

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

 IMFINZI®

durvalumab pour injection

Concentré en solution pour perfusion, 50 mg / mL, perfusion intraveineuse

Norme reconnue

Antinéoplasique, anticorps monoclonal

(Code de classification anatomique, thérapeutique et chimique : L01FF03)

IMFINZI, indiqué pour :

- le traitement des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, dont :
 - la maladie a progressé durant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine;
 - la maladie a progressé au cours des 12 mois suivant une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base de sels de platine;

a reçu l'autorisation de mise en marché avec conditions en attendant les résultats d'études permettant de vérifier son bienfait clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation accordée. Pour obtenir de plus amples renseignements sur IMFINZI, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – médicaments : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>.

IMFINZI, indiqué pour ce qui suit :

- Traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade III localement avancé et inopérable, dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de sels de platine.
- Traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer du poumon à petites cellules (CPPC) de stade étendu en association avec l'étoposide et le carboplatine ou le cisplatine.
- Traitement des patients atteints d'un cancer des voies biliaires (CVB) localement avancé ou métastatique en association avec une chimiothérapie à base de gemcitabine.

a reçu l'autorisation de mise en marché sans conditions.

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road, bureau 5000
Mississauga (Ontario)
L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca

Date de l'autorisation initiale :
3 novembre 2017

Date de révision :
29 mai 2024

Numéro de contrôle : 282725

IMFINZI® est une marque déposée d'AstraZeneca AB, utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

© AstraZeneca Canada Inc. 2024

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est un type d'autorisation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données d'efficacité clinique prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou extrêmement débilitante. Ils ont démontré un bienfait prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base d'une évaluation des risques et des bienfaits. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ont fourni la preuve que leur profil bienfaits/risques est sensiblement meilleur que celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les commanditaires/fabricants entreprennent des études cliniques supplémentaires pour vérifier les bienfaits escomptés, dans les délais convenus.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS	09/2022
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	05/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	05/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées	09/2022

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE3

TABLE DES MATIÈRES3

1	INDICATIONS	5
	1.1 Pédiatrie	5
	1.2 Gériatrie.....	5
2	CONTRE-INDICATIONS	5
4	POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
	4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
	4.4 Administration	12
	4.5 Dose oubliée.....	13
5	SURDOSAGE	13
6	FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	14
	7.1 Populations particulières.....	18
	7.1.1 Femmes enceintes	18
	7.1.2 Femmes qui allaitent	19
	7.1.3 Enfants et adolescents	19
	7.1.4 Personnes âgées	19
8	EFFETS INDÉSIRABLES	20
	8.1 Aperçu des effets indésirables	20
	8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	25
	8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	38
	8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	39
	8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	43
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	43
	9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	43
	9.3 Interactions médicament-comportement	43
	9.4 Interactions médicament-médicament	43
	9.5 Interactions médicament-aliment	43

9.6	Interactions médicament-plante médicinale	43
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	43
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	44
10.1	Mode d'action	44
10.2	Pharmacodynamie	44
10.3	Pharmacocinétique.....	44
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	45
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	45
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	46
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	46
14	ÉTUDES CLINIQUES	46
14.1	Études cliniques par indication	46
	Carcinome urothélial.....	46
	Cancer du poumon non à petites cellules de stade III localement avancé et inopérable	49
	Cancer du poumon à petites cellules (CPPC) de stade étendu	57
	Cancer des voies biliaires localement avancé ou métastatique	60
14.4	Immunogénicité.....	63
15	MICROBIOLOGIE.....	64
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	64
17	MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE.....	64
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT-E-S	65

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Carcinome urothélial

IMFINZI® (durvalumab pour injection) est indiqué pour :

- le traitement des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, pour lesquels :
 - la maladie a progressé durant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine;
 - la maladie a progressé au cours des 12 mois suivant une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base de sels de platine.

L'autorisation de mise en marché avec conditions a été fondée sur un taux de réponse tumorale prometteur et la durée de la réponse. Aucune amélioration de la survie ou atténuation des symptômes associés à la maladie n'a été établie (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Cancer du poumon non à petites cellules de stade III localement avancé et inopérable

Imfinzi est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade III localement avancé et inopérable, dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de sels de platine.

Cancer du poumon à petites cellules de stade étendu

Imfinzi, en association avec l'étoposide et le carboplatine ou le cisplatine, est indiqué dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer du poumon à petites cellules (CPPC) de stade étendu.

Cancer des voies biliaires localement avancé ou métastatique

Imfinzi, en association avec une chimiothérapie à base de gemcitabine, est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un cancer des voies biliaires (CVB) localement avancé ou métastatique.

1.1 Pédiatrie

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'Imfinzi chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, l'utilisation de ce médicament chez les enfants et les adolescents n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [7.1.3 Enfants et adolescents](#)).

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucune différence sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité n'a été signalée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans) (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Imfinzi (durvalumab) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au durvalumab, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris à l'un des ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants de son contenant. Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée d'Imfinzi (durvalumab) dépend de l'indication. Imfinzi est administré par perfusion intraveineuse sur 60 minutes.

Carcinome urothélial

La dose recommandée d'Imfinzi est de 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 1500 mg toutes les 4 semaines. Le traitement doit continuer tant qu'un bienfait clinique est observé ou jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Les patients dont le poids corporel est de 30 kg ou moins doivent recevoir une dose basée sur le poids, équivalant à 10 mg/kg d'Imfinzi toutes les 2 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg.

Pour les patients ayant déjà été traités dans l'étude déterminante, le traitement par Imfinzi était permis jusqu'à l'atteinte d'au moins un des critères d'abandon, notamment :

- Survenue d'une manifestation indésirable (MI) étant une contre-indication à une administration additionnelle
- Grossesse ou intention de devenir enceinte
- Toute MI ayant répondu aux critères d'abandon
- Toute MI liée au médicament de grade ≥ 3 , à l'exception des effets toxiques n'ayant pas répondu aux critères d'abandon
- Réaction liée à la perfusion de grade ≥ 3
- Confirmation de la progression de la maladie et détermination par le chercheur que le patient ne bénéficiait plus du traitement

Cancer du poumon non à petites cellules de stade III localement avancé et inopérable

La dose recommandée d'Imfinzi est de 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 1500 mg toutes les 4 semaines. Le traitement doit continuer pendant un an, ou jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Les patients dont le poids corporel est de 30 kg ou moins doivent recevoir une dose basée sur le poids, équivalant à 10 mg/kg d'Imfinzi toutes les 2 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg.

Cancer du poumon à petites cellules de stade étendu

La dose recommandée d'Imfinzi est de 1500 mg en association avec une chimiothérapie (étoposide et soit le carboplatine ou le cisplatine, voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)) toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles, suivis de 1500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Les patients dont le poids corporel est de 30 kg ou moins doivent recevoir une dose basée sur le 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.

Veuillez consulter également les renseignements thérapeutiques complets des agents chimiothérapeutiques appropriés, dans leur monographie respective.

Cancer des voies biliaires localement avancé ou métastatique

La dose recommandée d'Imfinzi est de 1500 mg en association avec une chimiothérapie à base de gemcitabine toutes les 3 semaines (21 jours), suivis de 1500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Les patients dont le poids corporel est de 30 kg ou moins doivent recevoir une dose basée sur le poids de 20 mg/kg d'Imfinzi en association avec une chimiothérapie toutes les 3 semaines (21 jours), suivis de 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg.

Veillez consulter également les renseignements thérapeutiques complets des agents chimiothérapeutiques appropriés, dans leur monographie respective.

Ajustement posologique

Il peut être nécessaire de suspendre ou de cesser l'administration du médicament pour des raisons d'innocuité ou de tolérabilité individuelle. Aucune réduction ou augmentation de la dose d'Imfinzi n'est recommandée. En général, il faut suspendre le traitement par Imfinzi dans le cas d'effets indésirables graves (grade 3) d'origine immunitaire. Il faut cesser définitivement le traitement par Imfinzi dans le cas d'effets indésirables mettant la vie en danger (grade 4) d'origine immunitaire, d'effets indésirables récurrents graves (grade 3) d'origine immunitaire qui nécessitent un traitement immunosuppresseur général, ou lorsqu'on ne peut réduire la dose de corticostéroïde à 10 mg ou moins de prednisone ou l'équivalent par jour dans les 12 semaines suivant l'instauration de la corticothérapie.

Les effets indésirables d'origine immunitaire nécessitant une prise en charge particulière sont résumés au [tableau 1](#). Consulter [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) pour plus de recommandations sur la prise en charge et de renseignements sur les questions de surveillance et d'évaluation.

Tableau 1 Modifications recommandées pour le traitement par Imfinzi dans le cas d'effets indésirables d'origine immunitaire

Effets indésirables	Gravité^a	Modification du traitement par Imfinzi
Pneumonite/pneumopathie pulmonaire interstitielle d'origine immunitaire	Grade 2	Suspendre le traitement ^b
	Grade 3 ou 4	Cesser définitivement le traitement
Hépatite d'origine immunitaire	Taux d'ALAT ou d'ASAT > 3 à ≤ 5 fois la LSN ou taux de bilirubine totale > 1,5 à ≤ 3 fois la LSN	Suspendre le traitement ^b
	Taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 à ≤ 10 fois la LSN	Suspendre le traitement ^b
	Taux simultané d'ALAT ou d'ASAT > 3 fois la LSN et taux de bilirubine totale > 2 fois la LSN ^c	Cesser définitivement le traitement
	Taux d'ALAT ou d'ASAT > 10 fois la LSN ou Taux de bilirubine totale > 3 fois la LSN	

