 mg/mL



## Indication thérapeutique :

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 chimio-radiothérapie à base de platine (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du RCP IMFINZI®).

## Étapes clés

- Schéma thérapeutique
- Éléments à recueillir avant et pendant le traitement

## Éléments à connaître avant l'initiation d'IMFINZI®

- Populations particulières
- Contre-indications
- Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions
- Effets indésirables

## Suivi du patient

- Adaptations posologiques
- Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
- Effet des arrêts de traitement sur le schéma d'administration d'IMFINZI®
- Tolérance générale d'IMFINZI®
- Recommandations d'adaptation de traitement selon les événements indésirables immuno-médiés

# Étapes clés <sup>(2,14,16)</sup>

## Schéma thérapeutique



### • Suivi du patient

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.

Une augmentation ou une réduction de la dose n'est pas recommandée.

La suspension de la dose ou l'arrêt du traitement peut être requis sur la base de la sécurité et la tolérance individuelles.

\* Réunion de concertation pluridisciplinaire

\*\* 1 perfusion de 60 minutes toutes les 2 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée maximale de 12 mois.

# Étapes clés

## Éléments à recueillir avant et pendant le traitement

### • Bilan préthérapeutique <sup>(2)</sup>



**Score PS ECOG**



**Radio du thorax**



**Évaluation tumorale selon les critères RECIST 1.1**



**Fonction respiratoire**  
Saturation en oxygène



**Bilan sanguin**  
Hémoglobine, leucocytes, neutrophiles, plaquettes, ionogramme, glycémie, amylase, lipase



**Fonction thyroïdienne**  
TSH, T4 libre



**Fonction cardiaque**  
• ECG : notamment vérification du QTc, pouls  
• TA et fréquence cardiaque avant et après la perfusion



**Fonction hépatique**  
ASAT, ALAT, bilirubine totale, phosphatases alcalines



**Grossesse pour les femmes en âge de procréer**  
Test urinaire ou sanguin



**Fonction rénale**  
Créatininémie

Une méthode efficace de contraception doit être utilisée pendant toute la durée du traitement et poursuivie pendant au moins 3 mois après la dernière administration.

### • Avant chaque administration <sup>(2)</sup>



**Fonction respiratoire**  
Saturation en oxygène



**Fonction cardiaque**  
TA et fréquence cardiaque avant et après la perfusion



**Fonction rénale**  
Créatininémie



**Bilan sanguin**  
Hémoglobine, leucocytes, neutrophiles, plaquettes, ionogramme, glycémie



**Fonction hépatique**  
ASAT, ALAT, bilirubine totale, phosphatases alcalines



**Grossesse pour les femmes en âge de procréer**  
Test urinaire ou sanguin



**Si besoin Radio du thorax**

Une méthode efficace de contraception doit être utilisée pendant toute la durée du traitement et poursuivie pendant au moins 3 mois après la dernière administration.

### • Chaque mois <sup>(2)</sup>



**Score PS ECOG**



**Bilan sanguin**  
Amylase, lipase, hémogramme, ionogramme, glycémie à jeun, sérologies virales, VIH, VHB, VHC



**Fonction thyroïdienne\***  
TSH, T4 libre

\* Aux cycles 3, 6, 9, 12 et 15.



**Si besoin Fonction cardiaque**  
ECG : notamment vérification du QTc, pouls



**Si besoin Radio du thorax**

### • Tous les 2 mois <sup>(2)</sup>



**Si besoin Radio du thorax**



**Si besoin Fonction cardiaque**  
ECG : notamment vérification du QTc, pouls



**Évaluation tumorale sur scanner thoracique selon les critères RECIST 1.1**

### • Après l'arrêt du traitement <sup>(2)</sup>



**Grossesse pour les femmes en âge de procréer**  
Test urinaire ou sanguin

Une méthode efficace de contraception doit être utilisée pendant toute la durée du traitement et poursuivie pendant au moins 3 mois après la dernière administration.

# Éléments à connaître avant l'initiation d'IMFINZI®

## Populations particulières <sup>(2)</sup>

### • 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. Aucune donnée n'est disponible.

### • Sujet âgé



Aucune adaptation posologique n'est requise chez le sujet âgé ( $\geq 65$  ans) (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du RCP IMFINZI®). Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans ou plus sont limitées.

### • Insuffisance rénale



Aucune adaptation posologique d'IMFINZI® n'est recommandée pour les patients avec une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données concernant les patients avec une insuffisance rénale sévère sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques du RCP IMFINZI®).

### • Insuffisance hépatique



Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère sont limitées. La voie hépatique étant peu impliquée dans l'élimination du durvalumab, aucune adaptation posologique d'IMFINZI® n'est recommandée chez ces patients en raison de l'absence de différence d'exposition attendue (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques du RCP IMFINZI®).

### • Grossesse / Contraception



IMFINZI® ne doit être administré ni pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode de contraception efficace pendant le traitement et pour au moins 3 mois après la dernière dose.

### • Allaitement



Un risque potentiel chez l'enfant allaité ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre ou de temporairement suspendre IMFINZI®, 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 d'IMFINZI® sur la fertilité.

## Contre-indications <sup>(2)</sup>

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir rubrique Liste des excipients du RCP IMFINZI®).

Pour plus d'information sur le bon usage, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit d'IMFINZI®.

## Éléments à connaître avant l'initiation d'IMFINZI®

### Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions <sup>(2)</sup>

L'utilisation de corticoïdes systémiques ou immunosuppresseurs avant de débiter IMFINZI®, à l'exception de dose physiologique de corticostéroïdes systémiques ( $\leq 10$  mg/jour de prednisone ou équivalent), n'est pas recommandée en raison de son interférence possible avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité d'IMFINZI®.

Néanmoins, le traitement par corticoïdes systémiques ou immunosuppresseurs peut être utilisé après avoir débuté IMFINZI® pour traiter les effets indésirables liés à l'immunité (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP IMFINZI®).

Les voies d'élimination principales du durvalumab étant le catabolisme des protéines *via* le système réticulo-endothélial ou par élimination après fixation sur la cible, aucune interaction médicamenteuse métabolique n'est attendue.

Aucune étude pharmacocinétique (PK) d'interaction médicamenteuse formelle n'a été menée avec le durvalumab.

## Suivi du patient

### Adaptations posologiques <sup>(2)</sup>

Se référer au RCP IMFINZI® pour la conduite à tenir spécifique de chaque effet indésirable immuno-médié.

#### • Principes de la prise en charge des effets indésirables immuno-médiés

En ce qui concerne les effets indésirables immuno-médiés suspectés, une évaluation appropriée doit être menée afin de confirmer l'étiologie et d'exclure d'autres étiologies.

L'augmentation de la dose de corticoïdes et/ou l'utilisation additionnelle d'immunosuppresseurs systémiques est à envisager s'il y a aggravation ou absence d'amélioration.

Lorsqu'une amélioration avec un grade  $\leq 1$  est obtenue, une diminution des corticoïdes devra être initiée et continuée pendant au moins 1 mois.

Après suspension, IMFINZI® peut être repris dans les 12 semaines si les effets indésirables se sont améliorés jusqu'à un grade  $\leq 1$  et la dose de corticoïdes a été réduite à  $\leq 10$  mg de prednisone ou équivalent par jour.

IMFINZI® doit être définitivement arrêté pour les effets indésirables immuno-médiés récurrents de grade 3 ou 4 (sévères ou menaçant le pronostic vital).

**Pour une information plus complète sur la prise en charge des effets indésirables immuno-médiés, se reporter aux tableaux des pages 42 à 47.**

## • Principe de la prise en charge des effets indésirables non immuno-médiés



## Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <sup>(2)</sup>

IMFINZI<sup>®</sup> est le plus souvent associé à des effets indésirables immuno-médiés. La plupart d'entre eux, y compris les effets sévères, se sont résolus après l'initiation d'une thérapie médicale appropriée ou de l'arrêt d'IMFINZI<sup>®</sup>.

Ces EI immuno-médiés doivent être traités conformément aux recommandations de la rubrique Posologie et mode d'administration du RCP IMFINZI<sup>®</sup>.

Liste des EI immuno-médiés survenus chez des patients recevant IMFINZI<sup>®</sup> et définis comme nécessitant la mise en place d'un traitement et d'une surveillance adaptée :

### • Pneumopathie immuno-médiée



Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI<sup>®</sup> en monothérapie, (n = 3006 plusieurs types de tumeurs), une pneumopathie immuno-médiée est survenue chez 107 (3,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 23 (0,8 %) patients, de grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients, et de grade 5 chez 6 (0,2 %) patients.

Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes de pneumopathie (immune-médiée, ou radique). Les suspicions de pneumopathie doivent être confirmées par imagerie radiographique pour exclure les autres étiologies infectieuses ou liées à la maladie.

# Suivi du patient

## • Hépatite immuno-médiée



Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hépatite immuno-médiée est survenue chez 36 (1,2 %) patients, y compris de grade 3 chez 19 (0,6 %) patients, de grade 4 chez 1 (< 0,1 %) patients et de grade 5 (fatal) chez 2 (< 0,1 %) patient.

Les patients doivent être surveillés par des tests de la fonction hépatique pour déceler d'éventuelles anomalies avant et périodiquement pendant le traitement par IMFINZI®, et tel qu'indiqué en fonction de l'évaluation clinique.

## • Colite immuno-médiée



Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une colite ou une diarrhée immuno-médiée est survenue chez 52 (1,7 %) patients, y compris de grade 3 chez 9 (0,3 %) patients, et de grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients.

Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes de colite ou de diarrhée.

## • Endocrinopathies immuno-médiées



### - Hypothyroïdie, hyperthyroïdie et thyroïdite

Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI® en monothérapie, une hypothyroïdie immuno-médiée est survenue chez 222 (7,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 4 (0,1 %) patients.

Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI® en monothérapie, une hyperthyroïdie immuno-médiée est survenue chez 43 (1,4 %) patients, et aucun cas de grade 3 ou 4 n'a été observé.

Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI® en monothérapie, une thyroïdite immuno-médiée est survenue chez 11 (0,4 %) patients, y

compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients.

