

NOUVELLE INDICATION



CBPC - STADE ÉTENDU

IMFINZI® + ÉTOPOSIDE + CARBOPLATINE/CISPLATINE : UNE SURVIE PROLONGÉE EN 1^{RE} LIGNE DU CBPC À UN STADE ÉTENDU ⁽¹⁾



Indication thérapeutique⁽¹⁾:

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).

Non remboursable et non agréé aux collectivités à la date du 16/10/2020 (demande d'admission à l'étude).

Prise en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale suite à l'ATU accordée du 13/03/2020 au 30/09/2020.

▼ 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 déclarent tout effet indésirable suspecté.

Initier IMFINZI® dans le cancer bronchique à petites cellules au stade étendu⁽¹⁾



Patients adultes



Ayant un CBPC à un stade étendu*



En première ligne



Initier IMFINZI® à la dose fixe de 1 500 mg[#]

- En association à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, toutes les 3 semaines pendant 4 cycles
- Puis toutes les 4 semaines en entretien jusqu'à progression ou toxicité inacceptable

INDUCTION

X 4 CYCLES

Toutes les 3 semaines



IMFINZI®
1 500 mg[#]
(dose fixe)

CISPLATINE ou
CARBOPLATINE[†]

ÉTOPOSIDE[‡]

ENTRETIEN

Jusqu'à progression
ou toxicité
inacceptable[‡]

Toutes les 4 semaines



IMFINZI®
1 500 mg[#]
(dose fixe)

Indication thérapeutique⁽¹⁾:

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).

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.

▼ 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 déclarent tout effet indésirable suspecté.

[#] 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. Administrer IMFINZI® avant la chimiothérapie, le même jour, en une perfusion intraveineuse d'une heure. Ne pas administrer simultanément d'autres médicaments par la même ligne de perfusion. 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.

[†] Dans l'étude CASPIAN, les posologies étaient les suivantes⁽²⁾ : - Étoposide : 80–100 mg/m² par voie intra-veineuse de J1 à J3, J1 = J21 - Carboplatine AUC 5–6 mg/mL par mn ou cisplatine 75–80 mg/m² par voie intra-veineuse à J1 de chaque cycle.

[‡] 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.

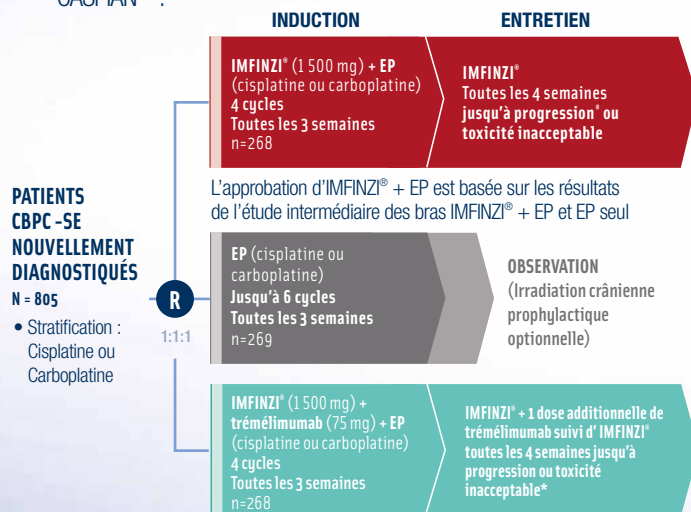
Étude CASPIAN : méthodologie

Méthodologie ^(1,2)

Objectif : évaluer l'efficacité d'IMFINZI® avec ou sans trémélimumab en association avec l'étoposide associé au carboplatine ou au cisplatine.

Schéma de l'étude

Étude randomisée de phase III, multicentrique, menée en ouvert chez 805 patients atteints d'un cancer bronchique à petites cellules de stade étendu naïfs de traitement, afin d'évaluer l'efficacité d'IMFINZI® avec ou sans trémélimumab en association avec l'étoposide associé au carboplatine ou au cisplatine. Les critères principaux d'évaluation de l'étude étaient la survie globale (SG) sous IMFINZI® + étoposide + platine vs. étoposide + platine seuls et IMFINZI® + trémélimumab + étoposide + platine vs. étoposide + platine seuls. Le trémélimumab n'ayant pas d'AMM, la mention de ce bras ne figurera que dans la méthodologie de l'étude CASPIAN ^(1,2).



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

- IMFINZI® : dose fixe de 1500 mg toutes les 3 semaines pendant 4 cycles en association à l'étoposide et au platine puis toutes les 4 semaines en entretien.
- Carboplatine : ASC 5 ou 6 mg/mL/min au jour 1 par voie IV
- Cisplatine : 75-80 mg/m² au jour 1 par voie IV
- Étoposide : 80-100 mg/m² par voie IV aux Jours 1, 2 et 3
- Trémélimumab : 75 mg

*La progression est évaluée par l'investigateur conformément aux critères RECIST v1.1.

Critère d'évaluation principal ^(1,2)

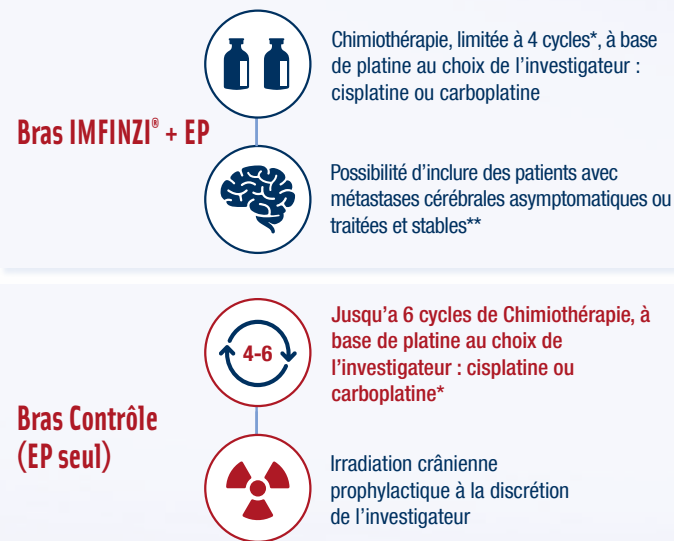
- Survie globale

Critères d'évaluation secondaires ^(1,2)

- SSP évaluée par l'investigateur (critère secondaire principal)*
- TRO évalué par l'investigateur (TRO non confirmé préplanifié et TRO confirmé en analyse post-hoc)*
- SG à 18 mois
- SSP à 6 et 12 mois
- Profil de tolérance
- Résultats rapportés par les patients sur les symptômes, l'état fonctionnel et la qualité de vie liée à la santé
- Immunogénicité
- Pharmacocinétique

Les critères d'efficacité (SG et SSP) ont été analysés selon une procédure de contrôle des tests multiples ⁽²⁾.

Caractéristiques de l'étude



La progression est évaluée par l'investigateur conformément aux critères RECIST v1.1.

* Au moment de la conception de l'étude CASPIAN, les recommandations préconisaient 4 à 6 cycles de platine-étoposide, aucune preuve n'étayant l'amélioration des résultats avec six cycles plutôt que quatre. De plus, les données relatives à la sécurité de l'association immuno-chimiothérapie dans le CBPC étaient rares. Par conséquent, le nombre de cycles de platine-étoposide était limité au minimum recommandé (quatre) dans les groupes d'immunothérapie, alors que jusqu'à six cycles de platine-étoposide étaient autorisés dans le groupe témoin afin de refléter la pratique clinique actuelle ⁽²⁾.

** Traitement stable de corticoïdes ou anticonvulsivant un mois avant l'entrée dans l'étude

EP : étoposide, platine (cisplatine ou carboplatine) ; ASC : aire sous la courbe ; IV : intraveineuse ; SSP : Survie sans progression ; TRO : Taux de réponse objective ; SG : Survie globale.

Étude CASPIAN : méthodologie

Principaux critères d'inclusion ⁽²⁾

- CBPC à un stade étendu*, documenté par histologie ou cytologie, mesurable (critères RECIST 1.1)
- Naïf de traitement
- 18 ans ou plus (20 ans au Japon)
- Score de performance (PS) 0 ou 1
- Espérance de vie ≥12 semaines,
- Poids ≥ 30 kg
- Éligibilité à une chimiothérapie de première ligne à base de platine
- Fonction adéquate des organes et de la moelle osseuse
- Test de grossesse négatif
- Les patients porteurs de métastases cérébrales étaient éligibles s'ils étaient asymptomatiques ou traités et stables sans stéroïde et anticonvulsivant depuis au moins un mois avant l'entrée dans l'étude

Principaux critères d'exclusion ⁽²⁾

- Antécédents de radiothérapie thoracique ou de radiothérapie thoracique de consolidation prévue
- Trouble inflammatoire ou auto-immun actif ou passé
- Syndrome paranéoplasique auto-immun nécessitant un traitement systémique
- Antécédents d'immunodéficience primaire active
- Maladie concomitante non contrôlée ou infection active

Caractéristiques des patients à l'inclusion bien équilibrées entre les deux bras de l'étude ⁽²⁾

	IMFINZI® + EP (n = 268)	EP seul (n = 269)
Âge médian – années (min-max)	62 (58-68)	63 (57-68)
Groupe d'âge		
< 65 ans	62 %	58 %
≥ 65 ans	38 %	42 %
Sexe		
Homme	71 %	68 %
Femme	29 %	32 %
Ethnicité		
Caucasien	85 %	82 %
Asiatique	13 %	16 %