Effets indésirables	Gravité ^a	Modification du traitement par Imfinzi
Hépatite d'origine immunitaire chez les patients ayant une propagation de la tumeur secondaire dans le foie avec des valeurs initiales anormales ^d	Taux d'ALAT ou d'ASAT > 2,5 à ≤ 5 fois les VI et ≤ 20 fois la LSN	Suspendre le traitement ^b
	Taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 à ≤ 7 fois les VI et ≤ 20 fois la LSN ou Taux simultané d'ALAT ou d'ASAT > 2,5 à ≤ 5 fois les VI et ≤ 20 fois la LSN et taux de bilirubine totale > 1,5 à < 2 fois la LSN ^c	Suspendre le traitement ^b
	Taux d'ALAT ou d'ASAT > 7 fois les VI ou > 20 fois la LSN, selon la première éventualité ou Taux de bilirubine totale > 3 fois la LSN	Cesser définitivement le traitement
Colite ou diarrhée d'origine immunitaire	Grade 2 ou 3	Suspendre le traitement ^b
	Grade 4 ou grade 3 récidivant	Cesser définitivement le traitement
	Perforation intestinale de TOUT grade	Cesser définitivement le traitement

Effets indésirables	Gravité^a	Modification du traitement par Imfinzi
Endocrinopathies d'origine immunitaire : Hyperthyroïdie, thyroïdite	Grades 2-4	Suspendre le traitement jusqu'à la stabilisation de l'état clinique
Endocrinopathies d'origine immunitaire : Hypothyroïdie	Grades 2-4	Aucun changement
Endocrinopathies d'origine immunitaire : Insuffisance surrénalienne, Hypophysite/ hypopituitarisme	Grades 2-4	Suspendre le traitement jusqu'à la stabilisation de l'état clinique
Endocrinopathies d'origine immunitaire : Diabète de type 1	Grades 2-4	Aucun changement
Néphrite d'origine immunitaire	Grade 2 accompagné d'une créatininémie > 1,5 à 3 fois la LSN ou le taux initial	Suspendre le traitement ^b
	Grade 3 accompagné d'une créatininémie > 3 fois le taux initial ou > 3 à 6 fois la LSN Grade 4 accompagné d'une créatininémie > 6 fois la LSN	Cesser définitivement le traitement
Éruption cutanée ou dermatite d'origine immunitaire (y compris la pemphigoïde)	Grade 2 pendant > 1 semaine ou grade 3	Suspendre le traitement ^b
	Grade 4 ou grade 3 récidivant	Cesser définitivement le traitement
Infection	Grade 3 ou 4	Suspendre le traitement
Myocardite d'origine immunitaire	Grades 2-4	Cesser définitivement le traitement

Effets indésirables	Gravité^a	Modification du traitement par Imfinzi
Myosite/polymyosite/rhabdomyolyse d'origine immunitaire	Grade 2 ou 3	Suspendre le traitement ^{b,f}
	Grade 4 ou grade 3 récidivant	Cesser définitivement le traitement
Réactions liées à la perfusion	Grade 1 ou 2	Interrompre la perfusion ou en ralentir la vitesse
	Grade 3 ou 4	Cesser définitivement le traitement
Myasthénie grave d'origine immunitaire	Grades 2-4	Cesser définitivement le traitement
Encéphalite d'origine immunitaire	Grades 2-4	Cesser définitivement le traitement
Syndrome de Guillain-Barré d'origine immunitaire	Grades 2-4	Cesser définitivement le traitement
Autres effets indésirables d'origine immunitaire (y compris la thrombocytopénie et la pancréatite d'origine immunitaire, l'arthrite et l'uvéite d'origine immunitaire)	Grade 2 ou 3	Suspendre le traitement ^b
	Grade 4 ou grade 3 récidivant	Cesser définitivement le traitement

^a Version 4.03 des Common Terminology Criteria for Adverse Events. ALAT : alanine aminotransférase; ASAT : aspartate aminotransférase; LSN : limite supérieure de la normale; VI = valeurs initiales.

^b Après avoir suspendu le traitement, on peut reprendre l'administration d'Imfinzi dans les 12 semaines lorsque les effets indésirables atteignent un grade ≤ 1 et que la dose de corticostéroïde a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone par jour ou l'équivalent.

^c Chez les patients dont l'hépatite a une autre cause, suivre les recommandations relatives à la hausse du taux d'ALAT ou d'ASAT sans augmentation concomitante du taux de bilirubine.

^d Si les taux d'ALAT et d'ASAT sont inférieurs ou équivalents à la LSN au départ chez les patients présentant une propagation tumorale dans le foie, suspendre le traitement ou cesser définitivement le traitement par le durvalumab en fonction des recommandations relatives à l'hépatite sans propagation tumorale dans le foie.

^e Cesser définitivement le traitement par Imfinzi si l'effet indésirable ne s'atténue pas jusqu'à un grade ≤ 1 en 30 jours ou s'il y a des signes d'insuffisance respiratoire.

Dans le cas d'effets indésirables d'origine non immunitaire, il faut suspendre le traitement par Imfinzi lorsqu'il s'agit d'effets indésirables de grade 2 et 3 jusqu'à ce que le grade soit revenu à ≤ 1 ou aux valeurs initiales. Il faut cesser le traitement par Imfinzi dans le cas d'effets indésirables de grade 4 (à l'exception de résultats de laboratoire anormaux de grade 4; dans un tel cas, la décision de cesser le traitement devrait être fondée sur la présence de signes/symptômes cliniques et selon le jugement clinique).

Populations particulières

Une analyse pharmacocinétique de population n'a pas permis de déceler d'effet cliniquement significatif sur le paramètre de clairance dans le modèle en raison de l'âge, du poids corporel, du sexe ou de la race du patient; par conséquent, aucun ajustement posologique d'Imfinzi n'est recommandé (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'Imfinzi chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, l'utilisation de ce médicament chez les enfants et les adolescents n'est pas autorisée par Santé Canada.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés (≥ 65 ans) (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Insuffisance rénale : Une analyse pharmacocinétique de population n'a pas permis de déceler d'effet cliniquement significatif découlant d'une insuffisance rénale légère à modérée sur le paramètre de clairance dans le modèle; par conséquent, aucun ajustement posologique d'Imfinzi n'est recommandé chez les patients. L'effet d'une insuffisance rénale grave (ClCr de 15 à 29 mL/min) sur la pharmacocinétique du durvalumab est inconnu (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Insuffisance hépatique : Une analyse pharmacocinétique de population n'a pas permis de déceler d'effet cliniquement significatif découlant d'une insuffisance hépatique légère ou modérée sur le paramètre de clairance dans le modèle; par conséquent, aucun ajustement posologique d'Imfinzi n'est recommandé chez les patients. Imfinzi n'a pas été étudié chez les patients présentant une atteinte hépatique grave (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

4.4 Administration

Imfinzi ne doit être administré qu'en perfusion intraveineuse.

Lorsqu'Imfinzi est administré en association avec la chimiothérapie le même jour, il faut administrer Imfinzi avant la chimiothérapie.

Imfinzi est offert en fiole à usage unique et ne contient aucun agent de conservation; par conséquent, les techniques d'asepsie doivent être respectées.

- Examiner visuellement le produit pour détecter la présence de particules et d'une coloration anormale. Imfinzi est une solution limpide à opalescente, incolore à jaune pâle. Jeter la fiole si la solution est trouble ou de couleur anormale ou si des particules sont visibles. Ne pas agiter la fiole.
- Prélever le volume requis de la ou des fioles d'Imfinzi et transférer dans un sac pour perfusion intraveineuse (i.v.) contenant une solution pour injection de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 %. Mélanger la solution diluée en la renversant délicatement. La concentration finale du produit dans la solution diluée devrait se situer entre 1 mg/mL et 15 mg/mL.
- Ne pas congeler ni agiter la solution.

- On n'a observé aucune incompatibilité entre Imfinzi et le chlorure de sodium à 0,9 % ou le dextrose à 5 %.
- Imfinzi ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicaux à l'exception de ceux mentionnés ci-dessus.
- Prendre les précautions nécessaires pour assurer la stérilité des solutions préparées.
- Ne pas réintroduire d'aiguille dans la fiole après avoir prélevé le médicament; n'administrer qu'une dose par fiole.
- Administrer la solution de perfusion une fois préparée. Jeter toute portion inutilisée restant dans la fiole (voir 11 **CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**).
- Administrer la solution de perfusion sur une période de 60 minutes au moyen d'une tubulure de perfusion intraveineuse munie d'un filtre intégré stérile à pores de 0,2 ou 0,22 micron et à faible liaison protéique.
- Ne pas administrer d'autres médicaments en même temps par la même tubulure de perfusion. Après chaque dose, rincer la tubulure de perfusion.

4.5 Dose oubliée

Si une dose d'Imfinzi a été omise, le rendez-vous doit être replanifié le plus rapidement possible.

5 SURDOSAGE

Il n'y a pas de traitement particulier du surdosage avec Imfinzi, et les symptômes possibles du surdosage sont inconnus. En cas de surdosage, les professionnels de la santé devraient prendre des mesures générales de soutien et traiter les symptômes.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour faciliter la traçabilité des médicaments biologiques, y compris des agents biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de noter le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif), ainsi que d'autres indicateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 2 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Solution dans une fiole à usage unique de : <ul style="list-style-type: none"> • 120 mg de durvalumab / 2,4 mL (concentration nominale de 50 mg/mL) • 500 mg de durvalumab / 10 mL (concentration nominale de 50 mg/mL) 	L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80, α,α -tréhalose dihydraté et eau pour injection.

Imfinzi est une solution stérile, sans agent de conservation, limpide à opalescente, incolore à jaunâtre et exempte de particules visibles.

Conditionnement

Fiole de 10 mL en verre de type 1, avec bouchon en élastomère et sceau amovible en aluminium blanc, contenant 500 mg de durvalumab dans 10 mL de solution concentrée. Boîte de 1 fiole.

Fiole de 10 mL en verre de type 1, avec bouchon en élastomère et sceau amovible en aluminium gris, contenant 120 mg de durvalumab dans 2,4 mL de solution concentrée. Boîte de 1 fiole.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Imfinzi (durvalumab) doit être administré sous la supervision de professionnels de la santé expérimentés dans le traitement du cancer.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si le patient subit des effets indésirables qui réduisent sa capacité à se concentrer et à réagir, il faut lui déconseiller de conduire ou de faire fonctionner des machines.