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.



### - Insuffisance surrénalienne

Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI® en monothérapie, une insuffisance surrénalienne immuno-médiée est survenue chez 12 (0,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes cliniques d'insuffisance surrénalienne.



### - Diabète sucré de type 1

Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI® en monothérapie, un diabète sucré de type 1 immuno-médié est survenu chez 1 (< 0,1 %) patient (grade 3). Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes cliniques de diabète sucré de type 1.



### - Hypophysite / hypopituitarisme

Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI® en monothérapie, une hypophysite/ un hypopituitarisme immuno-médié(e) est survenu(e) chez 2 (< 0,1 %) patients, tous deux de grade 3. Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes cliniques d'hypophysite ou d'hypopituitarisme.

## • Néphrite immuno-médiée



Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI® en monothérapie, une néphrite immuno-médiée est survenue chez 9 (0,3 %) patients, y

# Suivi du patient

compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Les patients doivent être surveillés par des tests de la fonction rénale pour détecter d'éventuelles anomalies avant et périodiquement pendant le traitement par IMFINZI®.

## • Réaction cutanée immuno-médiée



Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI® en monothérapie, une éruption cutanée ou une dermatite immuno-médiée (y compris un pemphigoïde) est survenue chez 45 (1,5 %) patients, y compris de grade 3 chez 12 (0,4 %) patients. Des événements de Syndrome de Stevens-Johnson ou de nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs PD-1. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tous signes et symptômes d'éruption cutanée ou de dermatite.

## • Autres effets indésirable immuno-médiés



Compte tenu du mécanisme d'action d'IMFINZI®, d'autres effets indésirables immuno-médiés éventuels peuvent survenir. Les effets indésirables immuno-médiés suivants ont été observés chez des patients traités par IMFINZI® en monothérapie : myasthénie gravis, myocardite, myosite, polymyosite, méningite, encéphalite, syndrome de Guillain-Barré et thrombopénie immunitaire. Des cas de pancréatite ont été rapportés chez des patients ayant reçu IMFINZI® dans le cadre des essais cliniques. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tous signes et symptômes.

## • Réactions liées à la perfusion



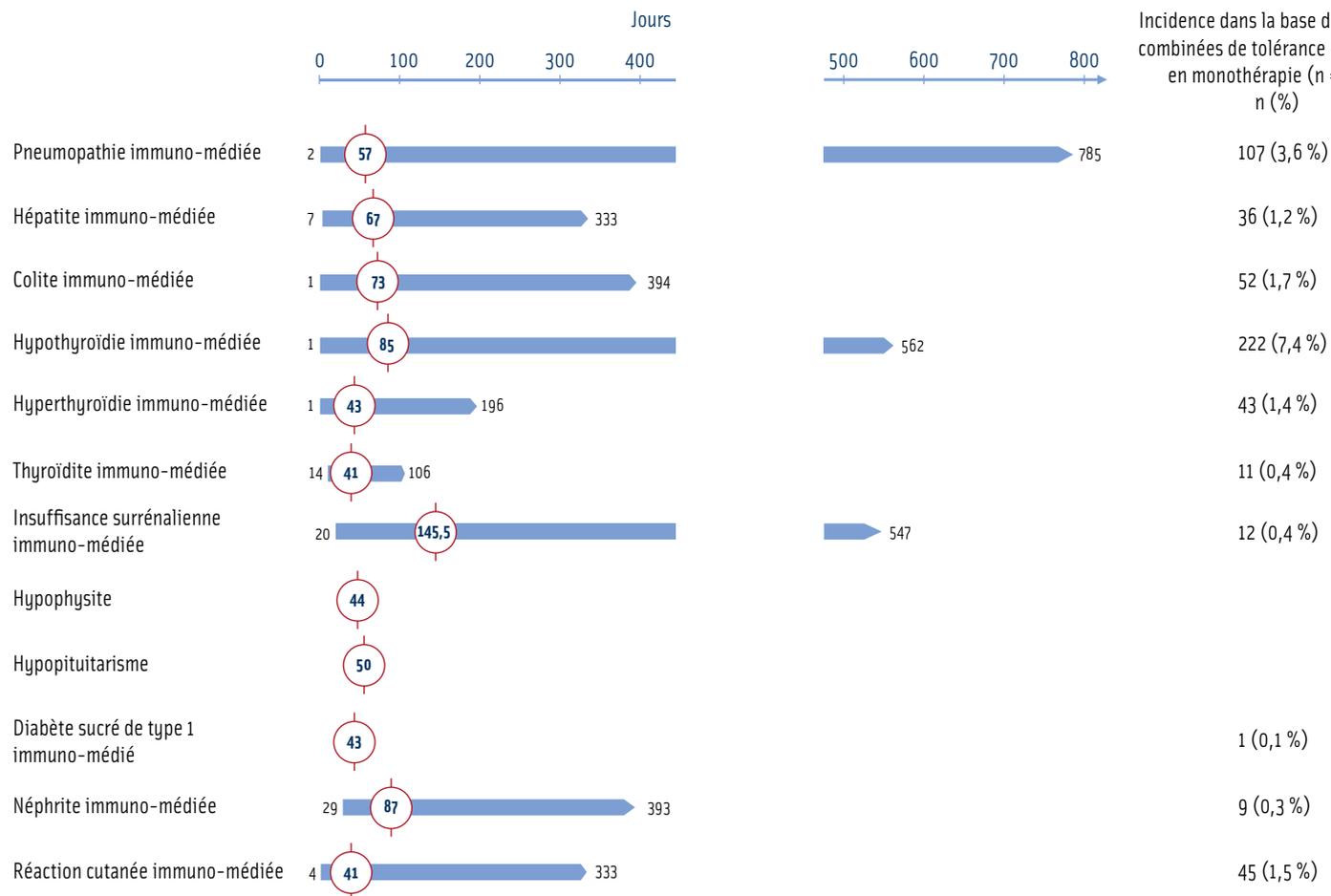
Dans la base de données combinées de tolérance sur IMFINZI® en monothérapie, les réactions liées à la perfusion sont survenues chez 49 (1,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 5 (0,2 %) patients. Aucun événement de grade 4 ou 5 n'est survenu. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tous 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®. Des réactions sévères liées à la perfusion ont été rapportées chez des patients recevant IMFINZI®.

Pour plus d'information sur le bon usage, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit d'IMFINZI®.

## Délai médian de survenue des EI immuno-médiés

(minimum - maximum)<sup>(2)</sup>

Incidence dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI® en monothérapie (n = 3006) n (%)



## Suivi du patient

- ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

### Tolérance générale d'IMFINZI® (2)

- La tolérance d'IMFINZI® en monothérapie repose sur les données poolées obtenues chez 3 006 patients présentant de nombreux types de tumeurs. IMFINZI® a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou de 20 mg/kg toutes les 4 semaines.

#### Effets indésirables chez les patients traités par IMFINZI® en monothérapie

		Tous grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
<b>Infections et infestations</b>			
Infections des voies respiratoires supérieures	Très fréquent	13,5	0,2
Pneumonie <sup>a</sup>	Fréquent	8,9	3,5
Candidose buccale	Fréquent	2,1	0
Infections dentaires et des tissus mous buccaux	Fréquent	1,7	<0,1
Grippe	Fréquent	1,6	<0,1
<b>Affections endocriniennes</b>			
Hypothyroïdie	Très fréquent	10,1	0,2
Hyperthyroïdie	Fréquent	4,6	0
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			
Toux / toux productive	Très fréquent	21,5	0,4
Pneumopathie inflammatoire	Fréquent	3,8	0,9
Dysphonie	Fréquent	3,1	<0,1
<b>Affections gastro-intestinales</b>			
Diarrhées	Très fréquent	16,3	0,6
Douleur abdominale	Très fréquent	12,7	1,8
<b>Affections hépatobiliaires</b>			
Aspartate aminotransférase augmentée ou Alanine aminotransférase augmentée <sup>a</sup>	Fréquent	8,1	2,3

- Les effets indésirables les plus fréquents (>10 %) étaient : toux productive (21,5 %), diarrhées (16,3 %), éruption cutanée (16,0 %), fièvre (13,8 %), infections des voies respiratoires supérieures (13,5 %), douleur abdominale (12,7 %), prurit (10,8 %) et hypothyroïdie (10,1 %).
- L'EI le plus fréquent de grade 3-4 était l'infection des voies respiratoires supérieures (13,5 %), incluant laryngite, nasopharyngite, abcès périamygdalien, pharyngite, rhinite, sinusite, angine, trachéo-bronchite et infection des voies respiratoires supérieures.

		Tous grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>			
Éruption cutanée	Très fréquent	16	0,6
Prurit	Très fréquent	10,8	<0,1
Sueurs nocturnes	Fréquent	1,6	<0,1
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>			
Myalgie	Fréquent	5,9	<0,1
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>			
Créatininémie augmentée	Fréquent	3,5	<0,1
Dysurie	Fréquent	1,3	0
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			
Fièvre	Très fréquent	13,8	0,3
Œdème périphériques	Fréquent	9,7	0,3
<b>Lésions, intoxication et complications liées aux procédures</b>			
Réaction liée à la perfusion	Fréquent	1,6	0,2

Très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100 à < 1/10 ; peu fréquent : ≥ 1/1000 à < 1/100.

<sup>a</sup> y compris d'issue fatale.