	IMFINZI® + EP (n = 268)	EP seul (n = 269)
Noir ou afro-américain	1 %	1 %
Autre / inconnue	< 1 %	1 %
Score de performance OMS		
0	37 %	33 %
1	63 %	67 %
Stade**		
III	10 %	9 %
IV	90 %	91 %
Statut de fumeur		
Fumeur actuel	45 %	47 %
Ancien fumeur	47 %	48 %
N'ayant jamais fumé	8 %	6 %
Métastases		
Métastases cérébrales ou du système nerveux central	10 %	10 %
Métastases hépatiques	40 %	39 %

Exposition au traitement (population de tolérance) ⁽²⁾

Data cut-off : 11 mars 2019

	IMFINZI® + sel de platine + étoposide (n = 265)	Sel de platine + étoposide (n = 266)
Nb médian de doses d'IMFINZI®	7 (6 - 11)	-
Patients ayant reçu ≥ 12 doses d'IMFINZI®	64 (24 %)	-
Durée totale médiane d'IMFINZI®, semaines	28 (20 - 43,1)	-
Sel de platine reçu*** • Carboplatine • Cisplatine	208 (78 %) 65 (25 %)	208 (78 %) 67 (25 %)
Nb médian de cycles de sel de platine + étoposide	4 (4 - 4)	6 (4 - 6)
Patients ayant reçu ≥ 4 cycles de sel de platine + étoposide*	230 (87 %)	225 (85 %)
Patients ayant reçu ≥ 5 cycles de sel de platine + étoposide*	3 (1 %)	167 (63 %)
Patients ayant reçu ≥ 6 cycles de sel de platine + étoposide*	1 (< 1 %)	151 (57 %)
Durée totale médiane du sel de platine + étoposide, semaine*	11,9 (11,7 - 12,9)	18,7 (12,3 - 20)

EP : étoposide + platine (carboplatine ou cisplatine) ; OMS : organisation mondiale de la santé

Platine-étoposide = étoposide plus cisplatine ou carboplatine. Les données présentées sont la médiane (IQR) ou n (%).

* Défini selon la 8^{ème} édition de la classification TNM

** American Joint Committee on Cancer, 7th edition

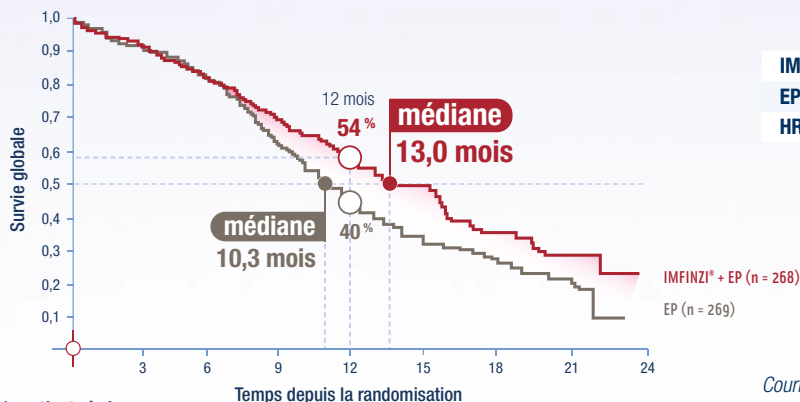
*** Un switch était possible entre les 2 sels de platine, à la discrétion de l'investigateur

* Basé sur l'exposition à l'étoposide

IMFINZI® + EP : une survie globale significativement améliorée *versus* EP seul - Critère principal ⁽²⁾

Analyse planifiée préliminaire – Durée médiane de suivi : 14,2 mois ⁽²⁾

Une survie globale de 13,0 mois avec IMFINZI® + EP *versus* 10,3 mois avec EP seul



	SG médiane	IC à 95 %	p
IMFINZI® + EP	13,0 mois	(11,5 - 14,8)	0,0047
EP	10,3 mois	(9,3 - 11,2)	
HR (IC)	0,73 (IC 95 % : 0,59 ; 0,91)		

Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale

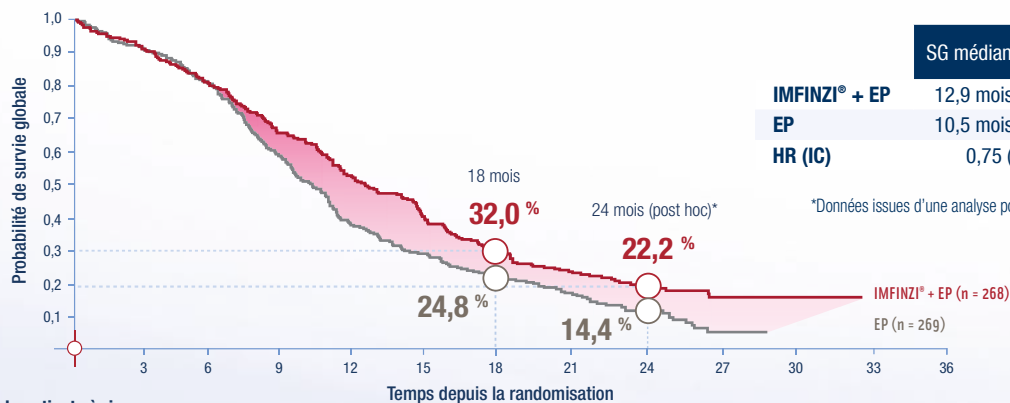
Nombre de patients à risque

	0 mois	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois	15 mois	18 mois	21 mois	24 mois
IMFINZI® + EP	268	244	214	177	116	57	25	5	0
EP	269	242	209	153	82	44	17	1	0

EP : Étoposide + platine ; IMFINZI® + EP : IMFINZI® + étoposide + platine ; HR : Hazard Ratio ; SG : survie globale

Analyse de suivi planifiée – Durée médiane de suivi : 25,1 mois ^(1,3)

Près d'1 patient sur 3 (32,0 %) encore en vie à 18 mois avec IMFINZI® + EP *vs* 24,8 % dans le bras EP seul



	SG médiane	IC à 95 %	p nominal
IMFINZI® + EP	12,9 mois	(11,3 - 14,7)	0,0032
EP	10,5 mois	(9,3 - 11,2)	
HR (IC)	0,75 (IC 95 % : 0,63 ; 0,91)		

*Données issues d'une analyse post hoc présentées à titre indicatif

Nombre de patients à risque

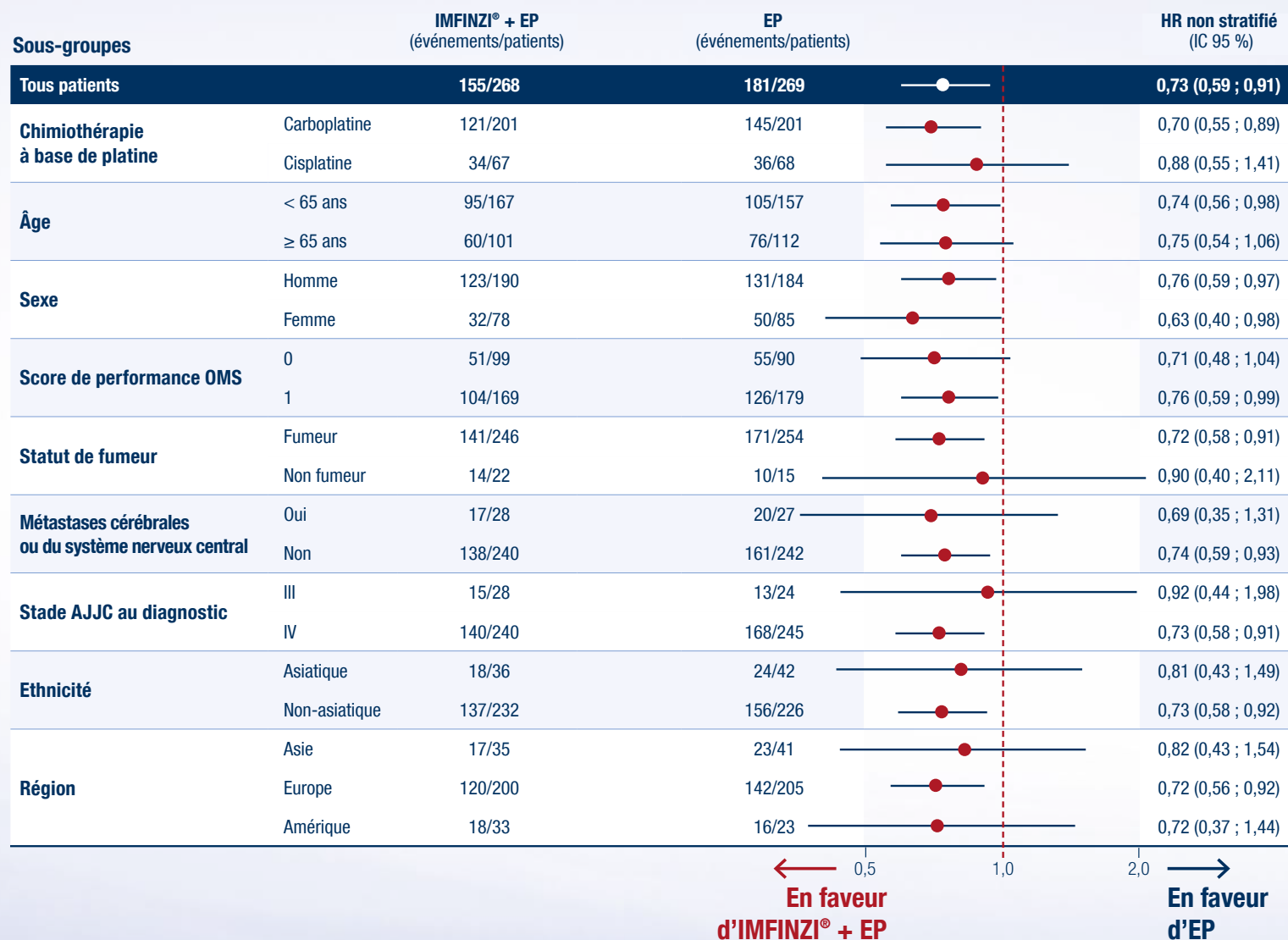
	0 mois	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois	15 mois	18 mois	21 mois	24 mois	27 mois	30 mois	33 mois	36 mois
IMFINZI® + EP	268	244	214	177	140	109	85	66	41	21	8	2	0
EP	269	243	212	156	104	82	64	48	24	8	0	0	0