Système immunitaire

Effets indésirables d'origine immunitaire

Les effets indésirables soupçonnés d'être d'origine immunitaire doivent être évalués adéquatement pour confirmer cette cause ou pour exclure d'autres causes. Selon la gravité de l'effet indésirable, la prise d'Imfinzi doit être suspendue ou on doit cesser définitivement le traitement. On doit instaurer un traitement par des corticostéroïdes ou une hormonothérapie. Dans le cas de manifestations nécessitant un traitement par des corticostéroïdes, une fois que le grade est revenu à ≤ 1 , commencer à réduire progressivement la dose de corticostéroïdes et poursuivre la réduction sur une période d'au moins 1 mois. Envisager d'augmenter la dose des corticostéroïdes et/ou d'utiliser des immunosuppresseurs à action générale additionnels en cas d'aggravation ou en l'absence d'amélioration.

Les effets indésirables observés avec des immunothérapies comme Imfinzi pourraient être différents de ceux observés dans les traitements qui ne sont pas des immunothérapies et nécessiter une immunosuppression. La détection précoce des effets indésirables et l'intervention rapide constituent une part importante de l'utilisation sécuritaire d'Imfinzi. Au cours des essais cliniques, la plupart des effets indésirables d'origine immunitaire étaient réversibles et ont pu être pris en charge par l'interruption du traitement par Imfinzi, l'administration de corticostéroïdes et/ou des soins de soutien. Consulter [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [tableau 1](#) pour les modifications recommandées pour le traitement.

Pneumonite d'origine immunitaire

Des cas de pneumonite ou de pneumopathie interstitielle d'origine immunitaire, dont certains ont été mortels, définis par le besoin de recourir à des corticostéroïdes à action générale et par l'absence d'autre cause évidente, sont survenus chez des patients recevant Imfinzi durant les études cliniques (voir 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Pneumonite d'origine immunitaire](#)). Les signes et les symptômes de pneumonite doivent être surveillés. Il faut confirmer par radiographie une pneumonite soupçonnée et exclure d'autres causes de nature infectieuse et liées à la maladie, et effectuer une prise en charge selon les recommandations présentées dans 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [tableau 1](#). Pour les manifestations de grade 2, on doit commencer par une dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivie d'une diminution progressive. Pour les manifestations de grade 3 ou 4, on doit commencer par une dose initiale de 2 à 4 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou l'équivalent suivie d'une diminution progressive.

Pneumonite et pneumonite radique

La pneumonite est fréquemment observée chez les patients qui reçoivent une radiothérapie aux poumons, et le tableau clinique de la pneumonie radique et celui d'autres formes de pneumonite sont très semblables. Des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade III localement avancé et inopérable et ayant terminé une chimioradiothérapie de 1 à 42 jours avant le début de l'étude ont été recrutés dans l'étude PACIFIC. Un plus grand nombre de pneumonites, qu'elles soient d'origine immunitaire ou radique, sont survenues chez les patients traités par Imfinzi que chez les patients recevant le placebo (voir 8.2 [Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)). Le délai médian avant l'apparition de la pneumonite a été de 55 jours (fourchette : 1 à 406 jours) dans le groupe traité par Imfinzi et de 55 jours (fourchette : 1 à 255 jours) dans le groupe recevant le placebo.

Hépatite d'origine immunitaire

Des cas d'hépatite d'origine immunitaire, dont certains ont été mortels, définis par le besoin de recourir à des corticostéroïdes à action générale et par l'absence d'autre cause évidente, sont survenus chez des patients recevant Imfinzi durant les études cliniques (voir 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Hépatite d'origine immunitaire](#)). Les indications d'anomalies de la fonction hépatique doivent être surveillées avant chaque perfusion avec Imfinzi. L'hépatite d'origine immunitaire doit être prise en charge selon les recommandations présentées dans 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [tableau 1](#). On doit administrer des corticostéroïdes selon une dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivie d'une diminution progressive pour tous les grades.

Colite d'origine immunitaire

Une colite d'origine immunitaire, définie par le besoin de recourir à des corticostéroïdes à action générale et par l'absence d'autre cause évidente, est survenue chez des patients recevant Imfinzi durant les études cliniques (voir 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Colite d'origine immunitaire](#)). Les signes et les symptômes de colite ou de diarrhée doivent être surveillés et les patients doivent être pris en charge selon les recommandations présentées dans 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [tableau 1](#). On doit administrer des corticostéroïdes selon une dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivie d'une diminution progressive pour les grades 2 à 4. Consulter immédiatement un chirurgien si on soupçonne la présence d'une perforation intestinale de TOUT grade.

Endocrinopathies d'origine immunitaire

Hypothyroïdie/hyperthyroïdie/thyroïdite d'origine immunitaire

Une hypothyroïdie, une hyperthyroïdie et une thyroïdite d'origine immunitaire sont survenues chez des patients recevant Imfinzi durant les études cliniques (voir 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Hypothyroïdie d'origine immunitaire](#), [Hyperthyroïdie d'origine immunitaire](#), [Thyroïdite d'origine immunitaire](#)). Les indications d'anomalies de la fonction thyroïdienne doivent être surveillées avant chaque perfusion ou au moins une fois par mois durant le traitement. En présence d'hypothyroïdie, les patients doivent être pris en charge selon les recommandations présentées dans 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [tableau 1](#). Dans le cas d'une hypothyroïdie d'origine immunitaire, instaurer une hormonothérapie thyroïdienne substitutive en fonction du tableau clinique pour les grades 2 à 4. Dans le cas d'une hyperthyroïdie/thyroïdite d'origine immunitaire, on peut recourir à une prise en charge des symptômes pour les grades 2 à 4.

En présence d'hyperthyroïdie symptomatique, les patients doivent être pris en charge selon les lignes directrices de l'établissement concerné. Voir 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [tableau 1](#).

Insuffisance surrénalienne d'origine immunitaire

Une insuffisance surrénalienne d'origine immunitaire est survenue chez des patients recevant Imfinzi durant les études cliniques (voir 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Insuffisance surrénalienne d'origine immunitaire](#)). Les signes cliniques et les symptômes d'insuffisance surrénalienne doivent être surveillés. En présence d'insuffisance surrénalienne symptomatique, les patients doivent être pris en charge selon les recommandations de la section 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [tableau 1](#). On doit administrer des corticostéroïdes selon une dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivie d'une diminution progressive et d'une hormonothérapie substitutive en fonction du tableau clinique pour les grades 2 à 4.

Hypophysite/hypopituitarisme d'origine immunitaire

Une hypophysite ou un hypopituitarisme d'origine immunitaire a été observé dans des études cliniques sur des produits qui ciblent PD1/PD-L1, dont Imfinzi (voir 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Hypophysite d'origine immunitaire](#)). Les signes cliniques et les symptômes d'hypophysite doivent être surveillés. En présence d'hypophysite ou d'hypopituitarisme symptomatiques, les patients doivent être pris en charge selon les recommandations présentées dans 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [tableau 1](#). On doit administrer des corticostéroïdes selon une dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivie d'une diminution progressive et d'une hormonothérapie substitutive en fonction du tableau clinique pour les grades 2 à 4.

Diabète de type 1 d'origine immunitaire

Un diabète de type 1 d'origine immunitaire, qui peut survenir avec une acidocétose diabétique, a été observé dans des études cliniques sur des produits qui ciblent PD1/PD-L1, dont Imfinzi (voir 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Diabète de type 1 d'origine immunitaire](#)). Les signes cliniques et les symptômes de diabète de type 1 doivent être surveillés. En présence de diabète de type 1 symptomatique, les patients doivent être pris en charge selon les recommandations présentées dans 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [tableau 1](#). On peut instaurer un traitement par l'insuline en fonction du tableau clinique pour les grades 2 à 4.

Néphrite d'origine immunitaire

Une néphrite d'origine immunitaire, définie par le besoin de recourir à des corticostéroïdes à action générale et par l'absence d'autre cause évidente, est survenue chez des patients recevant Imfinzi durant les études cliniques (voir 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Néphrite d'origine immunitaire](#)). Les indications d'anomalies de la fonction rénale doivent être surveillées avant le traitement par Imfinzi et périodiquement pendant ce dernier; le cas échéant, les patients doivent être pris en charge selon les recommandations présentées dans 4

[POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [tableau 1](#). On doit administrer des corticostéroïdes selon une dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivie d'une diminution progressive pour les grades 2 à 4.

Éruption cutanée d'origine immunitaire

Une éruption cutanée ou une dermatite d'origine immunitaire (y compris la pemphigoïde), définies par le besoin de recourir à des corticostéroïdes à action générale et par l'absence d'autre cause évidente, sont survenues chez des patients recevant Imfinzi durant les études cliniques (voir 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Éruption cutanée d'origine immunitaire](#)). Les signes et les symptômes d'éruption cutanée ou de dermatite doivent être surveillés et les patients doivent être pris en charge selon les recommandations présentées dans 4

[POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [tableau 1](#). On doit administrer des corticostéroïdes selon une dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivie d'une diminution progressive pour le grade 2 sur une période d'au moins 1 semaine ou pour les grades 3 et 4.

Myocardite d'origine immunitaire

Une myocardite d'origine immunitaire, pouvant être mortelle, est survenue chez des patients recevant Imfinzi (voir 8.2 [Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)). Les signes et les symptômes de myocardite d'origine immunitaire doivent être surveillés et les patients doivent être pris en charge selon les recommandations présentées dans 4

[POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [tableau 1](#). On doit administrer des corticostéroïdes selon une dose initiale de 2 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivie d'une diminution progressive pour les grades 2 à 4. Si aucune amélioration n'est observée en 2 à 3 jours malgré la prise de corticostéroïdes, entreprendre immédiatement un traitement immunosuppresseur additionnel. Une fois la résolution obtenue (grade 0), commencer à réduire progressivement la dose de corticostéroïdes et poursuivre la réduction sur une période d'au moins 1 mois.