**Pour plus d'information sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit d'IMFINZI®.**

# Suivi du patient

## Recommandations d'adaptation de traitement selon les évènements indésirables immuno-médiés <sup>(2)</sup>

Effets indésirables	Intensité		Modification du traitement par IMFINZI®	Traitement par corticoïdes sauf indication contraire
Pneumopathie / pneumopathie interstitielle	Grade 2		Suspendre IMFINZI®*	Débuter par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 ou 4		Interrompre définitivement IMFINZI®	Débuter par 1 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
Hépatite	Grade 2 avec une ALAT ou une ASAT > 3 - 5 x LSN et/ou bilirubine sanguine > 1,5 - 3 x LSN		Suspendre IMFINZI®*	Débuter par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 avec une ALAT ou une ASAT > 5 - ≤ 8 x LSN ou bilirubine totale > 3 - < 5 x LSN		Interrompre définitivement IMFINZI®	
	Grade 3 avec une ASAT ou une ALAT > 8 x LSN ou bilirubine totale > 5 x LSN ALAT ou ASAT concomitante > 3 x LSN et bilirubine totale > 2 x LSN sans autre cause			
Colite ou diarrhée	Grade 2		Suspendre IMFINZI®*	Débuter par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 ou 4		Interrompre définitivement IMFINZI®	
Hyperthyroïdie / thyroïdite	Grade 2-4		Suspendre IMFINZI®* jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable	Traitement symptomatique. Voir rubrique Effets indésirables du RCP IMFINZI®

\*  Après suspension, IMFINZI® peut être repris dans les de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone

12 semaines si les EI se sont améliorés jusqu'à un grade ≤ 1 et la dose ou équivalent par jour (pour une durée maximale de 12 mois soit 26 injections).

# Suivi du patient

## Recommandations d'adaptation de traitement selon les évènements indésirables immuno-médiés <sup>(2)</sup>

Effets indésirables	Intensité		Modification du traitement par IMFINZI®	Traitement par corticoïdes sauf indication contraire
Hypothyroïdie	Grade 2-4		<b>Ne pas modifier</b> le traitement par IMFINZI®	Débuter une hormonothérapie thyroïdienne substitutive comme cliniquement indiqué
Insuffisance surrénalienne ou hypophysite/hypopituitarisme	Grade 2-4		<b>Suspendre IMFINZI®*</b> jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable	Débuter 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
Diabète sucré de type 1	Grade 2-4		<b>Ne pas modifier</b> le traitement par IMFINZI®	Débuter par l'insuline comme cliniquement indiqué
Néphrite	<b>Grade 2</b> avec créatininémie > 1,5-3 x (LSN ou valeur initiale)		<b>Suspendre IMFINZI®*</b>	Débuter par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	<b>Grade 3</b> avec une créatininémie > 3 x la valeur initiale ou > 3-6 x LSN ; <b>Grade 4</b> avec une créatininémie > 6 x LSN		<b>Interrompre définitivement IMFINZI®</b>	
Éruption cutanée ou dermatite (incluant pemphigoïde)	<b>Grade 2 pendant &gt; 1 semaine</b>		<b>Suspendre IMFINZI®*</b>	Débuter par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	<b>Grade 3</b>			
	<b>Grade 4</b>		<b>Interrompre définitivement IMFINZI®</b>	
* Myocardite	<b>Grade 2</b>		<b>Suspendre IMFINZI®***</b>	Débuter par 2 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent par jour (pour une durée maximale de 12 mois soit 26 injections).
	Après suspension, IMFINZI® peut être repris dans les de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone			
	<b>Grade 3 ou 4, ou tout grade avec une biopsie positive</b>		<b>Interrompre définitivement IMFINZI®</b>	

Intensité des effets indésirables définie selon les critères communs de terminologie pour les évènements indésirables, version 5.0.

Pour plus d'information sur le bon usage, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit d'IMFINZI®.

# Suivi du patient

## Recommandations d'adaptation de traitement selon les évènements indésirables immuno-médiés<sup>(2)</sup>

Effets indésirables	Intensité		Modification du traitement par IMFINZI®	Traitement par corticoïdes sauf indication contraire
Myosite/ Polymyosite	Grade 2 ou 3		Suspendre IMFINZI®*	Débuter par 1 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 4		Interrompre définitivement IMFINZI®***	
Réactions liées à la perfusion	Grade 1 ou 2		Interrompre 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		Interrompre définitivement IMFINZI®	
Infection	Grade 3 ou 4		Suspendre IMFINZI®* jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable	
Autres effets indésirables immuno-médiés	Grade 3		Suspendre IMFINZI®*	Envisager une dose initiale de 1 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction de la posologie
	Grade 4		Interrompre définitivement IMFINZI®*	

\*  Après suspension, IMFINZI® peut être repris dans les 12 semaines si les EI se sont améliorés jusqu'à un grade ≤ 1 et la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone

12 semaines si les EI se sont améliorés jusqu'à un grade ≤ 1 et la dose ou équivalent par jour (pour une durée maximale de 12 mois soit 26 injections).

\*\*En l'absence d'amélioration dans les 3 à 5 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, après laquelle IMFINZI® peut être repris sur la base du jugement clinique.  
\*\*\* Interrompre 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. \* Pour la myasthénie

gravis, s'il y a des signes de faiblesse musculaire ou d'insuffisance respiratoire, IMFINZI® doit être définitivement interrompu.

Pour plus d'information sur le bon usage, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit d'IMFINZI®.

- Forme pharmaceutique et conditionnement
- Conservation
- Préparation
- Perfusion
- Réactions liées à la perfusion
- Surdosage



#### Indication thérapeutique:

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 chimio-radiothérapie à base de platine (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du RCP IMFINZI®).

# Administration d'IMFINZI®

## Forme pharmaceutique et conditionnement <sup>(2)</sup>

IMFINZI® se présente sous la forme d'une solution à diluer pour perfusion de 50 mg/mL (concentré stérile).

### • Dosages disponibles

IMFINZI® est disponible en flacons :

- de 2,4 mL contenant 120 mg de durvalumab
- de 10 mL contenant 500 mg de durvalumab

2,4 mL



120 mg  
de durvalumab

10 mL



500 mg  
de durvalumab



# Administration d'IMFINZI®

## Conservation <sup>(2)</sup>

### Avant ouverture du flacon

 Température	2 - 8° C Ne pas congeler
 Durée	3 ans
 Autres conditions	Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière

### Après la première ouverture / dilution

 Température	2 - 8° C	Ambiante < 25° C
 Durée	24 heures	12 heures
 Autres conditions	Ne pas secouer	

## Préparation <sup>(2)</sup>

### • Calcul de la dose

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


$$\text{Poids du patient (Kg)} \times 0,2 = \text{Volume d'IMFINZI® (mL)}$$

### • Matériel pour la préparation

Ligne de perfusion :



- Filtre en ligne (polyethersulfone)
- Pores de 0,2- 0,22 micron
- Stérile
- À faible fixation protéinique

**Ne pas administrer simultanément d'autres médicaments par la même ligne de perfusion.**

# Administration d'IMFINZI®

## • Avant la préparation

IMFINZI® se présente en flacon à usage unique et **ne contient aucun conservateur**, la dilution doit être réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.



**Inspecter visuellement le médicament** avant administration afin de détecter toute présence éventuelle de particules, un changement de coloration ou de l'aspect physique.

IMFINZI® est une solution claire à opalescente, incolore à jaune pâle. **Si ce n'est pas le cas, ne pas utiliser le produit et remonter cette réclamation à :**  
**reclamations.pharmacovigilance@astrazeneca.com**  
**ou par téléphone au 01.41.29.40.00.**



**Ne pas secouer** le flacon.

## • Préparation en 3 étapes

# 1



**Prélever le volume requis** du(des) flacon(s) d'IMFINZI®.

# 2



**Transférer-le dans une poche intraveineuse** contenant :  
- une solution de chlorure de sodium à 0,9 %  
ou  
- une solution de glucose à 5 %.

# 3



**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.**

Jeter toute quantité de solution inutilisée restante dans le flacon conformément à la réglementation en vigueur

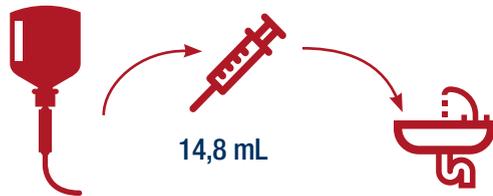
# Administration d'IMFINZI®

## Exemple d'un patient de 74 kg

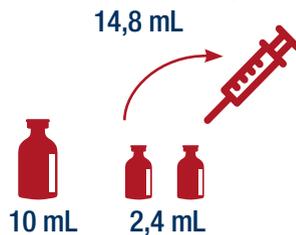
Un patient de 74 kg a besoin d'une dose de 14,8 mL d'IMFINZI® à 50 mg/mL :

$$74 \text{ (kg)} \times 0,2 = 14,8 \text{ (mL)}$$

**Retirer** 14,8 mL de la solution de la poche de perfusion de 100 mL et les éliminer



**Prélever** 14,8 mL de solution à diluer IMFINZI® 50 mg/mL (1 flacon de 10 mL + 2 flacons de 2,4 mL)



**Transférer** les 14,8 mL dans la poche de perfusion



La concentration obtenue est de :  
 $740 \text{ (mg)} / 100 \text{ (mL)} = 7,4 \text{ mg/mL}$ , bien comprise entre 1 et 15 mg/mL.

## Perfusion <sup>(2)</sup>

IMFINZI® est destiné à une utilisation intraveineuse.

Il doit être administré sous forme de solution pour perfusion intraveineuse pendant une durée d'1 heure.



**Perfusion IV**



**Durée d'1 heure**

## Réactions liées à la perfusion <sup>(2)</sup>

Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes de réactions liées à la perfusion.

Des réactions sévères liées à la perfusion ont été rapportées chez des patients recevant IMFINZI®.

Pour la gestion des réactions liées à la perfusion, se référer au tableau de la page 30.

## Surdosage <sup>(2)</sup>

Dans le cas d'un surdosage, surveiller étroitement tous signes ou symptômes d'EI et mettre en place immédiatement un traitement symptomatique adapté.

Pour plus d'information sur le bon usage, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit d'IMFINZI®.