EP : Étoposide + platine ; IMFINZI® + EP : IMFINZI® + étoposide + platine ; HR : Hazard Ratio ; SG : survie globale

Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale

IMFINZI® + EP *versus* EP seul : un bénéfice de survie globale observé dans tous les sous-groupes prédéfinis analysés ⁽²⁾

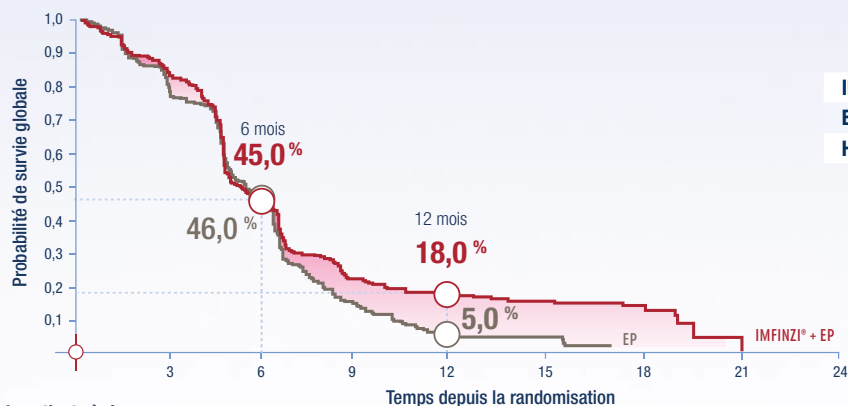
Survie globale selon les sous-groupes prédéfinis dans l'étude CASPIAN ⁽²⁾
(durée médiane de suivi : 14,2 mois)



Forest plot de l'analyse de la survie globale par sous-groupes

Critère secondaire principal : survie sans progression

Survie sans progression - Durée médiane de suivi : 14,2 mois ⁽²⁾



	Médiane de SSP	IC à 95 %
IMFINZI® + EP	5,1 mois	(4,7 - 6,2)
EP	5,4 mois	(4,8 - 6,2)
HR (IC)	0,78 (IC 95 % : 0,65 ; 0,94)	

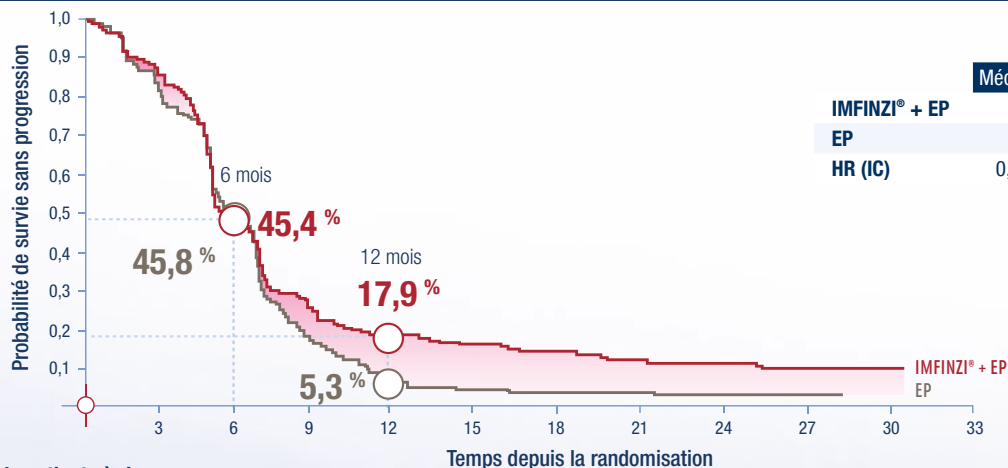
Nombre de patients à risque

	0 mois	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois	15 mois	18 mois	21 mois	24 mois
IMFINZI® + EP	268	220	119	54	34	22	10	0	0
EP	269	194	109	30	9	7	0	0	0

En raison du design statistique de l'étude, la survie sans progression n'a pas été formellement testée. On ne peut donc pas conclure sur la survie sans progression. Méthodologie de l'analyse statistique disponible dans la publication de l'étude ⁽²⁾.

EP : Étoposide + platine ; IMFINZI® + EP : IMFINZI® + étoposide + platine ; HR : Hazard Ratio ; SSP : survie sans progression

Survie sans progression - Durée médiane de suivi : 25,1 mois ⁽¹⁾



	Médiane de SSP	IC à 95 %
IMFINZI® + EP	5,1 mois	(4,7 - 6,2)
EP	5,4 mois	(4,8 - 6,2)
HR (IC)	0,80 (IC 95 % : 0,67 ; 0,96)	

Nombre de patients à risque

	0 mois	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois	15 mois	18 mois	21 mois	24 mois	27 mois	30 mois	33 mois
IMFINZI® + EP	268	220	119	55	45	40	35	24	18	8	5	0
EP	269	195	110	33	12	9	7	7	6	1	0	0

En raison du design statistique de l'étude, la survie sans progression n'a pas été formellement testée. On ne peut donc pas conclure sur la survie sans progression. Méthodologie de l'analyse statistique disponible dans la publication de l'étude ⁽²⁾.

EP : Étoposide + platine ; IMFINZI® + EP : IMFINZI® + étoposide + platine ; HR : Hazard Ratio ; SSP : survie sans progression



Tolérance de l'étude CASPIAN ⁽²⁾

▼ 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

Data cut-off : 11 mars 2019

	IMFINZI® + sel de platine + étoposide (n = 265)		Sel de platine + étoposide (n = 266)	
	Tous grades	Grade 3 ou 4	Tous grades	Grade 3 ou 4
Tout évènement	260 (98%)	163 (62%)	258 (97%)	166 (62%)
Évènements sérieux	82 (31%)	57 (22%)	96 (36%)	70 (26%)
Évènements ayant conduit à l'interruption du traitement*	25 (9%)	7 (3%)	25 (9%)	7 (3%)
Évènements ayant conduit à la discontinuation du traitement	25 (9%)	7 (3%)	25 (9%)	7 (3%)
Évènements ayant entraîné le décès†	13 (5%)	-	15 (6%)	-

Seuil des données : 11 mars 2019. Tous les événements indésirables survenus au cours de la période de traitement et jusqu'à 90 jours après la dernière dose d'IMFINZI® ou de platine-étoposide ou jusqu'au début de tout traitement ultérieur (selon celle qui s'est produite en premier). Platine – étoposide = étoposide plus cisplatine ou carboplatine.

* Les événements sont répertoriés par ordre décroissant de fréquence dans les deux groupes de traitement.

† Les événements indésirables, de toute cause, ayant entraîné le décès dans le groupe durvalumab + platine-étoposide ont été la mort subite chez deux patients et une insuffisance respiratoire aiguë, une pneumonie d'inhalation, un arrêt cardiaque, une déshydratation, une hépatotoxicité, une hypoxie, une pancytopenie, une thrombose artérielle pulmonaire, une embolie pulmonaire, une septicémie et un choc septique chez un patient chacun ; les événements indésirables de toute cause ayant entraîné le décès dans le groupe platine – étoposide ont été une pneumonie chez deux patients, et une insuffisance cardiaque aiguë, une insuffisance respiratoire aiguë, un arrêt cardiaque, une insuffisance cardio-pulmonaire, un accident vasculaire cérébral, une hématoxycité, une pancytopenie, une pneumonie, une mort subite d'origine cardiaque, une mort subite, et une thrombocytopénie et une hémorragie (chez le même patient) chez un patient chacun.