Autres effets indésirables d'origine immunitaire

Étant donné le mode d'action d'Imfinzi, d'autres effets indésirables d'origine immunitaire pourraient survenir. Dans les études cliniques, de rares cas possiblement d'origine immunitaire de thrombocytopénie immunitaire (dont un a été mortel), de myocardite, de pancréatite, de méningite aseptique, d'uvéïte, de myosite et de polymyosite (mortelle) et d'arthrite d'origine immunitaire ont été observés. Dans les études cliniques ne faisant pas partie de l'ensemble de données groupées, de rares cas de myasthénie grave possiblement d'origine immunitaire ont été observés (voir 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Les effets indésirables d'origine immunitaire rares et cliniquement significatifs qui ont été signalés chez les patients recevant Imfinzi ou d'autres anticorps anti-PD-L1 sont les suivants : syndrome de Stevens-Johnson (SJS)/érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, rhabdomyolyse, encéphalite, polyneuropathie démyélinisante, anémie hémolytique auto-immune, syndrome de Guillain-Barré, anémie aplasique et myélite transverse. Les signes et les symptômes des effets indésirables d'origine immunitaire doivent être surveillés et les patients doivent être pris en charge selon les recommandations présentées dans [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [tableau 1](#). On doit administrer des corticostéroïdes selon une dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivie d'une diminution progressive pour les grades 2 à 4.

Infections

Des infections graves, y compris le sepsis, la fasciite nécrosante et l'ostéomyélite, sont survenues chez des patients recevant Imfinzi dans des études cliniques (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), Infections). Les signes et les symptômes d'infection doivent être surveillés et les patients doivent être traités par des anti-infectieux en présence d'infections soupçonnées ou confirmées selon les recommandations présentées dans [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [tableau 1](#). Traiter les patients par des anti-infectieux en présence d'infections soupçonnées ou confirmées.

Réactions liées à la perfusion

De graves réactions liées à la perfusion ont été signalées chez des patients recevant Imfinzi durant les études cliniques (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les signes et les symptômes de réaction liée à la perfusion doivent être surveillés selon les recommandations présentées dans [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [tableau 1](#). Chez les patients qui ont présenté antérieurement des réactions liées à la perfusion d'Imfinzi, une prémédication pourra être envisagée. Dans le cas de réactions de grade 1 ou 2, envisager une prémédication en prophylaxie des réactions lors des perfusions subséquentes. Dans le cas de réactions de grade 3 ou 4, prendre en charge les réactions graves liées à la perfusion selon les normes de l'établissement, les directives de pratique clinique appropriées et/ou les lignes directrices de sociétés.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

• Fertilité

Il n'y a pas de données sur les effets éventuels d'Imfinzi sur la fertilité chez les humains. Dans des études de toxicologie à doses répétées d'Imfinzi d'une durée allant jusqu'à 3 mois et réalisées chez des macaques de Buffon ayant atteint la maturité sexuelle, aucun effet notable sur les organes reproducteurs mâles ou femelles n'a été observé (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation d'Imfinzi chez les femmes enceintes. D'après son mode d'action, Imfinzi pourrait avoir une incidence sur le maintien de la grossesse et pourrait nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

On sait que l'immunoglobuline humaine de type G1 (IgG1) traverse la barrière placentaire. L'utilisation d'Imfinzi est déconseillée chez la femme enceinte. Les femmes aptes à procréer

doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par Imfinzi et pendant au moins 3 mois après la dernière dose.

Dans les études sur la reproduction animale, l'administration d'Imfinzi à des macaques de Buffon femelles gravides à partir de la confirmation de la grossesse jusqu'à la mise bas, à des degrés d'exposition d'environ 6 à 20 fois plus élevés que ceux observés à la dose clinique de 10 mg/kg d'Imfinzi (selon l'ASC), a été associée à des naissances prématurées, à une mortalité foétale (avortement spontané et mortinatalité) et à une augmentation de la mortalité néonatale comparativement aux animaux témoins (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

7.1.2 Femmes qui allaitent

Il n'existe pas de données concernant la présence de durvalumab dans le lait maternel humain, ni sur l'absorption et les effets du produit chez le nourrisson allaité ou encore sur ses effets sur la production de lait. Chez l'humain, les IgG sont excrétées dans le lait maternel. Dans les études sur la reproduction animale, l'administration de durvalumab à des macaques de Buffon femelles gravides a été associée à un faible taux d'excrétion lié à la dose dans le lait maternel de macaques de Buffon femelles en lactation, et a été associée à une mortalité néonatale prématurée comparativement aux animaux témoins (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Étant donné le risque d'effets indésirables du durvalumab chez les enfants nourris au sein, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par Imfinzi et pendant au moins 3 mois après la dernière dose.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'Imfinzi chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, l'utilisation de ce médicament chez les enfants et les adolescents n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés (≥ 65 ans).

Parmi les 191 patients atteints d'un carcinome urothélial (population d'évaluation de l'efficacité primaire) traités par Imfinzi, 118 patients (61,8 %) avaient 65 ans ou plus. Parmi les 476 patients atteints d'un CPNPC de stade III localement avancé et inopérable (population d'évaluation de l'efficacité primaire) traités par Imfinzi, 215 patients (45,1 %) avaient 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence cliniquement significative sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité n'a été signalée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans).

Parmi les 265 patients atteints de CPPC de stade étendu traités par Imfinzi en association avec une chimiothérapie, 101 patients (38 %) étaient âgés de 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence cliniquement significative sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité n'a été signalée entre les patients de ≥ 65 ans et les patients plus jeunes.

Parmi les 338 patients atteints d'un CVB traités par Imfinzi en association avec une chimiothérapie, 158 (46,7 %) patients étaient âgés de 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence cliniquement significative sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité n'a été observée entre les patients de ≥ 65 ans et les patients plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Carcinome urothélial

L'innocuité d'Imfinzi (durvalumab) a été évaluée dans la cohorte atteinte d'un carcinome urothélial de l'étude 1108. Dans cette cohorte, 191 patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ont été recrutés dans un essai en mode ouvert à un seul groupe. Des 191 patients recrutés, 182 avaient vu leur maladie progresser pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine ou dans les 12 mois suivant une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base de sels de platine. Les patients ont reçu Imfinzi par perfusion intraveineuse à raison de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Le traitement a été poursuivi pendant 12 mois au maximum. La durée médiane de l'exposition a été de 12 semaines (fourchette de 1,6 à 54,3 semaines).

Imfinzi en monothérapie à 10 mg/kg toutes les 2 semaines a été généralement bien toléré dans la population atteinte d'un carcinome urothélial. Les effets indésirables étaient généralement traitables et réversibles à l'interruption du traitement et à l'administration d'immunosuppresseurs, tels que des corticostéroïdes.

Dans l'ensemble et sans égard à la relation avec le traitement, 99,0 % des patients traités (189/191) ont subi une manifestation indésirable. Au moins une manifestation indésirable (MI) grave a été rapportée chez 54,5 % (104/191) des patients (chez 12 de ces derniers, la progression de la maladie a été signalée comme MI grave et chez 9 d'entre eux (4,7 %), les MI graves étaient liées au traitement). Les MI graves les plus fréquentes (survenues chez au moins 2 % des patients) étaient la dorsalgie (4,7 %), l'infection des voies urinaires (4,2 %), l'atteinte rénale aiguë (4,2 %), la détérioration de l'état de santé général (3,7 %), le sepsis (3,1 %), la douleur abdominale (2,6 %), les vomissements (2,6 %), l'hypercalcémie (2,6 %) et la pyrexie (2,1 %). Parmi les 191 patients atteints d'un carcinome urothélial inscrits à l'étude, 15 (7,9 %) ont subi des manifestations indésirables qui ont entraîné la mort : arrêt cardio-respiratoire, subiléus, détérioration de l'état de santé physique général, hépatite d'origine immunitaire, insuffisance hépatique chronique, sepsis, accident vasculaire cérébral, insuffisance rénale aiguë et pneumonite. Parmi ces manifestations, les chercheurs ont considéré un cas de pneumonie et un cas d'hépatite d'origine immunitaire, tous deux de grade 5, comme étant liés au traitement par le durvalumab.

Les manifestations indésirables les plus fréquentes, indépendamment de la relation avec le traitement (tous grades confondus; survenues chez au moins 10 % des patients) étaient la fatigue (35,6 %), la constipation (25,7 %), la diminution de l'appétit (22,5 %), les nausées (22,0 %), l'anémie (18,3 %), la diarrhée (16,8 %), la dorsalgie (16,8 %), l'infection des voies urinaires (16,2 %), la fièvre (15,7 %), l'œdème périphérique (14,1 %), les vomissements (13,1 %), la toux (11,5 %), la dyspnée (11,5 %), l'augmentation du taux sanguin de créatinine (11,0 %), l'arthralgie (10,5 %) et l'asthénie (10,5 %). La majorité des manifestations indésirables étaient de grade 1 ou 2 (légères à modérées); des manifestations de grade 3 ou 4 ont été signalées chez 52 patients (27,2 %). Les manifestations de grade 3 ou 4 les plus fréquentes (> 3 % des patients) ont été l'anémie (9,9 %), l'hyponatrémie (5,8 %), les lésions rénales aiguës (4,7 %), l'infection des voies urinaires (4,2 %), la dorsalgie (4,2 %), la fatigue, le sepsis, l'hypercalcémie et l'asthénie (3,1 % chacune). Des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 liées au traitement ont été rapportées chez 6,8 % des patients; les plus fréquentes (≥ 1 %) étaient la hausse du taux d'ASAT (1,6 %), la hausse du taux d'ALAT (1,0 %) et la hausse de la GGT (1,0 %), lesquelles étaient généralement traitables et réversibles.

Des manifestations indésirables (à l'exception de la progression de la maladie) ayant entraîné un report, une interruption ou l'abandon du traitement par Imfinzi sont survenues respectivement chez 68 patients (35,6 %), 3 patients (1,6 %) et 9 patients (4,7 %); les raisons les plus fréquentes du report du traitement (survenu chez plus de 1 % des patients) étaient la dorsalgie (3,7 %), l'infection des voies urinaires (2,6 %), l'atteinte rénale aiguë (1,6 %), la hausse du taux d'ASAT (1,6 %), la hausse de la GGT (1,6 %) et la pneumonie (1,6 %). La raison la plus fréquente de l'abandon du traitement (survenu chez au moins 1 % des patients) était la détérioration de l'état de santé physique général, survenue chez 2 patients (1,0 %).