# Références & Acronymes

1. HAS. Avis de la Commission de la transparence IMFINZI®. 6 février 2019.
2. Résumé des Caractéristiques du Produit IMFINZI®.
3. Antonia SJ, *et al.* Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018;379(24):2342-2350. Étude versée à l'AMM (étude Pacific) et versée au dossier de Transparence.
4. Lazzari C, *et al.* Combination of immunotherapy with chemotherapy and radiotherapy in lung cancer: is this the beginning of the end for cancer? *Ther Adv Med Oncol.* 2018 ; 10: 1–12.
5. Dovedi SJ, *et al.* Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res.* 2014; 74(19): 5458-68.
6. Dovedi SJ, *et al.* Fractionated Radiation Therapy Stimulates Antitumor Immunity Mediated by Both Resident and Infiltrating Polyclonal T-cell Populations when Combined with PD-1 Blockade. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(18): 5514-5526.
7. Shin J, *et al.* Effect of Platinum-Based Chemotherapy on PD-L1 Expression on Tumor Cells in Non-small Cell Lung Cancer. *Cancer Res Treat.* 2019; 51(3) :1086-1097.
8. Stewart R, *et al.* Identification and Characterization of MEDI4736, an Antagonistic Anti-PD-L1 Monoclonal Antibody. *Cancer Immunol Res.* 2015; 3(9): 1052-62.
9. INCa. Recommandations professionnelles. Cancer du poumon. Prise en charge thérapeutique du cancer du poumon non à petites cellules. Septembre 2010.
10. INCa. Le cancer du poumon. 2019. Disponible sur : <https://www.ecancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon> (consulté en septembre 2019)
11. Goldstraw P, *et al.* The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11(1):39-51
12. Fournel P, *et al.* Quelle est la meilleure séquence thérapeutique pour les CBNPC non-opérables ? *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* 2017;9(3):190-201.
13. Chassagnon G, *et al.* Nouvelle classification TNM des cancers du poumon non à petites cellules. *Rev Pneumol Clin* 2017;73(1):34-39.
14. Couraud S., Westeel V., Ranchon F., Toffart A.-C., Souquet P.-J. et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur le cancer bronchique non à petites-cellules : actualisation 2019. ARISTOT 2019. Téléchargeable sur <http://oncologik.fr/referentiels/aura/referentiel-aura-2019-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules>
15. Walker CM, *et al.* Mediastinal lymph node staging: from noninvasive to surgical. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199(1): W54-64.
16. Antonia SJ, *et al.* Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377(20):1919-1929. Étude versée à l'AMM (étude Pacific) et versée au dossier de Transparence.
17. Paz-Ares L, *et al.* Outcomes with durvalumab by tumour PD-L1 expression in unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in the PACIFIC trial. *Ann Oncol.* 2020;31(6):798-806.

ALAT : ALanine AminoTransférase.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

ASAT : ASpartate AminoTransférase.

BPCO : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive.

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules.

CRT : Chimio-radiothérapie.

CRTc : Chimio-radiothérapie concomitante.

EI : Effet Indésirable.

EMA : *European Medicines Agency.*

ITT : Intention de Traiter.

LSN : Limite Supérieure de la Normale.

PD-L1 : *Programmed Death Ligand 1.*

PS : Score de Performance.

RT : Radiothérapie.

VHB : Virus de l'Hépatite B.

VHC : Virus de l'Hépatite C.

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine.

## Mentions légales

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclareront tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

**IMFINZI, 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion COMPOSITION** 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. Excipients : Histidine Chlorhydrate d'histidine monohydraté Tréhalose dihydraté Polysorbate 80 Eau pour préparations injectables **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. **INFORMATIONS CLINIQUES INDICATIONS THERAPEUTIQUES** 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 Propriétés pharmacodynamiques). 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). **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 Propriétés pharmacodynamiques). Posologie La dose recommandée d'IMFINZI en monothérapie et en association avec une chimiothérapie 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**

Indication	Dose recommandée d'IMFINZI	Durée du traitement
CBNPC localement avancé	10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 1 500 mg toutes les 4 semaines <sup>a</sup>	Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée maximale de 12 mois <sup>b</sup>
CBPC-SE	1 500 mg <sup>c</sup> en association avec une chimiothérapie <sup>d,e</sup> 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

<sup>a</sup> Chez les patients pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids, équivalant 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.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> Chez les patients pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids, équivalant à 20 mg/kg d'IMFINZI en association avec une chimiothérapie toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles, suivis de 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg.

<sup>d</sup> Administrer IMFINZI avant la chimiothérapie, le même jour.

<sup>e</sup> Lorsqu'IMFINZI est administré en association avec une chimiothérapie, se reporter aux résumés des caractéristiques du produit relatifs à l'étoposide et au carboplatine ou le cisplatine, pour connaître la posologie appropriée.

Une augmentation ou une réduction de la dose n'est pas recommandée. La suspension de la dose ou l'arrêt du traitement peut être requis sur la base de la sécurité et la tolérance individuelles. Les recommandations relatives au traitement des effets indésirables immuno-médiés sont décrites dans le tableau 2 (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Tableau 2. Modifications recommandées pour le traitement par IMFINZI et recommandations relatives au traitement**

Effets indésirables	Intensité <sup>a</sup>	Modification du traitement par IMFINZI	Traitement par corticoïdes sauf indication contraire
Pneumopathie immuno-médiée / 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	Interrompre définitivement	1 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
Hépatite immuno-médiée	Grade 2 avec une ALAT ou une ASAT > 3-5 x LSN et/ou une 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
	Grade 3 avec une ASAT ou une ALAT > 5-≤8 x LSN ou une bilirubine totale > 3- ≤ 5 x LSN		
	Grade 3 avec une ASAT ou une ALAT > 8 x LSN ou une bilirubine totale > 5 x LSN	Interrompre définitivement	
Colite ou diarrhée immuno-médiée	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	Interrompre définitivement	
Hyperthyroïdie immuno-médiée, thyroïdite	Grade 2-4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable	Traitement symptomatique, voir rubrique 4.8

Effets indésirables	Intensité <sup>a</sup>	Modification du traitement par IMFINZI	Traitement par corticoïdes sauf indication contraire
Hypothyroïdie immuno-médiée	Grade 2-4	Pas de changements	Débuter une hormonothérapie thyroïdienne substitutive comme cliniquement indiqué
Insuffisance surrénalienne immuno-médiée 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
Diabète sucré de type 1 immuno-médié	Grade 2-4	Pas de changements	Débuter le traitement par l'insuline comme cliniquement indiqué
Néphrite immuno-médiée	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	Interrompre définitivement	
Éruption cutanée ou dermatite immuno-médiée (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	Interrompre définitivement	
Myocardite immuno-médiée	Grade 2	Suspendre le traitement <sup>b</sup>	Débuter le traitement par 2 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 ou 4, ou tout grade avec une biopsie positive	Interrompre définitivement	

Effets indésirables	Intensité <sup>a</sup>	Modification du traitement par IMFINZI	Traitement par corticoïdes sauf indication contraire
Myosite / Polymyosite immuno-médiée	Grade 2 ou 3	Suspendre le traitement <sup>c</sup>	Débuter le traitement par 1 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 4	Interrompre définitivement	
Réactions liées à la perfusion	Grade 1 ou 2	Interrompre 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	Interrompre définitivement	
Infection	Grade 3 ou 4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable	
Autres effets indésirables immuno-médiés	Grade 3	Suspendre le traitement	Envisager une dose initiale de 1 mg/kg/jour à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction de la posologie
	Grade 4	Interrompre définitivement <sup>d</sup>	

<sup>a</sup> Critères communs de terminologie pour les événements indésirables, version 4.03. ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; LSN : limite supérieure de la normale.

<sup>b</sup> En l'absence d'amélioration dans les 3 à 5 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, après laquelle IMFINZI peut être repris sur la base du jugement clinique.

<sup>c</sup> Interrompre 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.

<sup>d</sup> Pour la myasthénie gravis, s'il y a des signes de faiblesse musculaire ou d'insuffisance respiratoire, IMFINZI doit être définitivement interrompu.