Évènements indésirables ayant eu une incidence ≥ 10% quelque soit leur grade ou de grade 3 ou 4 avec une incidence ≥ 2% dans l'un des groupes ^{*(2)}

	IMFINZI® + sel de platine + étoposide (n = 265)		Sel de platine + étoposide (n = 266)	
	Tous grades	Grade 3 ou 4	Tous grades	Grade 3 ou 4
Neutropénie	111 (42%)	64 (24%)	124 (47%)	88 (33%)
Anémie	102 (38%)	24 (9%)	125 (47%)	48 (18%)
Nausées	89 (34%)	1 (<1%)	89 (33%)	5 (2%)
Alopécie	83 (31%)	3 (1%)	91 (34%)	2 (1%)
Constipation	44 (17%)	2 (1%)	51 (19%)	0
Diminution de l'appétit	48 (18%)	2 (1%)	46 (17%)	2 (1%)
Thrombopénie	41 (15%)	15 (6%)	53 (20%)	25 (9%)
Fatigue	48 (18%)	4 (2%)	45 (17%)	3 (1%)
Vomissements	39 (15%)	0	44 (17%)	3 (1%)
Asthénie	40 (15%)	5 (2%)	40 (15%)	3 (1%)
Leucopénie	40 (15%)	17 (6%)	32 (12%)	14 (5%)
Dyspnée	31 (12%)	5 (2%)	28 (11%)	3 (1%)
Diminution du nombre de neutrophiles	26 (10%)	17 (6%)	31 (12%)	17 (6%)
Diarrhée	26 (10%)	3 (1%)	30 (11%)	3 (1%)
Toux	33 (12%)	2 (1%)	18 (7%)	0
Hyponatrémie	26 (10%)	10 (4%)	12 (5%)	7 (3%)
Neutropénie fébrile	17 (6%)	14 (5%)	17 (6%)	17 (6%)
Diminution du nombre de leucocytes	14 (5%)	4 (2%)	17 (6%)	6 (2%)
Diminution du nombre de plaquettes	16 (6%)	4 (2%)	14 (5%)	6 (2%)
Pneumonie	11 (4%)	5 (2%)	18 (7%)	9 (3%)
Hypertension	15 (6%)	8 (3%)	7 (3%)	1 (<1%)
Augmentation de la lipase	12 (5%)	9 (3%)	7 (3%)	4 (2%)
Augmentation de l'amylase	11 (4%)	6 (2%)	2 (1%)	1 (<1%)



Points clés CASPIAN

IMFINZI® + ÉTOPOSIDE + CARBOPLATINE/CISPLATINE (EP): UNE SURVIE PROLONGÉE EN 1^{RE} LIGNE DU CBPC À UN STADE ÉTENDU



• UNE MÉDIANE DE SURVIE GLOBALE significativement améliorée

- 13,0 mois avec IMFINZI® + EP vs 10,3 mois avec EP seul
- HR 0,73 (IC 95 % : 0,59 ; 0,91) (p = 0,00047) ⁽²⁾

• Un bénéfice maintenu dans le temps

- Analyse de suivi planifiée avec une médiane de suivi de 25,1 mois ⁽¹⁾



UN DESIGN CONÇU POUR REFLÉTER LA PRATIQUE CLINIQUE*

• Bras IMFINZI® + EP ⁽²⁾ :

- 4 cycles de chimiothérapie & choix de platine (cisplatine ou carboplatine)**
- Inclusion des patients avec métastases cérébrales asymptomatiques ou traitées et stables***

• Bras contrôle ⁽²⁾ :

- 4-6 cycles de chimiothérapie & choix de platine (cisplatine ou carboplatine)**
- Irradiation crânienne prophylactique**



TOLÉRANCE ⁽³⁾

• Des données de toxicité en accord avec les profils de sécurité connus[#]

* Ce design d'étude a été conçu suivant la pratique clinique recommandée au moment de la mise en place de l'étude CASPIAN

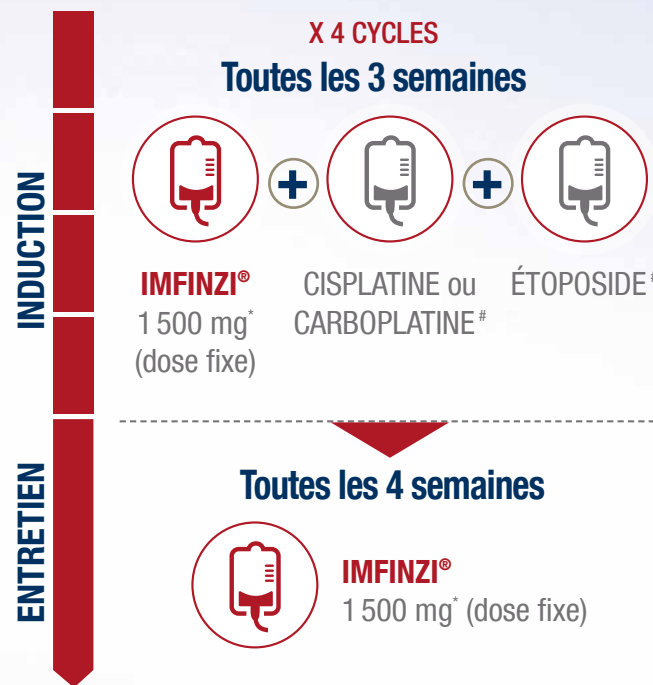
** A la discrétion de l'investigateur

*** Traitement stable de corticoides ou anticonvulsivant un mois avant l'entrée dans l'étude

[#] En termes de sécurité, l'ajout du durvalumab au standard de soin étoposide + carboplatine ou cisplatine dans la population cible entraîne une toxicité prévisible correspondant au profil de sécurité connu des différentes molécules. La proportion et la gravité plus élevées des EI typiques de la chimiothérapie dans le bras de contrôle sont attribuées à une exposition beaucoup plus longue. Dans l'ensemble, les résultats de CASPIAN ne soulèvent pas de nouveaux problèmes de sécurité, bien qu'il soit recommandé aux oncologues praticiens d'être particulièrement attentifs à l'incidence plus élevée des EI associés au durvalumab, dans la plupart des cas gérables avec un traitement adéquat ⁽⁴⁾

Schéma thérapeutique

Pour le traitement du CBPC-SE en première intention, IMFINZI® est prescrit à une dose fixe de 1 500 mg *



Jusqu'à progression ou toxicité inacceptable^Δ

* 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. Administrer IMFINZI® avant la chimiothérapie, le même jour, en une perfusion intraveineuse d'une heure. Ne pas administrer simultanément d'autres médicaments par la même ligne de perfusion. 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.

[#] Dans l'étude CASPIAN, les posologies étaient les suivantes ⁽²⁾ : - Etoposide : 80-100 mg/m² par voie intraveineuse de J1 à J3, J1 = J21 - Carboplatine AUC 5-6 mg/mL par mn ou cisplatine 75-80 mg/m² par voie intra-veineuse à J1 de chaque cycle.

^Δ 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.

Tolérance générale d'IMFINZI® en association avec une chimiothérapie ⁽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 %), thrombocytopénie (21,1 %) et leucopénie (20,0 %).

Les effets indésirables sont classés selon la classe de systèmes d'organes de MedDRA. La catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est définie comme : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 à < 1/10).

	IMFINZI® en association avec une chimiothérapie		
	Tous grades (%)		Grade 3-4 (%)
Infections et infestations			
Infections des voies respiratoires supérieures	fréquent	9,1	0,4
Pneumonie ^a	fréquent	5,7	1,9
Infections dentaires et des tissus mous buccaux	fréquent	1,1	0
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Neutropénie	très fréquent	48,7	29,1
Anémie	très fréquent	38,5	9,1
Thrombocytopénie	très fréquent	21,1	6,8
Leucopénie	très fréquent	20	7,9
Neutropénie fébrile	fréquent	6,4	5,3
Pancytopénie	fréquent	3	1,5
Affections endocriniennes			
Hypothyroïdie	fréquent	9,4	0
Hyperthyroïdie	fréquent	9,8	0
Thyroïdite	fréquent	1,5	0
Insuffisance surrénalienne	fréquent	1,1	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Diminution de l'appétit	très fréquent	18,1	0,8
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Toux / toux productive	très fréquent	14,7	0,8

IMFINZI® en association avec une chimiothérapie			
	Tous grades (%)	Grade 3-4 (%)	
Pneumopathie inflammatoire	fréquent	2,6	0,8
Affections gastro-intestinales			
Diarrhée	fréquent	9,8	1,1
Douleur abdominale	fréquent	8,7	0,4
Nausées	très fréquent	33,6	0,4
Constipation	très fréquent	16,6	0,8
Vomissements	très fréquent	14,7	0
Stomatite	fréquent	6	0,4
Affections hépatobiliaires			
Aspartate amino-transférase augmentée ou alanine amino-transférase augmentée	fréquent	8,7	1,9
Hépatite ^a	fréquent	1,9	1,1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Éruption cutanée	fréquent	9,4	0
Prurit	fréquent	7,5	0
Dermatite	fréquent	1,5	0
Alopécie	très fréquent	31,3	1,1
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			
Myalgie	fréquent	3,4	0
Affections du rein et des voies urinaires			
Créatininémie augmentée	fréquent	1,9	0
Dysurie	fréquent	1,9	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fièvre	fréquent	8,3	0
Cedème périphérique	fréquent	6,4	0,8
Fatigue	très fréquent	32,1	3,4
Lésions, intoxication et complications liées aux procédures			
Réaction liée à la perfusion	fréquent	1,9	0,4

^a y compris d'issue fatale.