Cancer du poumon non à petites cellules de stade III localement avancé et inopérable

L'innocuité d'Imfinzi a été évaluée chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade III localement avancé et inopérable dans le cadre d'une étude multicentrique à répartition aléatoire à double insu et contrôlée par placebo (PACIFIC). Les patients ont reçu Imfinzi (n = 475) à raison de 10 mg/kg ou un placebo (n = 234) par perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines (voir [14](#) [ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Imfinzi en monothérapie à 10 mg/kg toutes les 2 semaines a été généralement bien toléré dans cette population de patients. Les effets indésirables étaient généralement traitables et réversibles à l'interruption du traitement et à l'administration d'immunosuppresseurs, tels que des corticostéroïdes.

Les effets indésirables les plus fréquents (tous grades confondus; survenus chez ≥ 10 % des patients) sous Imfinzi et sous placebo, respectivement, ont été la toux (40,2 % vs 30,3 %), la pneumonite ou la pneumonite radique (33,9 % vs 24,8 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (26,1 % vs 19,2 %), l'éruption cutanée (21,7 % vs 12,0 %), la diarrhée (18,3 % vs 18,8 %), la pneumonie (17,1 % vs 11,5 %), la pyrexie (14,7 % vs 9,0 %), le prurit (12,4 % vs 5,6 %), l'hypothyroïdie (11,6 % vs 1,7 %), la douleur abdominale (10,1 % vs 6,0 %). La majeure partie des effets indésirables étaient de grade 1 ou 2 (intensité légère ou modérée). Des effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 12,8 % des patients recevant Imfinzi comparativement à 9,8 % chez les patients recevant le placebo; en aucun cas, la fréquence d'un effet indésirable donné ne différait de plus de 2 % entre les deux groupes. Dans la catégorie des effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents (survenus chez > 3 % des patients), on ne relève que la pneumonie (6,5 % des patients traités par Imfinzi vs 5,6 % des patients recevant le placebo).

La fréquence de pneumonite et de pneumonite radique de grade 3 chez les patients traités par Imfinzi était semblable à celle observée chez les patients recevant le placebo (3,4 % vs 3,0 %, respectivement). Aucun cas de pneumonite ou de pneumonite radique de grade 4 n'a été signalé dans l'un ou l'autre groupe. La fréquence de pneumonite et de pneumonite radique de grade 5 chez les patients traités par Imfinzi était semblable à celle observée chez les patients recevant le placebo (1,1 % vs 1,7 %, respectivement).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 12,8 % des patients traités par Imfinzi et 11,1 % des patients recevant le placebo. Les effets indésirables graves les plus fréquents (survenus chez > 1 % des patients) ont été la pneumonie (8,2 % des patients traités par Imfinzi vs 7,3 % des patients recevant le placebo), ainsi que la pneumonite ou la pneumonite radique (7,2 % des patients traités par Imfinzi vs 5,1 % des patients recevant le placebo).

Des effets indésirables mortels sont survenus chez 1,5 % des patients traités par Imfinzi et 2,6 % des patients recevant le placebo; il s'agissait notamment de pneumonites chez 0,8 % des patients traités par Imfinzi et 1,3 % des patients recevant le placebo, et de pneumonies chez 0,6 % des patients traités par Imfinzi et 1,7 % des patients recevant le placebo.

Des effets indésirables menant à un report de l'administration ou à l'arrêt du traitement sont survenus chez 24,4 % des patients traités par Imfinzi et chez 14,5 % des patients recevant le placebo; les motifs les plus fréquents (> 5 % des patients) dans les groupes traités par Imfinzi et recevant le placebo ont été la pneumonie (8,0 % vs 4,7 %, respectivement) et la pneumonite (5,1 % vs 3,0 %, respectivement). De plus, 8,2 % des patients (n = 39) du groupe traité par Imfinzi, et 5,6 % des patients (n = 13) recevant le placebo ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables. Les motifs les plus fréquents d'arrêt du traitement à l'étude (> 1 % des patients) dans les groupes traités par Imfinzi et recevant le placebo ont été la pneumonite (4,8 % vs 2,6 %, respectivement) et la pneumonie (1,9 % vs 2,1 %, respectivement).

Des effets indésirables d'origine immunitaire nécessitant des corticostéroïdes à action générale sont survenus chez 14,3 % des patients traités par Imfinzi et chez 5,6 % des patients recevant le placebo, des effets nécessitant de fortes doses de corticostéroïdes (au moins 40 mg de prednisone par jour ou l'équivalent) sont survenus chez 8,2 % des patients traités par Imfinzi et 4,3 % des patients recevant le placebo et enfin, des effets nécessitant une hormonothérapie sont survenus chez 10,7 % des patients traités par Imfinzi et 1,3 % des patients recevant le placebo. D'autres immunosuppresseurs ont été nécessaires chez 2 patients (0,4 %) du groupe traité par Imfinzi (infliximab pour les 2 patients) et 1 patient (0,4 %) du groupe recevant le placebo (cyclophosphamide et tacrolimus).

Cancer du poumon à petites cellules de stade étendu

L'innocuité d'Imfinzi avec ou sans trémélimumab en association avec l'étoposide et le carboplatine ou le cisplatine chez des patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules (CPPC) de stade étendu n'ayant jamais été traité a été évaluée dans l'étude CASPIAN, une étude multicentrique en mode ouvert à répartition aléatoire et contrôlée par un agent actif (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Les patients ont reçu Imfinzi à 1500 mg en association avec une chimiothérapie toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, puis Imfinzi à 1500 mg toutes les 4 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables, ou une chimiothérapie seule toutes les 3 semaines pendant 6 cycles.

Dans le groupe traité par Imfinzi en association avec une chimiothérapie, 87 % des patients ont reçu 4 cycles de chimiothérapie. Dans le groupe recevant la chimiothérapie seule, 85 % des patients ont reçu 4 cycles de chimiothérapie et 57 % des patients ont reçu 6 cycles de chimiothérapie; en outre, 8 % des patients ont reçu une irradiation crânienne prophylactique (ICP).

Les manifestations indésirables les plus fréquentes (tous grades confondus; survenues chez ≥ 10 % des patients) dans le groupe sous Imfinzi + chimiothérapie ont été les suivantes : neutropénie, anémie, nausées, fatigue, alopecie, thrombocytopenie, leucopenie, diminution de l'appétit, constipation, toux/toux productive, vomissements et dyspnée.

Des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez 61,5 % des patients du groupe traité par Imfinzi en association avec une chimiothérapie comparativement à 62,4 % des patients du groupe recevant une chimiothérapie seule. Des manifestations indésirables entraînant le report ou l'interruption de l'administration du traitement à l'étude ont été signalées chez 41,9 % des patients traités par Imfinzi et une chimiothérapie comparativement à 37,6 % des patients traités uniquement par une chimiothérapie. L'administration d'Imfinzi a été reportée en raison de manifestations indésirables chez 41,1 % des patients. Des manifestations indésirables entraînant l'abandon du traitement à l'étude ont été rapportées chez 9,4 % des patients dans les deux groupes. L'administration d'Imfinzi a été interrompue chez 6,8 % des patients recevant Imfinzi et une chimiothérapie en raison des manifestations indésirables suivantes : pneumonite, hépatotoxicité, neurotoxicité, sepsie, acidocétose diabétique et pancytopenie (1 patient dans chaque cas).

Des manifestations indésirables graves sont survenues chez 30,9 % des patients traités par Imfinzi en association avec une chimiothérapie. Les manifestations indésirables graves les plus fréquemment rapportées chez au moins 1 % des patients dans le groupe sous Imfinzi + chimiothérapie étaient la neutropénie fébrile (4,5 %), la pneumonie (2,3 %), l'anémie (1,9 %), la pancytopenie (1,5 %), la maladie pulmonaire obstructive chronique (1,1 %) et la pneumonite (1,1 %). Des manifestations indésirables graves ayant entraîné un décès sont survenues chez 4,9 % des patients dans le groupe sous Imfinzi + chimiothérapie et chez 5,6 % des patients dans le groupe chimiothérapie. Les manifestations indésirables d'issue fatale survenues dans le groupe Imfinzi + chimiothérapie comprennent les suivantes : sepsie, choc septique, pancytopenie, déshydratation, arrêt cardiaque, insuffisance respiratoire aiguë, aspiration, hypoxie, thrombose artérielle pulmonaire, embolie pulmonaire, hépatotoxicité (1 patient dans chaque cas) et mort subite (2 patients).

Des effets indésirables d'origine immunitaire ont été rapportés chez 19,6 % des patients traités par Imfinzi en association avec une chimiothérapie (manifestations de grade 3 ou 4 : 4,5 %). Des effets indésirables d'origine immunitaire ont nécessité l'administration de corticostéroïdes par voie générale chez 9,4 % des patients et un traitement endocrinien, chez 14,7 % des patients. Les effets indésirables d'origine immunitaire les plus fréquemment rapportés ont été l'hypothyroïdie (9,1 %) et l'hyperthyroïdie (5,3 %). Au moment de l'analyse, des manifestations indésirables d'origine immunitaire n'avaient pas encore été résolues chez 10,9 % des patients.

Cancer des voies biliaires localement avancé ou métastatique

L'innocuité d'Imfinzi en association avec la gemcitabine et le cisplatine chez des patients atteints d'un cancer des voies biliaires (CVB) localement avancé ou métastatique a été évaluée dans l'étude TOPAZ-1, une étude internationale multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo (voir [14](#) **ÉTUDES CLINIQUES**). Les patients ont reçu Imfinzi à 1500 mg (n = 338) en association avec la gemcitabine et le cisplatine toutes les 3 semaines, suivis de 1500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie, ou un placebo (n = 342) en association avec la gemcitabine et le cisplatine toutes les 3 semaines, suivis d'un placebo toutes les 4 semaines, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. La durée médiane de l'exposition au durvalumab en association avec une chimiothérapie a été de 7,33 mois (intervalle de 0,1 à 24,5), correspondant à 10 cycles de traitement (intervalle de 1 à 29). Le profil d'innocuité de l'association Imfinzi + chimiothérapie s'est révélé tolérable et pouvant être pris en charge chez les patients atteints d'un CVB. Dans l'ensemble, la fréquence des événements indésirables et leur gravité étaient comparables entre les groupes Imfinzi + chimiothérapie et placebo + chimiothérapie et conformes aux profils d'innocuité connus du durvalumab en monothérapie ou des schémas de chimiothérapie.