En ce qui concerne les effets indésirables immuno-médiés suspectés, une évaluation appropriée doit être menée afin de confirmer l'étiologie et d'exclure d'autres étiologies. L'augmentation de la dose de corticoïdes et/ou l'utilisation additionnelle d'immunosuppresseurs systémiques est à envisager 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 peut 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 doit être définitivement arrêté pour les effets indésirables immuno-médiés récurrents de grade 3 ou 4 (sévéres ou menaçant le pronostic vital). Pour les effets indésirables non immuno-médiés, il faudra envisager de suspendre le traitement par IMFINZI pour les effets indésirables de grade 2 et 3 jusqu'à un retour à un grade ≤ 1 ou retour à la situation initiale. IMFINZI doit être arrêté pour les effets indésirables de grade 4 (à l'exception des anomalies de laboratoires de grade 4, pour lesquelles la décision d'arrêter le traitement doit être basé sur les signes / symptômes cliniques associés et le jugement clinique). *Populations particulières 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. Aucune donnée n'est disponible. *Sujet âgé* Aucune adaptation posologique n'est requise chez le sujet âgé (≥ 65 ans) (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques). Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans ou plus sont limitées. *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 Propriétés pharmacocinétiques). **Insuffisance hépatique** Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère sont limitées. La voie hépatique étant peu impliquée dans l'élimination du durvalumab, aucune adaptation posologique d'IMFINZI n'est recommandée chez ces patients en raison de l'absence de différence d'exposition attendue (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques). **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 Précautions particulières d'élimination et manipulation). Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique Précautions particulières d'élimination et manipulation. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition. **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI** **Tracabilité** Afin d'améliorer la tracabilité des médicaments biologiques, le nom de marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés. **Pneumopathie immuno-médiée** Une pneumopathie immuno-médiée ou pneumopathie interstitielle diffuse, définie comme nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques et sans autre étiologie évidente, est survenue chez des patients recevant IMFINZI. Une pneumopathie radique est fréquemment observée chez les patients recevant une radiothérapie des poumons et la présentation clinique de la pneumopathie immuno-médiée 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 (immuno-médiée 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 %) (voir rubrique Effets indésirables). Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes de pneumopathie (immuno-médiée 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 Posologie et mode d'administration. **Hépatite immuno-médiée** Des cas d'hépatite immuno-médiée, définie comme nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques et sans autre étiologie évidente, ont été décrits chez des patients recevant IMFINZI (voir rubrique Effets indésirables). Les patients doivent être surveillés par des tests de la fonction hépatique pour déceler d'éventuelles anomalies, avant et périodiquement pendant le traitement par IMFINZI, et tel qu'indiqué en fonction de l'évaluation clinique. L'hépatite immuno-médiée doit être traitée conformément aux recommandations de la rubrique Posologie et mode d'administration. **Colite immuno-médiée** Des cas de colite ou de diarrhée immuno-médiée, définie comme nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques et sans autre étiologie évidente, ont été décrits chez des patients recevant IMFINZI (voir rubrique Effets indésirables). Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes de colite ou de diarrhée et traités conformément aux recommandations de la rubrique Posologie et mode d'administration. **Endocrinopathies immuno-médiées** **Hypothyroïdie, hyperthyroïdie et thyroïdite immuno-médiées** Des cas de dysthyroïdies immuno-médiées (hypothyroïdie, hyperthyroïdie et thyroïdite) sont survenus chez des patients recevant IMFINZI, et une hypothyroïdie peut suivre une hyperthyroïdie (voir rubrique Effets indésirables). 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 immuno-médiées (hyperthyroïdie, hypothyroïdie et thyroïdite) doivent être traitées conformément aux recommandations de la rubrique Posologie et mode d'administration. **Insuffisance surrénalienne immuno-médiée** Des cas d'insuffisance surrénalienne immuno-médiée ont été décrits chez des patients recevant IMFINZI (voir rubrique Effets indésirables). 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 Posologie et mode d'administration. **Diabète sucré de type 1 immuno-médiée** Des cas de diabète sucré de type 1 immuno-médié ont été décrits chez des patients recevant IMFINZI (voir rubrique Effets indésirables). 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 Posologie et mode d'administration. **Hypophysite / hypopituitarisme immuno-médié(e)** Des cas d'hypophysite ou d'hypopituitarisme immuno-médié ont été décrits chez des patients recevant IMFINZI (voir rubrique Effets indésirables). 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 Posologie et mode d'administration. **Néphrite immuno-médiée** Des cas de néphrite immuno-médiée, définie comme nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques et sans autre étiologie évidente, ont été décrits chez les patients recevant IMFINZI (voir rubrique Effets indésirables). 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 et traités conformément aux recommandations de la rubrique Posologie et mode d'administration. **Éruption cutanée immuno-médiée** Des cas d'éruptions cutanées ou de dermatites immuno-médiées (incluant des pemphigoides), définies comme nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques et sans autre étiologie évidente, ont été décrits chez des patients recevant IMFINZI (voir rubrique Effets indésirables). 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 Posologie et mode d'administration. **Autres effets indésirables immuno-médiés** Compte tenu du mécanisme d'action d'IMFINZI, d'autres effets indésirables immuno-médiés éventuels peuvent survenir. Les effets indésirables immuno-médiés suivants ont été observés chez des patients traités par IMFINZI en monothérapie : myasthénie gravis, myocardite, myosite, polymyosite, méningite, encéphalite, syndrome de Guillain-Barré et thrombopénie immunitaire. Des cas de pancréatite ont été rapportés chez des patients ayant reçu IMFINZI dans le cadre des essais cliniques. Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes et être traités, pour les autres effets indésirables immuno-médiés, conformément aux recommandations en rubrique Posologie et mode d'administration. **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 (voir rubrique Effets indésirables). Des réactions liées à la perfusion doivent être prises en charge selon les recommandations en rubrique Posologie et mode d'administration. **Patients exclus des essais cliniques** Les patients présentant les conditions suivantes à l'inclusion ont été exclus des essais cliniques : statut de performance ECOG  $\geq 2$  ; 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 immuno-médiés sévères ; pathologies nécessitant une immunosuppression systémique, à l'exception de doses physiologiques de corticostéroïdes systémiques ( $\leq 10$  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. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS** L'utilisation de corticoïdes systémiques ou immunosupresseurs avant de débiter le durvalumab, à l'exception de dose physiologique de corticostéroïdes systémiques ( $\leq 10$  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 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). 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. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT** **Femme en âge de procréer** 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 Données de sécurité précliniques). 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<sup>ème</sup> jour après la naissance (voir rubrique Données de sécurité précliniques). 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'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre 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.

#### **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A 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. **EFFETS INDESIRABLES Résumé du profil de tolérance**  
La tolérance d'IMFINZI en monothérapie repose sur les données poolées obtenues chez 3 006 patients présentant de nombreux types de tumeurs. IMFINZI a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou de 20 mg/kg toutes les 4 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (>10 %) étaient : toux/toux productive (21,5 %), diarrhées (16,3 %), éruption cutanée (16,0 %), fièvre (13,8 %), infections des voies respiratoires supérieures (13,5 %), douleur abdominale (12,7 %), prurit (10,8 %) et hypothyroïdie (10,1 %). La tolérance d'IMFINZI administré en association avec une chimiothérapie repose sur les données obtenues chez 265 patients présentant un CBPC. IMFINZI a été administré à une dose de 1 500 mg toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie, puis en monothérapie toutes les 4 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (> 20 %) étaient : neutropénie (48,7 %), anémie (38,5 %), nausées (33,6 %), fatigue (32,1 %), alopecie (31,3 %), thrombocytopenie (21,1 %) et leucopénie (20,0 %). **Liste tabulée des effets indésirables** Le tableau 3 liste l'incidence des effets indésirables de l'ensemble des données de tolérance en monothérapie et chez les patients traités par IMFINZI en association avec une chimiothérapie dans l'étude CASPIAN. 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 (≥1/10), fréquent (≥1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 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 en monothérapie et IMFINZI en association avec une chimiothérapie**

	IMFINZI en monothérapie		IMFINZI en association avec une chimiothérapie			
	Tous grades (%)	Grade 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3-4 (%)		
<b>Infections et infestations</b>						
Infections des voies respiratoires supérieures <sup>a</sup>	Très fréquent	13,5	0,2	Fréquent	9,1	0,4
Pneumonie <sup>b,c</sup>	Fréquent	8,9	3,5	Fréquent	5,7	1,9
Candidose buccale	Fréquent	2,1	0	Peu fréquent	0,8	0
Infections dentaires et des tissus mous buccaux <sup>d</sup>	Fréquent	1,7	<0,1	Fréquent	1,1	0
Grippe	Fréquent	1,6	<0,1	Peu fréquent	0,4	0
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>						
Neutropénie <sup>e</sup>				Très fréquent	48,7	29,1
Anémie				Très fréquent	38,5	9,1
Thrombocytopenie <sup>f</sup>				Très fréquent	21,1	6,8
Leucopénie <sup>g</sup>				Très fréquent	20,0	7,9
Neutropénie fébrile				Fréquent	6,4	5,3
Pancytopenie				Fréquent	3,0	1,5
Thrombopénie immunitaire	Rare	<0,1	<0,1			
<b>Affections endocriniennes</b>						
Hypothyroïdie <sup>h</sup>	Très fréquent	10,1	0,2	Fréquent	9,4	0
Hyperthyroïdie <sup>i</sup>	Fréquent	4,6	0	Fréquent	9,8	0

	IMFINZI en monothérapie			IMFINZI en association avec une chimiothérapie		
	Tous grades (%)	Grade 3-4 (%)	Grade 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3-4 (%)	Grade 3-4 (%)
Thyroidite <sup>j</sup>	Peu fréquent	0,8	<0,1	Fréquent	1,5	0
Insuffisance surrénalienne	Peu fréquent	0,6	<0,1	Fréquent	1,1	0
Diabète sucré de type 1	Rare	<0,1	<0,1	Peu fréquent	0,8	0,8
Hypopituitarisme/hypophysite	Rare	<0,1	<0,1			
Diabète insipide	Rare	<0,1	<0,1			
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>						
Diminution de l'appétit				Très fréquent	18,1	0,8
<b>Affections du système nerveux</b>						
Myasthénie gravis	Rare <sup>k</sup>	<0,1				
Encéphalite non infectieuse <sup>l</sup>	Fréquence indéterminée					
Méningite <sup>m</sup>	Rare	<0,1	<0,1			
Syndrome de Guillain-Barré	Fréquence indéterminée					
<b>Affections cardiaques</b>						
Myocardite	Rare	<0,1	<0,1			
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>						
Toux / toux productive	Très fréquent	21,5	0,4	Très fréquent	14,7	0,8
Pneumopathie inflammatoire <sup>n</sup>	Fréquent	3,8	0,9	Fréquent	2,6	0,8
Dysphonie	Fréquent	3,1	<0,1	Peu fréquent	0,8	0
Pneumopathie interstitielle diffuse	Peu fréquent	0,6	0,1	Peu fréquent	0,8	0
<b>Affections gastro-intestinales</b>						
Diarrhées	Très fréquent	16,3	0,6	Fréquent	9,8	1,1
Douleur abdominale <sup>o</sup>	Très fréquent	12,7	1,8	Fréquent	8,7	0,4
Colite <sup>p</sup>	Peu fréquent	0,9	0,3	Peu fréquent	0,8	0
Nausées				Très fréquent	33,6	0,4
Constipation				Très fréquent	16,6	0,8
Vomissements				Très fréquent	14,7	0
Stomatite <sup>q</sup>				Fréquent	6,0	0,4
<b>Affections hépatobiliaires</b>						
Aspartate aminotransférase augmentée ou Alanine aminotransférase augmentée <sup>r</sup>	Fréquent	8,1	2,3	Fréquent	8,7	1,9
Hépatite <sup>s,t</sup>	Peu fréquent	0,8	0,4	Fréquent	1,9	1,1
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>						
Éruption cutanée <sup>u</sup>	Très fréquent	16,0	0,6	Fréquent	9,4	0
Prurit <sup>v</sup>	Très fréquent	10,8	<0,1	Fréquent	7,5	0
Sueurs nocturnes	Fréquent	1,6	<0,1	Peu fréquent	0,4	0
Dermatite	Peu fréquent	0,7	<0,1	Fréquent	1,5	0
Alopecie				Très fréquent	31,3	1,1
Pemphigoïde <sup>w</sup>	Rare	<0,1	0			
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>						
Myalgie	Fréquent	5,9	<0,1	Fréquent	3,4	0
Myosite	Peu fréquent	0,2	<0,1			
Polymyosite	Rare <sup>x</sup>	<0,1	<0,1			

	IMFINZI en monothérapie			IMFINZI en association avec une chimiothérapie		
	Tous grades (%)	Grade 3-4 (%)		Tous grades (%)	Grade 3-4 (%)	
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>						
Créatininémie augmentée	Fréquent	3,5	<0,1	Fréquent	1,9	0
Dysurie	Fréquent	1,3	0	Fréquent	1,9	0
Néphrite <sup>a</sup>	Peu fréquent	0,3	<0,1			
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>						
Fièvre	Très fréquent	13,8	0,3	Fréquent	8,3	0
Œdème périphérique <sup>b</sup>	Fréquent	9,7	0,3	Fréquent	6,4	0,8
Fatigue <sup>c</sup>				Très fréquent	32,1	3,4
<b>Lésions, intoxication et complications liées aux procédures</b>						
Réaction liée à la perfusion <sup>d</sup>	Fréquent	1,6	0,2	Fréquent	1,9	0,4

<sup>a</sup> inclut laryngite, nasopharyngite, abcès périamygdalien, pharyngite, rhinite, sinusite, angine, trachéobronchite et infection des voies respiratoires supérieures.