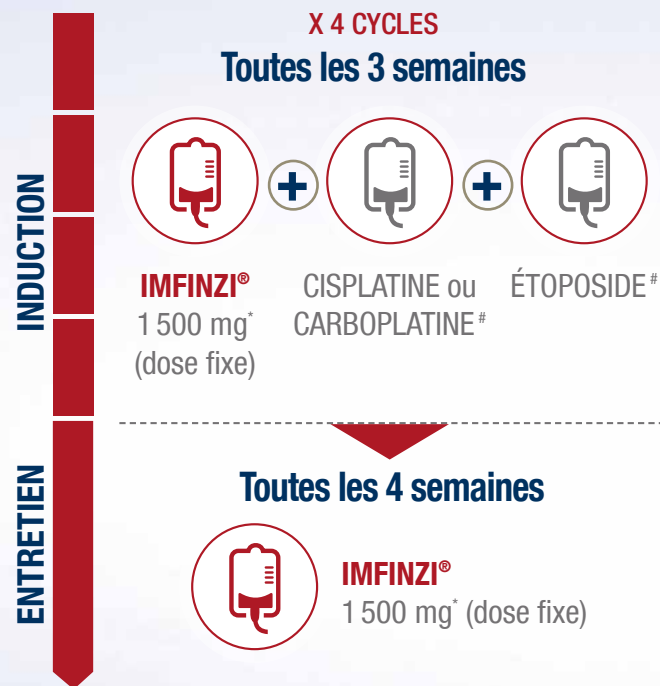
Pour plus d'information sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit d'IMFINZI®.

Posologie

Dans le cadre du protocole CASPIAN^(1,2)

Schéma thérapeutique

Pour le traitement du CBPC-SE en première intention, IMFINZI® est prescrit à une dose fixe de 1 500 mg*



Jusqu'à progression ou toxicité inacceptable^A

Administration

- IMFINZI® est administré sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée d'1 heure. Administrer IMFINZI® avant la chimiothérapie, le même jour. Ne pas administrer simultanément d'autres médicaments par la même ligne de perfusion⁽¹⁾.
- Lorsqu'IMFINZI® est administré en association avec une chimiothérapie, se reporter aux informations de prescription concernant l'étoposide et le carboplatine ou le cisplatine, pour connaître la posologie appropriée.
- Dans l'étude CASPIAN, les posologies étaient les suivantes⁽²⁾ : - Étoposide : 80–100 mg/m² par voie intra-veineuse de J1 à J3, J1 = J21 - Carboplatine AUC 5–6 mg/mL par mn ou cisplatine 75–80 mg/m² par voie intra-veineuse à J1 de chaque cycle.

Suivi du patient

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.

Instauration et surveillance

Par un médecin ayant l'expérience du traitement des cancers.

* 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. Administrer IMFINZI® avant la chimiothérapie, le même jour, en une perfusion intraveineuse d'une heure. Ne pas administrer simultanément d'autres médicaments par la même ligne de perfusion. 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.

^A 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.

Bilans à prévoir⁽¹⁾

Bilan pré-thérapeutique*

Avant d'instaurer le traitement, s'assurer de la disponibilité des éléments suivants :

• Recherche d'infections négative



- VIH
- Hépatites B et C
- Tuberculose

• Bilan biologique :



- Nombre absolu des neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- Taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$



- Bilirubine Totale $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ (à l'exception des patients atteints du syndrome de Gilbert confirmé)
- Taux de transaminases, ionogrammes, glycémie à jeun, bilans thyroïdien et hépatique



- Bandelette urinaire



- Test de grossesse chez la femme en âge de procréer ou la partenaire en âge de procréer d'un patient masculin. La patiente en âge de procréer doit utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement et la poursuivre pendant 3 mois après avoir reçu la dernière prise d'IMFINZI®. Le patient ayant une partenaire en âge de procréer doit utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement et pendant 3 mois après avoir reçu la dernière prise d'IMFINZI®.

Bilan à chaque cycle



• Examen clinique

Score PS ECOG*



• Bilan sanguin

Numération formule sanguine, plaquettes, natrémie, kaliémie, calcémie, créatinine, clairance de la créatinine, glycémie à jeun, bilirubine totale, ALAT, ASAT, γ GT, LDH, lipase



• Bilan thyroïdien

TSH, T4 libre



• Test de grossesse chez la femme en âge de procréer

Une méthode efficace de contraception doit être utilisée pendant toute la durée du traitement et poursuivie jusqu'à 3 mois après la dernière administration



• Évaluation de la réponse tumorale

aux cycles 3, 6, 9, 12 et 15

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

* 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.
LSN : Limite Supérieure à la Normale

*Score de performance.

Éléments à connaître avant l'initiation d'IMFINZI®⁽¹⁾

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).

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.

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, les données sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population.

• 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.

Grossesse, allaitement et fertilité

• 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 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 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⁽¹⁾

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^{®(1)}

Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

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

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 sur la base de l'analyse PK de population, la chimiothérapie concomitante n'a pas eu d'impact significatif sur la PK du durvalumab.

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

Effets indésirables non immuno-médiés

• Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ⁽¹⁾

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 basée sur les signes / symptômes cliniques associés et le jugement clinique).

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



Effets indésirables immuno-médiés

• Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ⁽¹⁾

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®.

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. Pour plus d'information sur les recommandations de traitement de ces effets indésirables, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit d'IMFINZI® (rubrique Posologie et mode d'administration – tableau Modifications recommandées pour le traitement par IMFINZI® et recommandations relatives au traitement). Dans le cas où des corticoïdes sont recommandés pour le traitement d'un événement indésirable immuno-médié, et en cas d'aggravation ou absence d'amélioration, l'augmentation de la dose de corticoïdes et/ou l'utilisation additionnelle d'immunosuppresseurs systémiques est à envisager. 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 prednison 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 plus d'information sur les effets indésirables, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit d'IMFINZI®.

• Pneumopathie immuno-médiée



Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI® 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. 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 est survenue chez 58 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 et traitées conformément aux recommandations.

• 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. L'hépatite immuno-médiée doit être traitée conformément aux recommandations.

• 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 pour déceler tous signes et symptômes de colite ou de diarrhée et traités conformément aux recommandations.

• 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.

- 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.

- 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.

Les patients doivent être surveillés par des tests de la fonction thyroïdienne pour déceler d'éventuelles anomalies, avant et périodiquement au cours du traitement par IMFINZI® et tel qu'indiqué en fonction de l'évaluation clinique. Les endocrinopathies immuno-médiées doivent être traitées conformément aux recommandations.

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

Suivi du patient



- 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. 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.



- 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). 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.



- 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

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.

• 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.

Les patients doivent être surveillés par des tests de la fonction rénale pour déceler d'éventuelles anomalies avant et périodiquement pendant le traitement par IMFINZI® et traités conformément aux recommandations.

• 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 déceler tous signes et symptômes d'éruption cutanée ou de dermatite et traités conformément aux recommandations.

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



Suivi du patient

• 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.

• Réactions liées à la perfusion



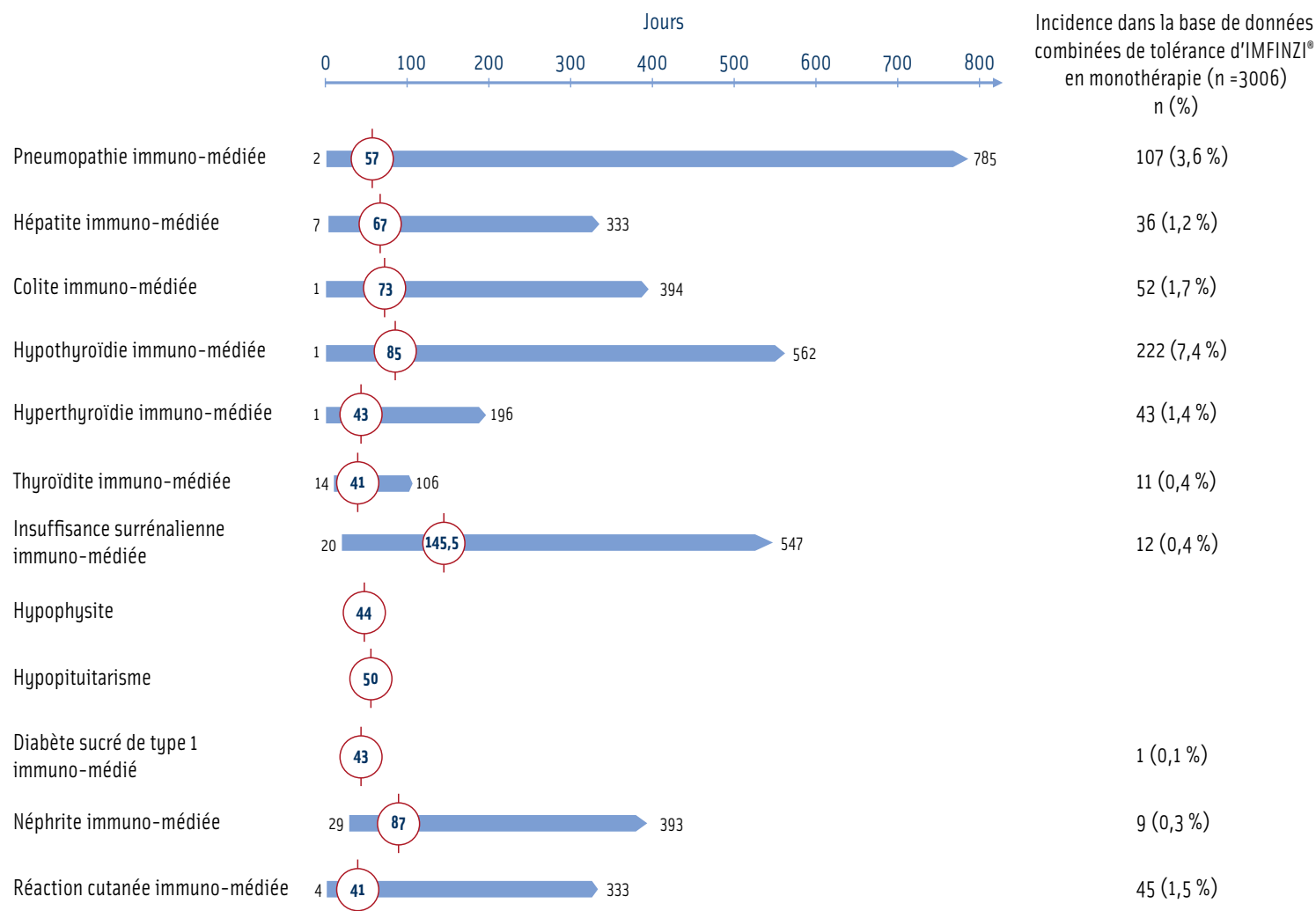
Dans la base de données combinées de tolérance sur IMFINZI® en monothérapie, les réactions liées à la perfusion sont survenues chez 49 (1,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 5 (0,2 %) patients. Aucun événement de grade 4 ou 5 n'est survenu. Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous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