Les manifestations indésirables les plus fréquentes (tous grades confondus; survenues chez ≥ 10 % des patients) dans le groupe Imfinzi + chimiothérapie par rapport au groupe placebo + chimiothérapie ont été l'anémie (48,2 % vs 44,7 %), les nausées (40,2 % vs 34,2 %), la constipation (32,0 % vs 28,9 %), la neutropénie (31,7 % vs 29,8 %), la fatigue (26,9 % vs 26,3 %), la baisse du nombre de neutrophiles (26,9 % vs 31,0 %), la diminution de l'appétit (25,7 % vs 23,1 %), la baisse du nombre de plaquettes (20,7 % vs 23,1 %), la pyrexie (20,1 % vs 16,4 %), les vomissements (18,3 % vs 18,1 %), la diarrhée (16,9 % vs 14,9 %), l'asthénie (14,2 % vs 14,0 %), la douleur abdominale (13,9 % vs 17,0 %), la thrombocytopenie (12,7 % vs 13,2 %), le prurit (11,2 % vs 8,2 %), l'éruption cutanée (11,2 % vs 7,9 %), la baisse du nombre de globules blancs (10,9 % vs 13,5 %), la douleur abdominale haute (10,4 % vs 8,8 %), l'insomnie (9,5 % vs 10,5 %) et la hausse du taux d'alanine aminotransférase (8,6 % vs 10,2 %).

Les manifestations indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquentes survenues à une fréquence > 2% et possiblement liées au médicament à l'étude dans le groupe Imfinzi + chimiothérapie par rapport au groupe placebo + chimiothérapie ont été la baisse du nombre de neutrophiles (20,7 % vs 25,4 %), la neutropénie (19,2 % vs 20,2 %), l'anémie (18,9 % vs 18,7 %), la baisse du nombre de plaquettes (8,0 % vs 7,6 %), la baisse du nombre de globules blancs (4,1 % vs 5,8 %), la thrombocytopénie (3,6 % vs 5,3 %), la fatigue (2,7 % vs 2,3 %), la leucopénie (2,1 % vs 0,6 %) et l'asthénie (1,2 % vs 2,0 %).

Des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez 73,7 % des patients du groupe Imfinzi + chimiothérapie comparativement à 75,1 % des patients du groupe placebo + chimiothérapie. Des manifestations indésirables entraînant le report ou l'interruption de l'administration du traitement à l'étude ont été signalées chez 59,2 % des patients traités par Imfinzi et une chimiothérapie comparativement à 62,3 % des patients traités uniquement par une chimiothérapie. L'administration d'Imfinzi a été reportée en raison de manifestations indésirables chez 36,1 % des patients, et dans le groupe de comparaison, l'administration du placebo a été reportée en raison de manifestations indésirables chez 34,5 % des patients.

Des effets indésirables graves sont survenus chez 47,3 % des patients sous Imfinzi + chimiothérapie et 43,6 % des patients sous placebo + chimiothérapie. Les effets indésirables graves les plus fréquents (survenus chez > 2 % des patients dans l'un ou l'autre des groupes de traitement) ont été la cholangite (7,4 % vs 5,0 %), la pyrexie (3,8 % vs 2,3 %), l'anémie (3,6 % vs 1,2 %), le sepsis (3,3 % vs 2,6 %), les lésions rénales aiguës (2,4 % vs 1,2 %) et l'obstruction biliaire (1,8 % vs 2,0 %). Des manifestations indésirables entraînant la mort ont été rapportées chez 3,6 % des patients sous Imfinzi + chimiothérapie et 4,1 % des patients sous placebo + chimiothérapie. Les manifestations indésirables entraînant la mort qui ont été considérées comme liées au traitement se sont produites chez 2 (0,6 %) patients du groupe Imfinzi + chimiothérapie (en raison d'un accident vasculaire cérébral ischémique et d'une insuffisance hépatique) et chez 1 (0,3 %) patient du groupe placebo + chimiothérapie (en raison d'une polymyosite).

Des manifestations indésirables menant à l'arrêt du traitement à l'étude ont été signalées chez 13,0 % des patients sous Imfinzi + chimiothérapie comparativement à 15,2 % des patients sous placebo + chimiothérapie. On a mis fin au traitement par Imfinzi en raison de manifestations indésirables chez 6,2 % des patients recevant l'association Imfinzi + chimiothérapie. Ces manifestations comprenaient l'infection des voies biliaires, la COVID-19, la gastro-entérite à *Escherichia coli*, le sepsis, la thrombocytopénie, l'accident vasculaire cérébral ischémique, la pneumopathie interstitielle, l'ascite, le méléna, la pancréatite, l'hémorragie gastro-intestinale supérieure, les vomissements, l'obstruction biliaire, l'insuffisance hépatique, les éruptions maculopapuleuses, l'asthénie, la fatigue et la hausse du taux d'alanine aminotransférase.

Des manifestations indésirables d'origine immunitaire ont été rapportées chez 12,7 % des patients du groupe Imfinzi + chimiothérapie (manifestations de grade 3 ou 4 : 2,4 %) et 4,7 % des patients du groupe placebo + chimiothérapie (manifestations de grade 3 ou 4 : 1,5 %). Des effets indésirables d'origine immunitaire nécessitant l'administration de corticostéroïdes par voie générale ont été rapportés chez 8,0 % des patients traités par Imfinzi en association avec une chimiothérapie et 3,5 % des patients recevant un placebo en association avec une chimiothérapie. La fréquence d'abandons du traitement à l'étude en raison d'effets indésirables d'origine immunitaire était comparable entre les groupes de l'étude. Les effets indésirables d'origine immunitaire les plus souvent rapportés (> 1 %) dans le groupe Imfinzi + chimiothérapie ont été l'hypothyroïdie (5,6 %), les éruptions maculopapuleuses (1,8 %) et l'insuffisance surrénalienne (1,2 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Carcinome urothélial

Le [tableau 3](#) présente la liste des effets indésirables du médicament et leur fréquence, sans égard à l'évaluation de la causalité par les chercheurs, rapportés chez des patients atteints d'un carcinome urothélial (N = 191) et traités par Imfinzi à raison de 10 mg/kg toutes les 2 semaines.

Tableau 3 Effets indésirables observés chez des patients atteints d'un carcinome urothélial et traités par Imfinzi à raison de 10 mg/kg toutes les 2 semaines (étude 1108)

Classe de systèmes ou d'appareils Terme privilégié ^a	Imfinzi (N = 191)			
	Tout grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Troubles cardiaques				
Myocardite	Non rapporté ^c			
Troubles endocriniens				
Hypothyroïdie ^d	13 (6,8)	4 (2,1)	9 (4,7)	0
Hyperthyroïdie ^d	9 (4,7)	7 (3,7)	2 (1,0)	0
Insuffisance surrénalienne	1 (0,5)	1 (0,5)	0	0
Hypophysite/hypopituitarisme	Non rapporté ^c			
Diabète insipide	Non rapporté ^c			
Diabète de type 1	Non rapporté ^c			
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	32 (16,8)	22 (11,5)	9 (4,7)	1 (0,5)
Colite ^d	2 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0
Troubles hépatobiliaires				
Hépatite ^{b,d}	3 (1,6)	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase ^d	16 (8,4)	8 (4,2)	3 (1,6)	5 (2,6)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase ^d	16 (8,4)	10 (5,2)	3 (1,6)	3 (1,6)
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions				

Classe de systèmes ou d'appareils Terme privilégié ^a	Imfinzi (N = 191)			
	Tout grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Réaction liée à la perfusion	2 (1,0)	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif				
Myosite	1 (0,5)	0	1 (0,5)	0
Troubles rénaux et urinaires				
Hausse de la créatininémie	21 (11,0)	14 (7,3)	6 (3,1)	1 (0,5)
Néphrite ^d	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Pneumonite ^b	2 (1,0)	1 (0,5)	0	0
Pneumopathie interstitielle	Non rapporté ^c			
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^d	27 (14,1)	20 (10,5)	6 (3,1)	1 (0,5)
Prurit ^d	12 (6,3)	9 (4,7)	3 (1,6)	0
Dermatite	1 (0,5)	0	1 (0,5)	0

^a Les fréquences présentées dans ce tableau sont basées sur les rapports de manifestations indésirables liées au médicament.

^b Incluant une issue mortelle.

^c Les effets indésirables non rapportés dans la cohorte atteinte d'un carcinome urothélial, mais rapportés dans le cadre d'autres études cliniques (N = 1889) comprenaient la pneumopathie interstitielle (peu fréquente $\geq 1/1000$ à $< 1/100$) dans la catégorie «tout grade» et peu fréquente dans la catégorie «grade 3 ou 4»), le diabète de type 1 et l'hypopituitarisme, y compris le diabète insipide, la myocardite (rare $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) dans la catégorie «tout grade» et rare dans la catégorie «grade 3 ou 4»).

^d Comprenait les termes privilégiés additionnels suivants : la hausse du taux d'aspartate aminotransférase ou la hausse du taux d'alanine aminotransférase comprenait la hausse des transaminases et la hausse des enzymes hépatiques; la colite comprenait l'entérocolite, la rectite et l'entérite; l'hépatite comprenait l'hépatite auto-immune, l'hépatite toxique, la lésion hépatocellulaire, l'hépatite aiguë et l'hépatotoxicité; l'hypothyroïdie comprenait l'hypothyroïdie auto-immune; l'hyperthyroïdie comprenait la thyroïdite auto-immune, la thyroïdite, la thyroïdite subaiguë, la maladie de Basedow; les éruptions cutanées comprenaient l'éruption érythémateuse, l'éruption généralisée, l'éruption maculaire, l'éruption maculo-papuleuse, l'éruption papuleuse, l'éruption prurigineuse, l'éruption pustuleuse, l'érythème et l'eczéma; le prurit comprenait le prurit généralisé; la néphrite comprenait la néphrite auto-immune, la glomérulonéphrite et la néphrite tubulo-interstitielle.