<sup>b</sup> inclut infection pulmonaire, 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*.

<sup>c</sup> y compris d'issue fatale.

<sup>d</sup> inclut gingivite, infection buccale, parodontite, pulpite dentaire, abcès dentaire et infection dentaire.

<sup>e</sup> inclut neutropénie et baisse du taux de neutrophiles.

<sup>f</sup> inclut thrombocytopénie et baisse du taux de plaquettes.

<sup>g</sup> inclut leucopénie et baisse du taux de globules blancs.

<sup>h</sup> inclut hypothyroïdie et hypothyroïdie auto-immune.

<sup>i</sup> inclut hyperthyroïdie et maladie de Basedow.

<sup>j</sup> inclut thyroïdite auto-immune, thyroïdite et thyroïdite subaiguë.

<sup>k</sup> la fréquence rapportée des essais cliniques sponsorisés par AstraZeneca en dehors de celle basée sur l'ensemble de données poolées est rare, sans événement de grade >2.

<sup>l</sup> inclut encéphalite auto-immune et encéphalite.

<sup>m</sup> inclut méningite et méningite non infectieuse.

<sup>n</sup> inclut douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute et douleur du flanc.

<sup>o</sup> inclut colite, entérite, entérocolite et proctite.

<sup>p</sup> inclut stomatite et inflammation des muqueuses.

<sup>q</sup> inclut alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, enzymes hépatiques augmentées et transaminases augmentées.

<sup>r</sup> inclut hépatite, hépatite auto-immune, hépatite toxique, lésion hépatocellulaire, hépatite aiguë, hépatotoxicité et hépatite immuno-médiée.

<sup>s</sup> inclut éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée maculeuse, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée pustuleuse, érythème, eczéma et éruption cutanée.

<sup>t</sup> inclut prurit généralisé et prurit.

<sup>u</sup> inclut pemphigoïde, dermatite bulleuse et pemphigus. La fréquence observée dans les essais cliniques en cours et terminés est peu fréquent.

<sup>v</sup> une polymyosite (fatale) a été observée chez un patient traité par IMFINZI dans un essai clinique AstraZeneca en cours, en dehors des données poolées : rare pour tous grades, rare au grade 3 ou 4 ou 5.

<sup>w</sup> inclut néphrite auto-immune, néphrite tubulo-interstitielle, néphrite, glomérulonéphrite et glomérulonéphrite extramembraneuse.

<sup>x</sup> inclut œdème périphérique et gonflement périphérique.

<sup>y</sup> inclut fatigue et asthénie.

<sup>z</sup> inclut réaction à la perfusion et urticaire débutant le jour du traitement ou 1 jour après.

**Description des effets indésirables sélectionnés** IMFINZI est le plus souvent associé à des effets indésirables immuno-médiés. La plupart d'entre eux, y compris les effets sévères, se sont résolus après l'initiation d'une thérapie médicale appropriée ou de l'arrêt d'IMFINZI. Les données correspondant aux effets indésirables immuno-médiés suivants reflètent la base de données de tolérance combinées de 3 006 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 recommandations de traitement de ces effets indésirables sont décrites dans la rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

**Pneumopathie immuno-médiée** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie (n = 3 006 plusieurs types de tumeurs), une pneumopathie immuno-médiée est survenue chez 107 (3,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 23 (0,8 %) patients, de grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients, et de grade 5 chez 6 (0,2 %) patients. Le temps médian de survenue a été de 57 jours (de 2 à 785 jours). Soixante-quatre patients sur 107 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 38 patients. La résolution a eu lieu chez 58 patients. Une pneumopathie immuno-médiée 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 (2,2 %). Dans l'étude PACIFIC (n = 475 dans le bras IMFINZI, et n = 234 dans le bras placebo) une pneumopathie immuno-médiée est survenue chez 51 (10,7 %) patients dans le groupe traité par IMFINZI et chez 16 (6,8 %) patients du groupe placebo, y compris de grade 3 chez 8 (1,7 %) 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 53 jours (de 1 à 341 jours) vs. 55,5 jours (de 0 à 231 jours) dans le groupe placebo. Dans le groupe traité par IMFINZI, 44 patients sur 51 ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, dont 28 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, 11 patients sur 16 ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, dont 9 patients qui ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). La résolution est survenue chez 27 patients du groupe traité par IMFINZI vs 6 dans le groupe placebo.

**Hépatite immuno-médiée** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hépatite immuno-médiée est survenue chez 36 (1,2 %) patients, y compris de grade 3 chez 19 (0,6 %) patients, de grade 4 chez 1 (<0,1 %) patients et de grade 5 (fatal) chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 67 jours (de 7 à 333 jours). Vingt-cinq patients sur 36 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 mycophénolate. IMFINZI a été interrompu chez 7 patients. La résolution est survenue chez 22 patients.

**Colite immuno-médiée** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une colite ou une diarrhée immuno-médiée est survenue chez 52 (1,7 %) patients, y compris de grade 3 chez 9 (0,3 %) patients, et de grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 73 jours (de 1 à 394 jours). Trente-quatre patients sur 52 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a également reçu un traitement par infliximab et 1 patient a également reçu du mycophénolate. IMFINZI a été interrompu chez 9 patients. La résolution a eu lieu chez 39 patients.

**Endocrinopathies immuno-médiées** **Hypothyroïdie immuno-médiée** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hypothyroïdie immuno-médiée est survenue chez 222 (7,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 4 (0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 85 jours (de 1 à 562 jours). Parmi les 222 patients, 218 ont reçu un traitement hormonal substitutif, 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 immuno-médiée suivi d'un traitement hormonal substitutif. Aucun patient n'a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une hypothyroïdie immuno-médiée.

**Hyperthyroïdie immuno-médiée** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hyperthyroïdie immuno-médiée est survenue chez 43 (1,4 %) patients, et aucun cas de grade 3 ou 4 n'a été observé. Le délai médian de survenue a été de 43 jours (de 1 à 196 jours). Trente-neuf patients sur 43 ont reçu un traitement médicamenteux (thiamazole, carbimazole, propylthiouracile, perchlorate, inhibiteur calcique ou bêtabloquant), 11 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 4 de ces 11 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. La résolution est survenue chez 35 patients. Dix-huit patients ont présenté une hypothyroïdie à la suite d'une hyperthyroïdie.

**Thyroïdite immuno-médiée** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une thyroïdite immuno-médiée est survenue chez 11 (0,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 41 jours (de

14 à 106 jours). Sur les 11 patients, 9 ont reçu un traitement hormonal substitutif, 1 patient a reçu des corticoides à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) suivi d'un traitement hormonal substitutif. Un patient a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une thyroïdite immuno-médiée. Deux patients ont présenté une hypothyroïdite après la thyroïdite. **Insuffisance surrénalienne immuno-médiée** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une insuffisance surrénalienne immuno-médiée est survenue chez 12 (0,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 145,5 jours (de 20 à 547 jours). Les 12 patients ont tous reçu un traitement par corticoides systémiques, 4 d'entre eux ont reçu un traitement par corticoides 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 immuno-médiée. La résolution a eu lieu chez 3 patients. **Diabète sucré de type 1 immuno-médié** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, un diabète sucré de type 1 immuno-médié est survenu chez 1 (< 0,1 %) patient (grade 3). Le délai de survenue a été de 43 jours. Le patient a reçu un traitement substitutif et arrêté le traitement par IMFINZI en raison du diabète sucré de type 1 immuno-médié. L'événement est résolutif chez ce patient. **Hypophysite/hypopituitarisme immuno-médié(e)** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hypophysite / un hypopituitarisme immuno-médié(e) est survenu(e) chez 2 (< 0,1 %) patients, tous deux de grade 3. Le délai médian de survenue des événements était respectivement de 44 jours et de 50 jours. Les deux patients ont reçu un traitement par corticoides à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) et un patient a interrompu le traitement par IMFINZI en raison de l'hypophysite / hypopituitarisme immuno-médié(e). **Néphrite immuno-médiée** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une néphrite immuno-médiée est survenue chez 9 (0,3 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 87 jours (de 29 à 393 jours). Six (0,2 %) patients ont reçu un traitement par corticoides 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 5 patients. La résolution a eu lieu chez 6 patients. **Réaction cutanée immuno-médiée** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une éruption cutanée ou une dermatite immuno-médiée (y compris un pemphigoïde) est survenue chez 45 (1,5 %) patients, y compris de grade 3 chez 12 (0,4 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 41 jours (de 4 à 333 jours). Vingt patients sur 45 ont reçu un traitement par corticoides à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez 3 patients. La résolution a eu lieu chez 31 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 49 (1,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 5 (0,2 %) patients. Aucun événement de grade 4 ou 5 n'est survenu. **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 : 2,4 % pour l'augmentation de l'alanine aminotransférase, 3,6 % pour l'augmentation de l'aspartate aminotransférase, 0,5 % pour l'augmentation de la créatinine, 5,7 % pour l'augmentation de l'amylase et 5,6 % pour l'augmentation de la lipase. La proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale ≤ LSN vers une valeur > LSN de tout grade était de 18,8 % et la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale ≥ LIN vers une valeur < LIN de tout grade était de 18,1 %. 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 : 4,9 % pour l'augmentation de l'alanine aminotransférase, 4,6 % pour l'augmentation de l'aspartate aminotransférase, 3,4 % pour l'augmentation de la créatinine, 4,8 % pour l'augmentation de l'amylase et 8,1 % pour l'augmentation de la lipase. La proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale ≤ LSN vers une valeur > LSN de tout grade était de 17,7 % et la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale ≥ LIN vers une valeur < LIN de tout grade était de 31,3 %. **Immunogénicité** L'immunogénicité d'IMFINZI en monothérapie repose sur les données poolées obtenues chez 2 280 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. Soixante-neuf patients (3,0 %) 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 % (12/2280) des patients. La présence des ADA n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la sécurité. Le nombre de patients est insuffisant pour déterminer l'impact des ADA sur l'efficacité. Sur la base de l'analyse de la population PK, une exposition légèrement inférieure chez les patients ADA positif est attendue toutefois, la diminution de l'exposition PK est inférieure à 30 % par rapport au patient type et n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Dans l'étude CASPIAN, sur 201 patients traités par IMFINZI 1 500 mg

toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie et chez qui la présence d'ADA était évaluable, 0 (0 %) patient a eu un résultat positif au test des ADA apparus sous traitement. L'impact des ADA apparus sous traitement sur la PK, la sécurité clinique et l'efficacité du durvalumab n'a pas pu être évalué, car aucun échantillon patient n'a fourni de résultat positif au test des ADA du durvalumab apparus sous traitement. **Sujet âgé** Aucune différence globale de sécurité n'a été rapportée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes. Les données chez les patients atteints d'un CBNPC et d'un CBPC-SE de 75 ans ou plus sont limitées. **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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr). **SURDOSAGE** Il n'y 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. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES** Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux. Code ATC : L01XC28. **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 (IgG1κ) 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. **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 1500 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. Quarante-deux 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'immunosuppression ; un antécédent d'effets indésirables immuno-médiés graves ; ceux ayant des affections médicales nécessitant un traitement immunosuppresseur systémique, hormis un traitement par corticoides 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

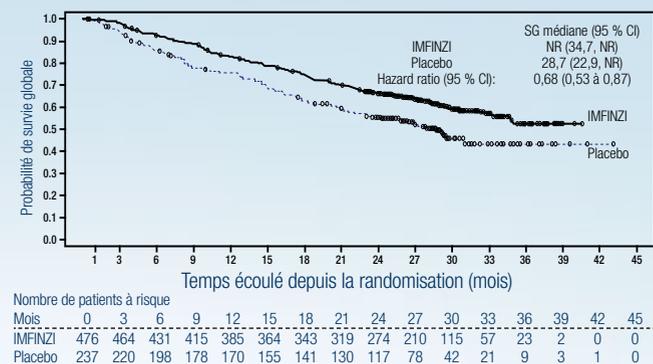
entre les bras de l'étude. Les caractéristiques démographiques initiales de la population globale de l'étude étaient les suivantes : hommes (70 %), âge  $\geq 65$  ans (45 %), âge  $\geq 75$  ans (8 %), Blancs (69 %), Asiatiques (27 %), autres (4 %), fumeurs actifs (16 %), anciens fumeurs (75 %), personnes 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  $\geq 1$  % [PD-L1 TC 1-24 % (32 %), PD-L1 TC  $\geq 25$  % (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),  $p = 0,00251$ ]. Voir tableau 4 et figures 1 et 2. **Tableau 4. Résultats d'efficacité de l'étude PACIFIC<sup>a</sup>**

	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
<b>SG</b>		
Nombre de décès (%)	183 (38,4 %)	116 (48,9 %)
<b>Médiane (mois) (IC à 95 %)</b>	NA (34,7 ; NA)	28,7 (22,9 ; NA)
HR (IC à 95 %)	0,68 (0,53, 0,87)	
Valeur bilatérale de p	0,00251	
<b>SG à 24 mois (%) (IC à 95 %)</b>	66,3% (61,7% ; 70,4 %)	55,6% (48,9% ; 61,3 %)
Valeur de p	0,005	
<b>SSP</b>		
Nombre d'événements (%)	214 (45,0 %)	157 (66,2 %)
<b>SSP médiane<sup>a</sup> (mois) (IC à 95 %)</b>	16,8 (13,0 ; 18,1)	5,6 (4,6 ; 7,8)
HR (IC à 95 %)	0,52 (0,42 ; 0,65)	
valeur de p	$p < 0,0001$	
<b>SSP à 12 mois (%) (IC à 95 %)</b>	55,9 % (51,0 % ; 60,4 %)	35,3 % (29,0 % ; 41,7 %)
<b>SSP à 18 mois (%) (IC à 95 %)</b>	44,2 % (37,7 % ; 50,5 %)	27,0 % (19,9 % ; 34,5 %)
<b>SSP2<sup>b</sup></b>		
<b>SSP2<sup>b</sup> médiane (mois) (IC à 95 %)</b>	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	$p < 0,0001$	

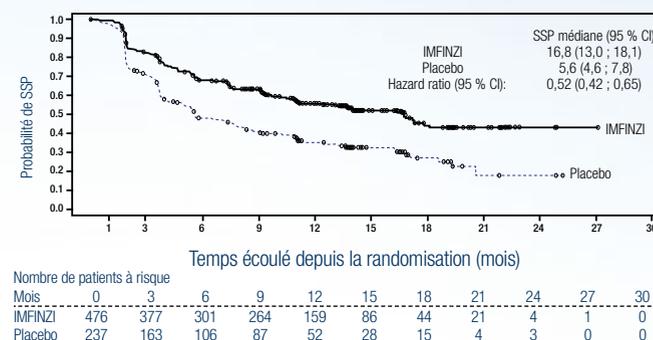
<sup>a</sup> L'analyse de la survie globale et de la SSP2 a été réalisée approximativement 13 mois après l'analyse initiale de la SSP.

<sup>b</sup> 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

**Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de la SG**



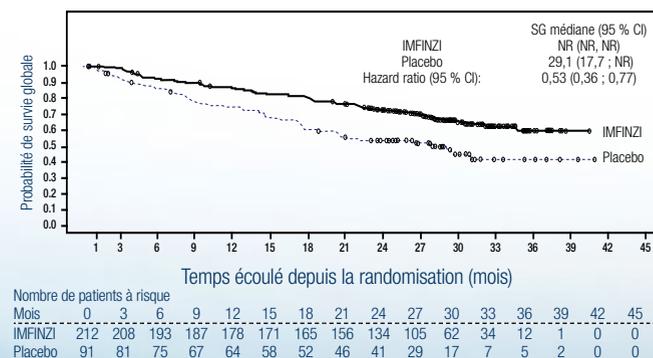
**Figure 2 Courbe de Kaplan-Meier de la SSP**



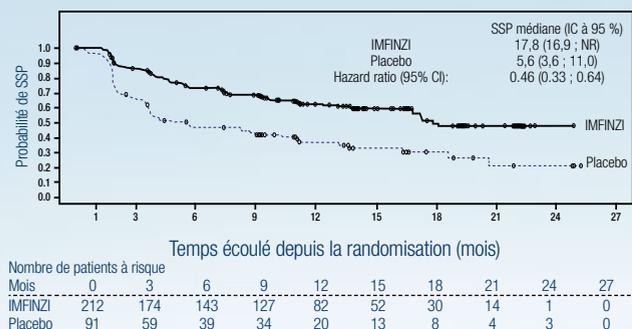
Les améliorations de la SSP et de la SG en faveur des patients recevant IMFINZI comparativement à ceux recevant le placebo ont été constamment observées dans la totalité des sous-groupes prédéfinis analysés, y compris l'origine ethnique, l'âge, le genre, les antécédents tabagiques, le statut de mutation 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 sont résumés dans les figures 3, 4, 5 et 6.

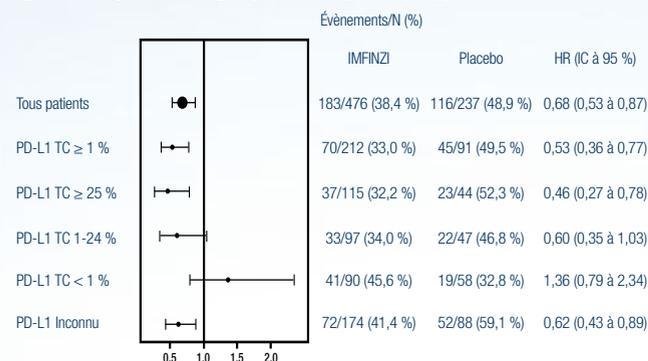
**Figure 3 Courbe de Kaplan-Meier de la SG chez les PD-L1 TC  $\geq 1$  %**



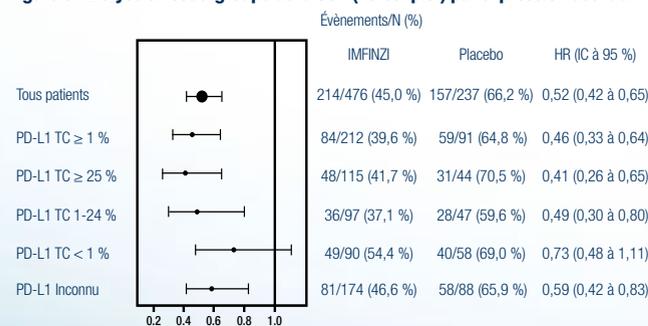
**Figure 4. Courbe de Kaplan-Meier de la SSP chez les PD-L1 TC  $\geq$  1%**



**Figure 5. Analyse en sous-groupe de la SG (Forest plot) par expression des taux PD-L1**



**Figure 6. Analyse en sous-groupe de la SSP (Forest plot) par expression des taux 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). **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  $\geq$  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/m<sup>2</sup>) au Jour 1 et étoposide (80-100 mg/m<sup>2</sup>) 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 survie globale (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 survie sans progression (SSP). Les autres critères secondaires d'évaluation étaient le taux de réponse objective (TRO), points de référence de la SG et de la SSP, ainsi que les résultats rapportés par les patients (RRP). 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)]. Lors de l'analyse de suivi planifiée (médiane : 25,1 mois), IMFINZI + étoposide + platine (bras 2) vs. étoposide + platine (bras 3) continuaient de démontrer une SG améliorée. Les résultats de SG, SSP, TRO et DdR de l'analyse de suivi planifiée sont résumés dans le Tableau 5. Les courbes de Kaplan-Meier de la SG et de la SSP sont présentées dans les Figures 7 et 8.