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



Suivi du patient

Délai médian de survenue des EI immuno-médiés (minimum - maximum) ⁽²⁾



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

Suivi du patient

Gestion des EI immuno-médiés d'IMFINZI® (1)

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			
	Grade 3 avec une ASAT ou une ALAT > 8 x LSN ou bilirubine totale > 5 x LSN		Interrompre définitivement IMFINZI®	
	ALAT ou ASAT concomitante > 3 x LSN et bilirubine totale > 2 x LSN sans autre cause			
Colite immuno-médiée ou diarrhée immuno-médiée	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 immuno-médiée, 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 12 semaines si les EI se sont améliorés jusqu'à un grade ≤ 1 et la dose ou équivalent par jour de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone

Suivi du patient

Gestion des EI immuno-médiés d'IMFINZI® (1)

Effets indésirables	Intensité		Modification du traitement par IMFINZI®	Traitement par corticoïdes sauf indication contraire
Hypothyroïdie immuno-médiée	Grade 2-4		Ne pas modifier le traitement par IMFINZI®	Débuter une hormonothérapie thyroïdienne substitutive comme cliniquement indiqué
Insuffisance surrénalienne immuno-médiée ou hypophysite/hypopituitarisme	Grade 2-4		Suspendre IMFINZI®* 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 immuno-médié	Grade 2-4		Ne pas modifier le traitement par IMFINZI®	Débuter par l'insuline comme cliniquement indiqué
Néphrite immuno-médiée	Grade 2 avec créatininémie > 1,5-3 x (LSN ou valeur initiale)		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 créatininémie > 3 x la valeur initiale ou > 3-6 x LSN ; Grade 4 avec une créatininémie > 6 x LSN		Interrompre définitivement IMFINZI®	
Éruption cutanée ou dermatite (incluant pemphigoïde)	Grade 2 pendant > 1 semaine		Suspendre IMFINZI®*	Débuter 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 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 ou équivalent par jour.de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone

Suivi du patient

Gestion des EI immuno-médiés d'IMFINZI® (1)

Effets indésirables	Intensité		Modification du traitement par IMFINZI®	Traitement par corticoïdes sauf indication contraire
Myocardite	Grade 2		Suspendre IMFINZI®**	Débuter 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 IMFINZI®	
Myosite/ Polymyosite immuno-médiée	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 ou équivalent par jour de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone

** 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 ⁽¹⁾

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



Conservation ⁽¹⁾

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 ⁽¹⁾

• 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.



• Pour le CBPC à un stade étendu

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

IMFINZI® s'administre à une dose fixe de 1 500 mg*

* 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.

Administration d'IMFINZI®

Administrer IMFINZI® avant la chimiothérapie, le même jour, en une perfusion intraveineuse d'une heure, puis le sel de platine, puis l'étoposide⁽¹⁾.

• 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

Perfusion ⁽¹⁾

IMFINZI® est destiné à une utilisation intraveineuse.

Il doit être administré sous forme de solution pour perfusion intraveineuse pendant une durée de 60 minutes.



Perfusion IV



Durée d'une heure

Réactions liées à la perfusion ⁽¹⁾

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 38.

Surdosage ⁽¹⁾

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

ALAT : ALanine AminoTransférase.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

ASAT : ASpartate AminoTransférase.

CBPC-SE : Cancer Bronchique à Petites Cellules à un stade étendu.

ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group*.

EI : Effet Indésirable.

LSN : Limite Supérieure de la Normale.

LDH : Lactate déshydrogénase.

PS : Score de Performance.

TSH : Thyroestimuline.

VHB : Virus de l'Hépatite B.

VHC : Virus de l'Hépatite C.

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit IMFINZI®.

2. Paz-Ares L *et al.* Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2019 23; 394 (10212): 1929-1939.

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 déclarent 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 ≥ 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 tumeurs 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 1500 mg toutes les 4 semaines ^a	Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée maximale de 12 mois ^b
CBPC-SE	1 500 mg ^c en association avec une chimiothérapie ^{d,e} toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles, suivi de 1 500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie	Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable

^a 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.

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

^c Chez les patients 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.

^d Administrer IMFINZI avant la chimiothérapie, le même jour.

^e 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 ^a	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	
	ALAT ou ASAT concomitante > 3 x LSN et bilirubine totale > 2 x LSN sans autre cause		
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 ^a	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 ^b	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 ^a	Modification du traitement par IMFINZI	Traitement par corticoïdes sauf indication contraire
Myosite / Polymyosite immuno-médiée	Grade 2 ou 3	Suspendre le traitement ^c	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 ^d	

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

^b 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.

^c 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.

^d 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 ≥ 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 (≤ 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 immunosuppresseurs avant de débuter le durvalumab, à l'exception de dose physiologique de corticostéroïdes systémiques (≤ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent), n'est pas recommandée en raison de son interférence possible avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité du durvalumab. Néanmoins, le traitement par corticoïdes systémiques ou immunosuppresseurs 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^{ème} 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 %), thrombocytopénie (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 (%)	
Infections et infestations						
Infections des voies respiratoires supérieures ^a	Très fréquent	13,5	0,2	Fréquent	9,1	0,4
Pneumonie ^{b,c}	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 ^d	Fréquent	1,7	<0,1	Fréquent	1,1	0
Grippe	Fréquent	1,6	<0,1	Peu fréquent	0,4	0
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Neutropénie ^a				Très fréquent	48,7	29,1
Anémie				Très fréquent	38,5	9,1
Thrombocytopénie ^e				Très fréquent	21,1	6,8
Leucopénie ^a				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			
Affections endocriniennes						
Hypothyroïdie ^b	Très fréquent	10,1	0,2	Fréquent	9,4	0
Hyperthyroïdie ^e	Fréquent	4,6	0	Fréquent	9,8	0
Thyroïdite ^f	Peu fréquent	0,8	<0,1	Fréquent	1,5	0

	IMFINZI en monothérapie			IMFINZI en association avec une chimiothérapie		
	Tous grades (%)	Grade 3-4 (%)		Tous grades (%)	Grade 3-4 (%)	
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			
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution de l'appétit				Très fréquent	18,1	0,8
Affections du système nerveux						
Myasthénie gravis	Rare ^g	<0,1				
Encéphalite non infectieuse ^h	Fréquence indéterminée					
Méningite ⁱ	Rare	<0,1	<0,1			
Syndrome de Guillain-Barré	Fréquence indéterminée					
Affections cardiaques						
Myocardite	Rare	<0,1	<0,1			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Toux / toux productive	Très fréquent	21,5	0,4	Très fréquent	14,7	0,8
Pneumopathie inflammatoire ^b	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
Affections gastro-intestinales						
Diarrhées	Très fréquent	16,3	0,6	Fréquent	9,8	1,1
Douleur abdominale ^a	Très fréquent	12,7	1,8	Fréquent	8,7	0,4
Colite ^a	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 ^a				Fréquent	6,0	0,4
Affections hépatobiliaires						
Aspartate aminotransférase augmentée ou Alanine aminotransférase augmentée ^a	Fréquent	8,1	2,3	Fréquent	8,7	1,9
Hépatite ^{c,f}	Peu fréquent	0,8	0,4	Fréquent	1,9	1,1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Éruption cutanée ^a	Très fréquent	16,0	0,6	Fréquent	9,4	0
Prurit ^h	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 ^g				Très fréquent	31,3	1,1
Pemphigoïde ^g	Rare	<0,1	0			
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif						
Myalgie	Fréquent	5,9	<0,1	Fréquent	3,4	0
Myosite	Peu fréquent	0,2	<0,1			
Polymyosite	Rare ^e	<0,1	<0,1			
Affections du rein et des voies urinaires						

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

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

^b inclut infection pulmonaire, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie, pneumonie à adénovirus, pneumonie bactérienne, pneumonie à cytomégalo virus, pneumonie à *haemophilus*, pneumonie à pneumocoques, pneumonie à streptocoques, pneumonie à candida et pneumonie à légionella.

^c y compris d'issue fatale.

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

^e inclut neutropénie et baisse du taux de neutrophiles.

^f inclut thrombocytopénie et baisse du taux de plaquettes.