Le [tableau 4](#) présente la fréquence des manifestations indésirables très courantes (survenues chez au moins 10 % des patients), sans égard à l'évaluation de la causalité par les chercheurs, rapportées par les patients atteints d'un carcinome urothélial (N = 191) traités par Imfinzi à raison de 10 mg/kg toutes les 2 semaines.

Tableau 4 Manifestations indésirables observées chez ≥ 10 % des patients atteints d'un carcinome urothélial et traités par Imfinzi à raison de 10 mg/kg toutes les 2 semaines (étude 1108)

Classe de systèmes ou d'appareils Terme privilégié ^a	Imfinzi (N = 191)			
	Tout grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique				
Anémie	35 (18,3)	3 (1,6)	13 (6,8)	19 (9,9)
Troubles gastro-intestinaux				
Constipation	49 (25,7)	35 (18,3)	11 (5,8)	3 (1,6)
Nausées	41 (21,5)	25 (13,1)	12 (6,3)	4 (2,1)
Vomissements	25 (13,1)	13 (6,8)	8 (4,2)	4 (2,1)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue	68 (35,6)	33 (17,3)	29 (15,2)	6 (3,1)
Pyrexie	30 (15,7)	25 (13,1)	5 (2,6)	0
Œdème périphérique	27 (14,1)	17 (8,9)	7 (3,7)	3 (1,6)
Asthénie	20 (10,5)	9 (4,7)	5 (2,6)	6 (3,1)
Infections et infestations				
Infection des voies urinaires	31 (16,3)	3 (1,6)	20 (10,5)	8 (4,2)
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Diminution de l'appétit	43 (22,5)	21 (11,0)	21 (11,0)	1 (0,5)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif				
Dorsalgie	32 (16,8)	7 (3,7)	17 (8,9)	8 (4,2)
Arthralgie	20 (10,5)	12 (6,3)	7 (3,7)	1 (0,5)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Dyspnée	22 (11,6)	8 (4,2)	11 (5,8)	3 (1,6)
Toux	21 (11,5)	19 (9,9)	3 (1,6)	0

^a Les effets présentés dans le tableau sont les manifestations indésirables rapportées sans égard à l'évaluation de la relation avec le traitement par les chercheurs.

Cancer du poumon non à petites cellules de stade III localement avancé et inopérable

Le [tableau 5](#) présente la fréquence des manifestations indésirables survenues au cours du traitement qui ont été rapportées chez au moins 5 % des patients de l'étude PACIFIC sans égard au lien de causalité évalué par le chercheur.

Tableau 5 Manifestations indésirables survenues au cours du traitement chez des patients atteints d'un CPNPC de stade III localement avancé et inopérable et recevant Imfinzi à raison de 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou un placebo dans le cadre de l'étude PACIFIC

Classe de systèmes ou d'appareils du MedDRA Terme privilégié	Imfinzi (n = 475)			Placebo (n = 234)		
	Tout grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique						
Anémie	36 (7,6)	14 (2,9)	0	25 (10,7)	8 (3,4)	0
Troubles endocriniens						
Hyperthyroïdie ^{a*}	39 (8,2)	0	0	5 (2,1)	0	0
Hypothyroïdie ^{b*}	55 (11,6)	1 (0,2)	0	4 (1,7)	0	0
Troubles gastro-intestinaux						
Douleur abdominale ^{c*}	48 (10,1)	2 (0,4)	0	14 (6,0)	1 (0,4)	0
Constipation	56 (11,8)	1 (0,2)	0	20 (8,5)	0	0
Diarrhée [*]	87 (18,3)	3 (0,6)	0	44 (18,8)	3 (1,3)	0
Nausées	66 (13,9)	0	0	31 (13,2)	0	0
Vomissements	37 (7,8)	1 (0,2)	0	19 (8,1)	0	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Asthénie	51 (10,7)	3 (0,6)	0	31 (13,2)	1 (0,4)	0
Œdème périphérique [*]	37 (7,8)	0	0	9 (3,8)	0	0
Fatigue	113 (23,8)	1 (0,2)	0	48 (20,5)	3 (1,3)	0
Douleur thoracique non cardiaque	35 (7,4)	1 (0,2)	0	22 (9,4)	1 (0,4)	0
Pyrexie [*]	70 (14,7)	1 (0,2)	0	21 (9,0)	0	0
Troubles hépatobiliaires						
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase ou hausse du taux d'alanine aminotransférase ^{d*}	29 (6,1)	9 (1,9)	0	4 (1,7)	0	0
Infections et infestations						
Bronchite	33 (6,9)	1 (0,2)	0	19 (8,1)	1 (0,4)	0
Rhinopharyngite	41 (8,6)	0	0	14 (6,0)	0	0
Pneumonie ^{e*}	81 (17,1)	30 (6,3)	1 (0,2)	27 (11,5)	13 (5,6)	0
Infection des voies respiratoires supérieures ^{f*}	124 (26,1)	2 (0,4)	0	45 (19,2)	0	0
Infection des voies urinaires	28 (5,9)	0	0	13 (5,6)	0	0
Troubles métaboliques et nutritionnels						
Diminution de l'appétit	68 (14,3)	1 (0,2)	0	30 (12,8)	1 (0,4)	1 (0,4)
Hypokaliémie	24 (5,1)	5 (1,1)	0	12 (5,1)	5 (2,1)	0
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif						
Arthralgie	59 (12,4)	0	0	26 (11,1)	0	0

Dorsalgie	50 (10,5)	1 (0,2)	0	27 (11,5)	1 (0,4)	0
Douleur thoracique musculo-squelettique	25 (5,3)	0	0	18 (7,7)	0	0
Douleur musculo-squelettique	39 (8,2)	3 (0,6)	0	24 (10,3)	1 (0,4)	0
Myalgie*	38 (8,0)	1 (0,2)	0	10 (4,3)	0	0
Douleur aux extrémités	32 (6,7)	0	0	12 (5,1)	1 (0,4)	0
Troubles du système nerveux						
Étourdissements	33 (6,9)	1 (0,2)	0	21 (9,0)	0	0
Céphalées	52 (10,9)	1 (0,2)	0	21 (9,0)	2 (0,9)	0
Paresthésie	20 (4,2)	0	0	12 (5,1)	0	0
Troubles psychiatriques						
Insomnie	45 (9,5)	0	0	16 (6,8)	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Toux/toux productive*	191 (40,2)	3 (0,6)	0	71 (30,3)	1 (0,4)	0
Dyspnée	106 (22,3)	7 (1,5)	0	56 (23,9)	6 (2,6)	0
Pneumonite ^g /pneumonite radique	161 (33,9)	16 (3,4)	0	58 (24,8)	7 (3,0)	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané						
Sécheresse de la peau	37 (7,8)	0	0	12 (5,1)	0	0
Prurit ^h *	59 (12,4)	0	0	13 (5,6)	0	0
Éruption cutanée ⁱ *	103 (21,7)	3 (0,6)	0	28 (12,0)	0	0
Troubles vasculaires						
Hypertension	27 (5,7)	9 (1,9)	1 (0,2)	8 (3,4)	2 (0,9)	0

MedDRA v 19.1

* Ces manifestations indésirables sont considérées comme liées au médicament.

- a Comprend : hyperthyroïdie, thyroïdite auto-immune, thyroïdite, thyroïdite subaiguë et maladie de Basedow.
- b Comprend : hypothyroïdie auto-immune et hypothyroïdie.
- c Comprend : douleurs abdominales, douleurs abdominales basses, douleurs abdominales hautes, douleurs au flanc.
- d Comprend : hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse des enzymes hépatiques et hausse des transaminases.
- e Comprend : infection pulmonaire, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie, pneumonie à adénovirus, pneumonie bactérienne, pneumonie à cytomégalovirus, pneumonie à *Haemophilus*, pneumonie à *Klebsiella*, pneumonie nécrosante, pneumonie à pneumocoque et pneumonie à streptocoque.
- f Comprend : laryngite, rhinopharyngite, abcès péri-amygdalien, pharyngite, rhinite, sinusite, amygdalite, trachéobronchite et infection des voies respiratoires supérieures.
- g Comprend : pneumonite interstitielle aiguë, pneumopathie interstitielle, pneumonite et fibrose pulmonaire.
- h Comprend : prurit généralisé et prurit.
- i Comprend : éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption pustuleuse, érythème, eczéma et éruption cutanée.

Cancer du poumon à petites cellules de stade étendu

Le [tableau 6](#) présente la fréquence des effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients de l'étude CASPIAN.

Les effets indésirables observés lorsque Imfinzi ou les chimiothérapies sont administrés seuls pourraient se produire durant le traitement par ces produits médicinaux administrés en association, même si ces effets n'ont pas été signalés dans le cadre des essais cliniques sur le traitement d'association.