**Tableau 5. Résultats d'efficacité de l'étude CASPIAN\***

	<b>Bras 2 : IMFINZI + étoposide +carboplatine, ou cisplatine (n = 268)</b>	<b>Bras 3 : étoposide + carboplatine, ou cisplatine (n = 269)</b>
<b>SG</b>		
Nombre de décès (%)	210 (78,4)	231 (85,9)
<b>SG médiane (mois) (IC à 95 %)</b>	12,9 (11,3, 14,7)	10,5 (9,3, 11,2)
HR (IC à 95 %) <sup>b</sup>	0,75 (0,625, 0,910)	
Valeur p <sup>c</sup>	0,0032	
<b>SG à 18 mois (%) (IC à 95 %)</b>	32,0 (26,5, 37,7)	24,8 (19,7, 30,1)
<b>SSP</b>		
Nombre d'événements (%)	234 (87,3)	236 (87,7)
<b>SSP médiane (mois) (IC à 95 %)</b>	5,1 (4,7, 6,2)	5,4 (4,8, 6,2)
HR (IC à 95 %) <sup>b</sup>	0,80 (0,665, 0,959)	
<b>SSP à 6 mois (%) (IC à 95 %)</b>	45,4 (39,3, 51,3)	45,8 (39,5, 51,9)
<b>SSP à 12 mois (%) (IC à 95 %)</b>	17,9 (13,5, 22,8)	5,3 (2,9, 8,8)
<b>TRO n (%) (IC à 95 %)<sup>d</sup></b>	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)
<b>DdR médiane (mois) (IC à 95 %)<sup>d,e</sup></b>	5,1 (4,9, 5,3)	5,1 (4,8, 5,3)

\* Analyse de suivi de la SG, de la SSP, du TRO et du DdR à la date limite de recueil des données du 27 janvier 2020.

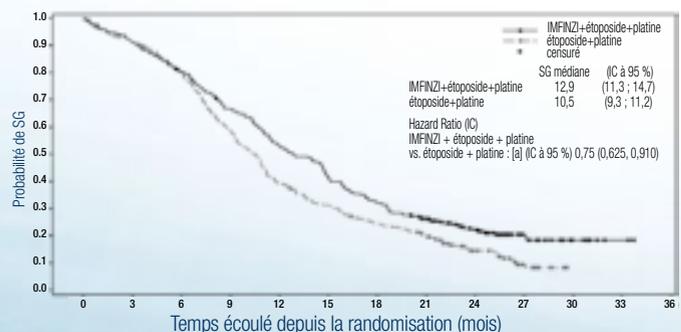
<sup>b</sup> L'analyse a été réalisée en utilisant le test du log-rank stratifié, avec ajustement en fonction du traitement à base de platine planifié lors du cycle 1 (carboplatine ou cisplatine), et en utilisant les tests de rank de l'approche d'association.

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

<sup>d</sup> Réponse objective confirmée.

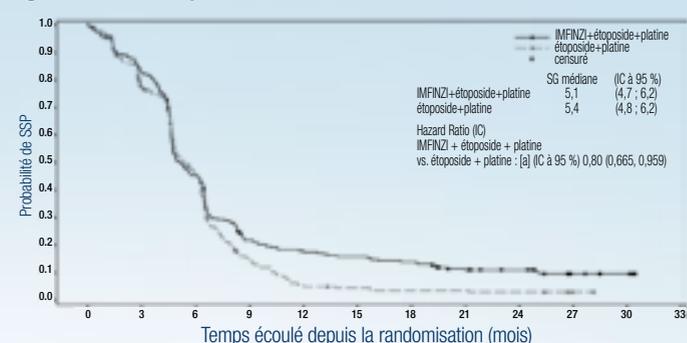
<sup>e</sup> Analyse post-hoc.

**Figure 7. 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
IMFINZI		268	244	214	177	140	109	85	66	41	21	8	2	0
+étoposide														
+platine		269	243	212	156	104	82	64	48	24	8	0	0	0
étoposide														
+platine														

**Figure 8. 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		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
étoposide													
+platine													

**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. **Population pédiatrique** L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le durvalumab dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des néoplasmes malins (à l'exception des tumeurs du système nerveux central, des néoplasmes du tissu lymphoïde et hématopoïétique) (voir rubrique Posologie et mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique). **PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES** La pharmacocinétique (PK) du durvalumab a été évaluée à la fois pour IMFINZI en monothérapie et en association avec une chimiothérapie. 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<sub>ss</sub>) de 8,16 ml/heure au jour 365 ; la diminution de la CL<sub>ss</sub> 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. 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 antimédecaments (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. **Patients insuffisants rénaux** 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. **Patients insuffisants hépatiques** L'insuffisance hépatique légère (bilirubine ≤ LSN et ASAT > LSN ou bilirubine >1,0 à 1,5 × 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 modérée (bilirubine >1,5 à 3 × LSN et n'importe quelle ASAT) ou de l'insuffisance hépatique sévère (bilirubine > 3,0 × 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. **DONNÉES DE SECURITE PRECLINIQUE** **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 foetus, 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<sup>ème</sup> jour après la naissance. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

**INCOMPATIBILITES** En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. **DUREE DE CONSERVATION** Flacon non ouvert 3 ans

**Solution diluée** En cas d'utilisation non immédiate, la stabilité physico-chimique d'IMFINZI en cours d'utilisation a été démontrée pendant une durée ne dépassant pas 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C ou 12 heures à température ambiante ne dépassant pas 25°C à partir de la ponction du flacon jusqu'au début de l'administration. **PRECAUTIONS PARTICULIERES 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 Durée de conservation. **NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR** 2,4 ml 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 contenant 120 mg de durvalumab. Boîte de 1 flacon. 10 ml 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 contenant 500 mg de durvalumab. Boîte de 1 flacon. **PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET DE 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. **PRÉSENTATION ET NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE-CLASSIFICATION EN MATIÈRE DE DÉLIVRANCE** Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. IMFINZI 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion : AMM EU/1/18/1322/002 – CIP 34009 550 581 5 1 – 1 flacon de 2,4 ml (120 mg) IMFINZI 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion : AMM EU/1/18/1322/001 – CIP 34009 550 581 4 4 – 1 flacon de 10 ml (500 mg). Prise en charge : IMFINZI est agréé aux collectivités et divers services publics et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS, conformément à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale 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 IMFINZI est pris en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale suite à l'ATUc par extension d'indication accordée du 13 mars 2020 (ATU de cohorte par extension) au 30 septembre 2020 : • en association à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu (CBPC-SE). Tarif de responsabilité (HT) par UCD : UCD 34008 944 055 1 1 (flacon de 2,4 ml) : 528,00 € UCD 34008 944 054 5 0 (flacon de 10 ml) : 2 200,00 €

**TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** AstraZeneca AB - SE-151 85 Södertälje - Suède **EXPLOITANT** AstraZeneca - Tour Carpe Diem - 31 place des Corolles - 92400 COURBEVOIE - Tél. : 01.41.29.40.00 **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 21 septembre 2018 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence

européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**  
11 Janvier 2021 [IMF MLC 0121.1]

*Les informations recueillies vous concernant font l'objet d'un traitement destiné à AstraZeneca France, société appartenant au groupe AstraZeneca.*

*Les informations recueillies ont notamment pour finalité de nous permettre de gérer nos relations dans le cadre d'opérations promotionnelles ou non promotionnelles.*

*AstraZeneca a désigné un délégué à la protection des données (« DPO ») que vous pouvez contacter par courrier électronique à [privacy@astrazeneca.com](mailto:privacy@astrazeneca.com), en cas de questions.*

*Conformément à la réglementation relative à la protection des données personnelles, vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification, de portabilité, d'effacement de vos données personnelles ou une limitation du traitement. Vous pouvez exercer les droits énoncés ci-dessous et vous opposer au traitement des données vous concernant et disposez du droit de retirer votre consentement à tout moment en vous adressant à : <http://subjectrequest.astrazeneca.com>.*

*Pour de plus amples informations sur l'utilisation et la conservation de vos données à caractère personnel, nous vous invitons à prendre connaissance de la version complète de notre notice d'information relative à la protection des données personnelles disponible sur le site Internet suivant : <https://www.globalprivacy.astrazeneca.com/fr>.*

Les délégués médicaux AstraZeneca et Prestataires sont à la disposition des professionnels de santé pour leur présenter les règles de déontologie et pour répondre à leurs questions. Par ailleurs, AstraZeneca et ses prestataires s'engagent à respecter la Charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments ainsi que son référentiel. Pour tout retour d'information concernant la qualité de la Visite Médicale, contactez le laboratoire via l'adresse mail suivante : [Reclamation-Qualite-VM@astrazeneca.com](mailto:Reclamation-Qualite-VM@astrazeneca.com)

## Points clés d'IMFINZI<sup>®</sup> (2,3,16)

- Plus de 6 patients sur 10 en vie à 3 ans avec IMFINZI<sup>®</sup>
- Plus d'1 an de gain en médiane de survie sans progression avec IMFINZI<sup>®</sup> vs placebo
- Un profil de tolérance conforme à celui attendu pour une immunothérapie

\* IMFINZI<sup>®</sup> 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 chimio-radiothérapie à base de platine (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du RCP IMFINZI<sup>®</sup>).

Pour retrouver les Avis de Commission de la Transparence des médicaments AstraZeneca qui vous ont été présentés ainsi que les Référentiels en lien avec la pathologie associée, consultez le site dédié : <http://documents.astrazeneca.fr>