^g inclut leucopénie et baisse du taux de globules blancs.

^h inclut hypothyroïdie et hypothyroïdie auto-immune.

ⁱ inclut hyperthyroïdie et maladie de Basedow.

^j inclut thyroïdite auto-immune, thyroïdite et thyroïdite subaiguë.

^k 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 .

^l inclut encéphalite auto-immune et encéphalite.

^m inclut méningite et méningite non infectieuse.

ⁿ inclut douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute et douleur du flanc.

^o inclut colite, entérite, entérocolite et proctite.

^p inclut stomatite et inflammation des muqueuses.

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

^r inclut hépatite, hépatite auto-immune, hépatite toxique, lésion hépatocellulaire, hépatite aiguë, hépatotoxicité et hépatite immuno-médiée.

^s 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.

^t inclut prurit généralisé et prurit.

^u inclut pemphigoidé, dermatite bulleuse et pemphigus. La fréquence observée dans les essais cliniques en cours et terminés est peu fréquent.

^v 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.

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

^x inclut œdème périphérique et gonflement périphérique.

^y inclut fatigue et asthénie.

^z 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 corticoides 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 corticoides systémiques, dont 28 patients qui ont reçu un traitement par corticoides 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 corticoides systémiques, dont 9 patients qui ont reçu un traitement par corticoides 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 corticoides 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 corticoides 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 corticoides 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 corticoides systémiques et 4 de ces 11 patients ont reçu un traitement par corticoides 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 corticoïdes 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 hypothyroïdie 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 corticoïdes systémiques, 4 d'entre eux ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Aucun patient n'a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une insuffisance surrénalienne 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 corticoïdes 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 corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) et 1 patient a également reçu du mycophénolate. Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez 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 pemphigoid) 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 corticoïdes 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. 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. **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. Quatre-vingt-douze pour cent des patients avaient reçu une dose de radiation totale de 54 à 66 Gy. L'étude a exclu les patients dont la maladie avait progressé après avoir reçu une chimioradiothérapie, les patients ayant été précédemment exposés à un anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1, les patients atteints d'une maladie auto-immune active ou préalablement documentée dans les 2 ans suivant le début de l'étude ; ceux ayant un antécédent d'immunodéficience ; un antécédent d'effets indésirables immuno-médiés graves ; ceux ayant des affections médicales nécessitant un traitement immunosuppresseur systémique, hormis un traitement par corticoïdes systémiques à dose physiologique ; ceux ayant une tuberculose active, ou une hépatite B ou C ou une infection par le VIH, ou ceux ayant reçu un vaccin vivant atténué dans les 30 jours précédant ou suivant le début du traitement par IMFINZI. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2 : 1 en vue de recevoir soit IMFINZI à la dose de 10 mg/kg (n = 476) soit un placebo à la dose de 10 mg/kg (n = 237) par perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines pendant 12 mois maximum ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou la progression confirmée de la maladie. La randomisation a été stratifiée en fonction du genre, de l'âge (< 65 ans vs. ≥ 65 ans) et du statut tabagique (fumeur vs. non-fumeur). Les patients dont la maladie était contrôlée à 12 mois ont eu le choix d'être à nouveau traités au moment de la progression de la maladie. Les évaluations tumorales ont eu lieu toutes les 8 semaines pendant les 12 premiers mois puis toutes les 12 semaines par la suite. Les patients ont été inclus indépendamment du niveau d'expression tumorale PD-L1. Lorsqu'ils étaient disponibles, des échantillons de tissus tumoraux d'archives prélevés avant la chimioradiothérapie ont été testés rétrospectivement pour l'expression de PD-L1 sur des cellules tumorales (TC) en utilisant le test IHC VENTANA PD-L1 (SP263). Sur les 713 patients randomisés, 63 % ont fourni un échantillon de tissu d'une qualité et d'une quantité suffisantes pour déterminer l'expression de PD-L1 et 37 % étaient inconnus. Les caractéristiques démographiques et initiales de la maladie étaient bien équilibrées entre les bras de l'étude. Les caractéristiques démographiques initiales de la population globale de

l'étude étaient les suivantes : hommes (70 %), âge ≥ 65 ans (45 %), âge ≥ 75 ans (8 %), Blancs (69 %), Asiatiques (27 %), autres (4 %), fumeurs actifs (16 %), anciens fumeurs (75 %), personnes n'ayant jamais fumé (9 %), Performance Status ECOG 0 (49 %), Performance Status ECOG 1 (51 %). Les caractéristiques de la maladie étaient les suivantes : grade IIIA (53 %), grade IIIB (45 %), sous-groupes de patients avec une histologie squameuse (46 %), non squameuse (54 %). Parmi les 451 patients avec un statut PD-L1 disponible, 67% étaient TC ≥ 1 % [PD-L1 TC 1-24 % (32 %), PD-L1 TC ≥ 25 % (35 %)] et 33 % étaient TC < 1 %. Les 2 critères d'évaluation principaux de l'étude étaient la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) d'IMFINZI vs. placebo. Les critères d'efficacité secondaires comprenaient la SSP à 12 mois (SSP 12) et à 18 mois (SSP 18) depuis la randomisation et le délai depuis la randomisation jusqu'à seconde progression (SSP2). La SSP a été évaluée sur la base d'une revue centralisée indépendante en aveugle (BICR, Blinded Independent Central Review) selon les critères RECIST v1.1. L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP dans le groupe traité par IMFINZI comparativement au groupe placebo [Hazard Ratio (HR) = 0,52 (IC à 95 % : 0,42 à 0,65), $p < 0,0001$]. L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la SG dans le groupe traité par IMFINZI comparativement au groupe placebo [HR = 0,68 (IC à 95 % : 0,53 à 0,87), $p = 0,00251$]. Voir tableau 4 et figures 1 et 2. **Tableau 4. Résultats d'efficacité de l'étude PACIFIC^a**

	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
SG		
Nombre de décès (%)	183 (38,4 %)	116 (48,9 %)
Médiane (mois) (IC à 95 %)	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	
SG à 24 mois (%) (IC à 95 %)	66,3% (61,7% ; 70,4 %)	55,6% (48,9% ; 61,3 %)
Valeur de p	0,005	
SSP		
Nombre d'événements (%)	214 (45,0 %)	157 (66,2 %)
SSP médiane ^a (mois) (IC à 95 %)	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	
SSP à 12 mois (%) (IC à 95 %)	55,9 % (51,0 % ; 60,4 %)	35,3 % (29,0 % ; 41,7 %)
SSP à 18 mois (%) (IC à 95 %)	44,2 % (37,7 % ; 50,5 %)	27,0 % (19,9 % ; 34,5 %)
SSP2 ^b		
SSP2 ^b médiane (mois) (IC à 95 %)	28,3 (25,1 ; 34,7)	17,1 (14,5 ; 20,7)
HR (IC à 95 %)	0,58 (0,46, 0,73)	
Valeur de p	p < 0,0001	

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

^b 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

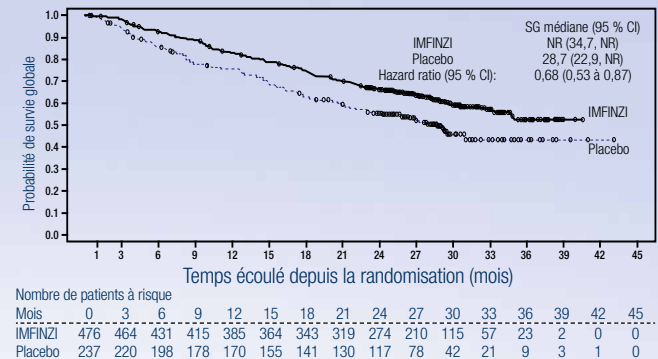
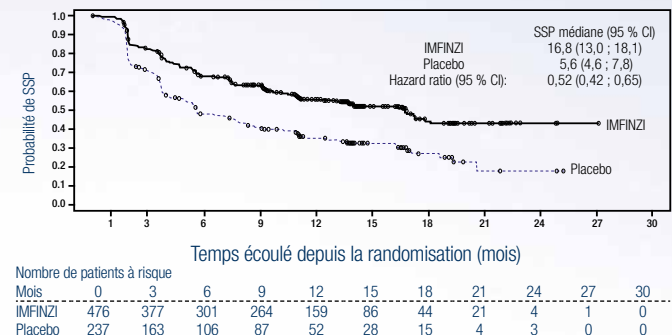


Figure 2 Courbe de Kaplan-Meier de la SSP



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 ≥ 1 %

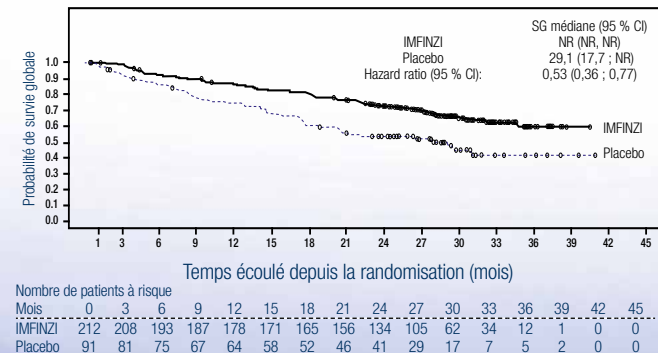
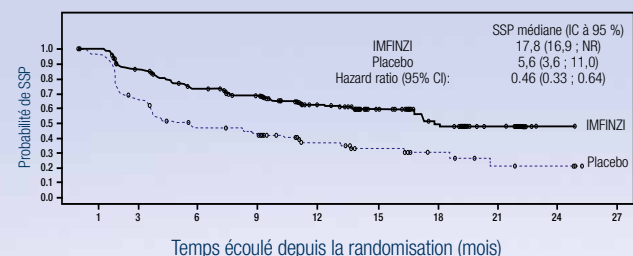


Figure 4. Courbe de Kaplan-Meier de la SSP chez les PD-L1 TC $\geq 1\%$



Nombre de patients à risque

Mois	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
IMFINZI	212	174	143	127	82	52	30	14	1	0
Placebo	91	59	39	34	20	13	8	4	3	0

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

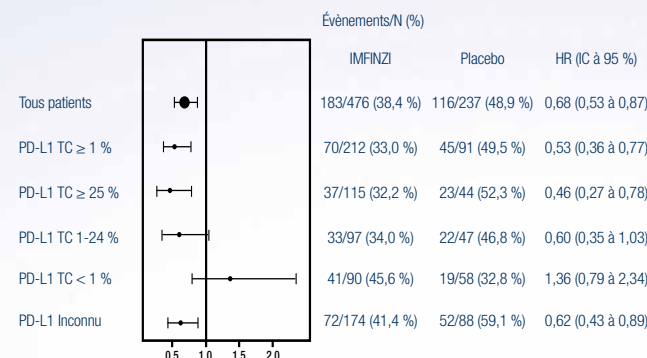
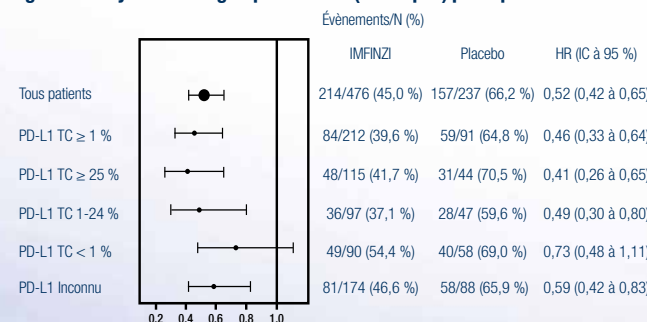


Figure 6. Analyse en sous-groupe de la SSP (Forest plot) par expression des taux PD-L1



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 évaluable 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 trémélumab en association avec l'étoposide associé au carboplatine, ou au cisplatine. CASPIAN était une étude multicentrique randomisée menée en ouvert chez 805 patients atteints d'un CBPC-SE naïfs de traitement avec un indice de performance OMS/ECOG de 0 ou 1, pesant > 30 kg, aptes à recevoir une chimiothérapie à base de platine en traitement de première ligne du CBPC, avec une espérance de vie ≥ 12 semaines, au moins une lésion cible selon les critères RECIST 1.1 et une fonction organique et médullaire adéquate. Les patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques ou traitées étaient éligibles. L'étude n'incluait pas de patients ayant des antécédents de radiothérapie thoracique ; des antécédents de déficit immunitaire primitif actif ; des affections auto-immunes, y compris un syndrome paranéoplasique (SPN) ; des affections auto-immunes ou inflammatoires documentées actives ou antérieures ; ayant utilisé des immunosuppresseurs systémiques dans les 14 jours précédant la première dose de traitement, à l'exception d'une dose physiologique de corticostéroïdes 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 + trémélumab 75 mg + étoposide et soit carboplatine, soit cisplatine • Bras 2 : IMFINZI 1 500 mg + étoposide et soit carboplatine, soit cisplatine • Bras 3 : soit carboplatine (ASC 5 ou 6 mg/mL/min), soit cisplatine (75-80 mg/m²) au Jour 1 et étoposide (80-100 mg/m²) par voie intraveineuse aux Jours 1, 2 et 3 de chaque cycle de 21 jours entre 4 et 6 cycles. Pour les patients randomisés dans les bras 1 et 2, l'étoposide et soit le carboplatine, soit le cisplatine, étaient limités à 4 cycles, toutes les 3 semaines après la randomisation. IMFINZI en monothérapie était poursuivi toutes les 4 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. L'administration d'IMFINZI en monothérapie était autorisée au-delà de la progression de la maladie si le patient était cliniquement stable et tirait un bénéfice clinique tel que déterminé par l'investigateur. Les patients randomisés dans le bras 3 étaient autorisés à recevoir un total de 6 cycles d'étoposide et soit de carboplatine, soit de cisplatine. À l'issue de l'étoposide + platine, une ICP était autorisée uniquement dans le Bras 3, à la discrétion de l'investigateur. Des évaluations tumorales ont été réalisées à la semaine 6 et à la semaine 12 à partir de la date de randomisation, puis toutes les 8 semaines jusqu'à progression objective confirmée de la maladie. Les évaluations de la survie avaient lieu tous les 2 mois après l'arrêt du traitement. Les critères principaux d'évaluation de l'étude étaient la survie globale (SG) sous IMFINZI + étoposide + platine (bras 2) vs. étoposide + platine seuls (bras 3) et IMFINZI + trémélumab + 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 ≥ 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*

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

^b 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.

^c 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 % (Lan2and2DeMets 1983).

^d Réponse objective confirmée.

^e Analyse post-hoc.

Figure 7. Courbe de Kaplan-Meier de la SG

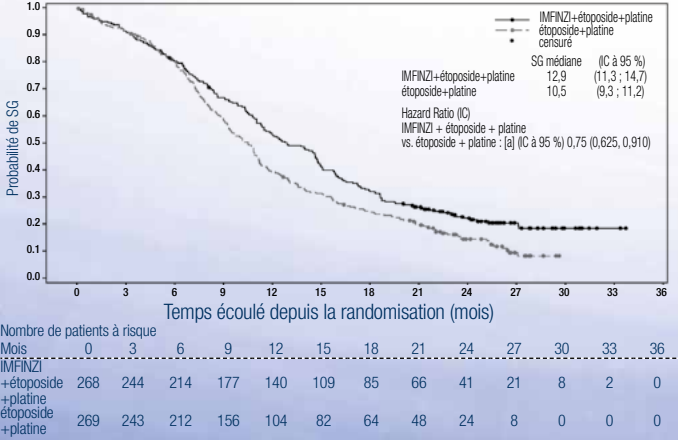
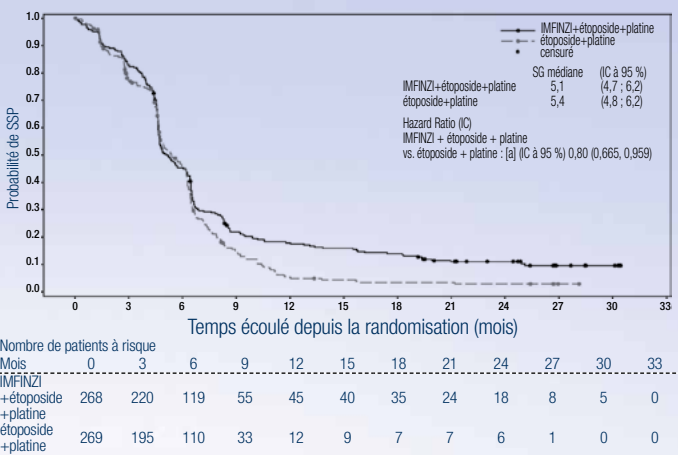


Figure 8. Courbe de Kaplan-Meier de la SSP



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_{ss}) de 8,16 ml/heure au jour 365 ; la diminution de la CL_{ss} n'a pas été considérée cliniquement pertinente. La demi-vie terminale ($t_{1/2}$), d'après la CL initiale, était d'environ 18 jours. Il n'a pas été observé de différence cliniquement significative entre la PK du durvalumab administré en monothérapie et en association avec une chimiothérapie. 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 antitumoraux (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 x 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 x LSN et n'importe quelle ASAT) ou de l'insuffisance hépatique sévère (bilirubine > 3,0 x 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. **DONNEES 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 fœtus, et dans les modèles de gestation allogénique chez la souris, la perturbation de la voie de signalisation PD-L1 s'est traduite par une augmentation de la mort fœtale. Dans les études de reproduction chez l'animal, l'administration du durvalumab à des singes cynomolgus femelles gestantes depuis la confirmation de la grossesse jusqu'à la mise bas, à des niveaux d'exposition environ 18 fois supérieurs à ceux observés à la dose clinique de 10 mg/kg de durvalumab (d'après l'AUC), a été associée à un transfert placentaire mais n'a pas été associée à une toxicité maternelle ni à des effets sur le développement embryofœtal, l'issue de la grossesse ou le développement post-natal. Des niveaux négligeables de durvalumab ont été trouvés dans le lait du singe cynomolgus le 28^{ème} jour après la naissance. **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, 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>.

Références bibliographiques

- (1) Résumé des Caractéristiques du Produit IMFINZI®.
- (2) Paz-Ares L. et al., Durvalumab Plus Platinum-Etoposide Versus Platinum-Etoposide in First-Line Treatment of Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer (CASPIAN): A Randomised, Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial. Lancet 2019; 394: 1929-1939.
- (3) EMA. CHMP group of variations including an extension of indication assessment report. 23 July 2020.EMA/CHMP/210563/202.

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



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>