Tableau 6 Effets indésirables survenus chez les patients atteints d'un CPPC de stade étendu et recevant Imfinzi en association avec l'étoposide et le carboplatine ou le cisplatine dans le cadre de l'étude CASPIAN

Classe de systèmes ou d'appareils du MedDRA Terme privilégié ^a	Imfinzi avec étoposide et carboplatine ou cisplatine (n = 265)		Étoposide et carboplatine ou cisplatine (n = 266)	
	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique				
Neutropénie ^b	129 (48,7)	77 (29,1)	150 (56,4)	104 (39,1)
Anémie	102 (38,5)	24 (9,1)	125 (47,0)	48 (18,0)
Thrombocytopénie ^c	56 (21,1)	18 (6,8)	66 (24,8)	31 (11,7)
Leucopénie ^d	53 (20,0)	21 (7,9)	49 (18,4)	20 (7,5)
Neutropénie fébrile	17 (6,4)	14 (5,3)	17 (6,4)	17 (6,4)
Pancytopenie ^e	8 (3,0)	4 (1,5)	3 (1,1)	2 (0,8)
Troubles endocriniens				
Hyperthyroïdie	26 (9,8)	0	1 (0,4)	0
Hypothyroïdie	25 (9,4)	0	4 (1,5)	0
Thyroïdite ^f	4 (1,5)	0	0	0
Insuffisance surrénalienne	3 (1,1)	0	0	0
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	89 (33,6)	1 (0,4)	89 (33,5)	5 (1,9)
Constipation	44 (16,6)	2 (0,8)	51 (19,2)	0
Vomissements	39 (14,7)	0	44 (16,5)	3 (1,1)
Diarrhée	26 (9,8)	3 (1,1)	30 (11,3)	3 (1,1)
Douleur abdominale ^g	23 (8,7)	1 (0,4)	12 (4,5)	0
Stomatite ^h	16 (6,0)	1 (0,4)	12 (4,5)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue ⁱ	85 (32,1)	9 (3,4)	84 (31,6)	6 (2,3)
Pyrexie	22 (8,3)	0	17 (6,4)	1 (0,4)
Œdème périphérique ^j	17 (6,4)	2 (0,8)	11 (4,1)	0
Troubles hépatobiliaires				
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase ou hausse du taux d'alanine aminotransférase ^k	23 (8,7)	5 (1,9)	15 (5,6)	4 (1,5)
Hépatite ^{e,l}	5 (1,9)	3 (1,1)	1 (0,4)	0
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures ^m	24 (9,1)	1 (0,4)	16 (6,0)	0
Pneumonie ⁿ	15 (5,7)	5 (1,9)	22 (8,3)	11 (4,1)

Infections dentaires et des tissus mous de la cavité buccale ^o	3 (1,1)	0	3 (1,1)	0
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions				
Réactions liées à la perfusion ^p	5 (1,9)	1 (0,4)	3 (1,1)	0
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Diminution de l'appétit	48 (18,1)	2 (0,8)	46 (17,3)	2 (0,8)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif				
Myalgie	9 (3,4)	0	6 (2,3)	0
Troubles rénaux et urinaires				
Hausse de la créatininémie	5 (1,9)	0	6 (2,3)	0
Dysurie	5 (1,9)	0	6 (2,3)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux/toux productive ^q	39 (14,7)	2 (0,8)	23 (8,6)	0
Pneumonite	7 (2,6)	2 (0,8)	5 (1,9)	1 (0,4)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Alopécie	83 (31,3)	3 (1,1)	91 (34,2)	2 (0,8)
Éruption cutanée ^r	25 (9,4)	0	15 (5,6)	0
Prurit	20 (7,5)	0	10 (3,8)	0
Dermatite	4 (1,5)	0	0	0

MedDRA Version 21.1

- a Ce tableau présente les effets indésirables rapportés sans égard à l'évaluation de la relation avec le traitement faite par le chercheur.
- b Comprend : neutropénie et baisse du nombre de neutrophiles.
- c Comprend : thrombocytopénie et baisse du nombre de plaquettes.
- d Comprend : leucopénie et baisse du nombre de globules blancs.
- e Comprend : issue fatale.
- f Comprend : thyroïdite auto-immune et thyroïdite.
- g Comprend : douleurs abdominales, douleurs abdominales basses, douleurs abdominales hautes et douleurs au flanc.
- h Comprend : stomatite et inflammation des muqueuses.
- i Comprend : fatigue et asthénie.
- j Comprend : œdème périphérique et enflure périphérique.
- k Comprend : hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse du taux d'enzymes hépatiques et hausse du taux de transaminases.
- l Comprend : hépatite, lésion hépatocellulaire et hépatotoxicité.
- m Comprend : rhinopharyngite, pharyngite, rhinite, sinusite, amygdalite, trachéobronchite et infection des voies respiratoires supérieures.
- n Comprend : infection pulmonaire, pneumonie et pneumonie bactérienne.
- o Comprend : parodontite, pulpite dentaire, abcès dentaire et infection dentaire.
- p Comprend : réaction liée à la perfusion et l'urticaire dont l'apparition est survenue le jour de l'administration ou le lendemain.
- q Comprend : toux et toux productive.
- r Comprend : éruption érythémateuse, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse et éruption cutanée.

Cancer des voies biliaires localement avancé ou métastatique

Les effets indésirables observés lorsque le durvalumab ou la chimiothérapie sont administrés seuls pourraient se produire durant le traitement par ces produits médicinaux administrés en association, même si ces effets n'ont pas été signalés dans le cadre des essais cliniques sur le traitement d'association.

Veillez consulter également les renseignements thérapeutiques complets des agents chimiothérapeutiques appropriés, dans leur monographie respective.

Tableau 7 Effets indésirables du médicament chez les patients atteints d'un CVB traités par Imfinzi en association avec une chimiothérapie

Terme	Imfinzi, gemcitabine et cisplatine (n = 338)		Placebo, gemcitabine et cisplatine (n = 342)	
	Tout grade	Grade 3 ou 4	Tout grade	Grade 3 ou 4
Troubles hématologiques et du système lymphatique				
Neutropénie ^{a,b}	191 (56,5)	135 (39,9)	197 (57,6)	154 (45,0)
Anémie ^a	163 (48,2)	80 (23,7)	153 (44,7)	77 (22,5)
Thrombocytopénie ^{a,c}	113 (33,4)	49 (14,5)	119 (34,8)	46 (13,5)
Leucopénie ^{a,d}	51 (15,1)	22 (6,5)	61 (17,8)	23 (6,7)
Neutropénie fébrile ^a	4 (1,2)	4 (1,2)	6 (1,8)	6 (1,8)
Affections de l'oreille et du labyrinthe				
Acouphène ^a	10 (3,0)	0	3 (0,9)	0
Troubles endocriniens				
Hypothyroïdie ^e	25 (7,4)	0	11 (3,2)	0
Hyperthyroïdie ^f	9 (2,7)	0	4 (1,2)	0
Insuffisance surrénalienne	4 (1,2)	0	1 (0,3)	0
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées ^a	136 (40,2)	5 (1,5)	117 (34,2)	6 (1,8)
Constipation ^a	108 (32,0)	2 (0,6)	99 (28,9)	1 (0,3)
Douleur abdominale ^g	80 (23,7)	2 (0,6)	80 (23,4)	10 (2,9)
Vomissements ^a	62 (18,3)	5 (1,5)	62 (18,1)	7 (2,0)
Diarrhée ^a	57 (16,9)	4 (1,2)	51 (14,9)	6 (1,8)
Stomatite ^{a,i}	23 (6,8)	0	22 (6,4)	0
Hausse du taux d'amylase ^{a,k}	16 (4,7)	3 (0,9)	16 (4,7)	4 (1,2)

	Imfinzi, gemcitabine et cisplatine (n = 338)		Placebo, gemcitabine et cisplatine (n = 342)	
Terme	Tout grade	Grade 3 ou 4	Tout grade	Grade 3 ou 4
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue ^{a,l}	133 (39,3)	21 (6,2)	134 (39,2)	19 (5,6)
Pyrexie	68 (20,1)	5 (1,5)	56 (16,4)	2 (0,6)
Œdème périphérique ^m	30 (8,9)	0	20 (5,8)	0
Frissons ^a	11 (3,3)	0	8 (2,3)	0
Œdème ^a	11 (3,3)	1 (0,3)	5 (1,5)	0
Malaise ^a	10 (3,0)	0	14 (4,1)	0
Troubles hépatobiliaires				
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase ou hausse du taux d'alanine aminotransférase ⁿ	41 (12,1)	10 (3,0)	44 (12,9)	6 (1,8)
Hausse du taux sanguin de bilirubine ^{a,o}	13 (3,8)	6 (1,8)	28 (8,2)	14 (4,1)
Hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase ^a	12 (3,6)	3 (0,9)	18 (5,3)	8 (2,3)
Hépatite ^p	10 (3,0)	3 (0,9)	3 (0,9)	1 (0,3)
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures ^q	22 (6,5)	0	19 (5,6)	0
Pneumonie ^r	15 (4,4)	10 (3,0)	10 (2,9)	6 (1,8)
Sepsis ^a	15 (4,4)	12 (3,6)	9 (2,6)	8 (2,3)
Candidose buccale	4 (1,2)	0	0	0
Lésions, intoxications et complications liées à une intervention				
Réaction liée à la perfusion ^s	9 (2,7)	0	5 (1,5)	0
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Diminution de l'appétit ^a	87 (25,7)	7 (2,1)	79 (23,1)	3 (0,9)

Terme	Imfinzi, gemcitabine et cisplatine (n = 338)		Placebo, gemcitabine et cisplatine (n = 342)	
	Tout grade	Grade 3 ou 4	Tout grade	Grade 3 ou 4
Hypomagnésémie ^{a,t}	33 (9,8)	6 (1,8)	33 (9,6)	3 (0,9)
Hypokaliémie ^a	28 (8,3)	10 (3,0)	17 (5,0)	4 (1,2)
Hyponatrémie ^{a,u}	23 (6,8)	7 (2,1)	22 (6,4)	8 (2,3)
Déshydratation ^a	9 (2,7)	0	7 (2,0)	1 (0,3)
Hypocalcémie ^{a,v}	7 (2,1)	1 (0,3)	8 (2,3)	2 (0,6)
Hypophosphatémie ^a	6 (1,8)	0	1 (0,3)	0
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif				
Dorsalgie ^a	29 (8,6)	1 (0,3)	23 (6,7)	1 (0,3)
Myalgie	15 (4,4)	0	19 (5,6)	0
Spasmes musculaires ^a	4 (1,2)	0	5 (1,5)	0
Troubles du système nerveux				
Céphalées ^a	23 (6,8)	0	14 (4,1)	0
Neuropathie périphérique ^{a,w}	29 (8,6)	1 (0,3)	28 (8,2)	1 (0,3)
Troubles psychiatriques				
Insomnie ^a	32 (9,5)	0	36 (10,5)	0
Troubles rénaux et urinaires				
Lésions rénales aiguës ^a	13 (3,8)	11 (3,3)	7 (2,0)	5 (1,5)
Hausse de la créatininémie	10 (3,0)	0	34 (9,9)	1 (0,3)
Dysurie	4 (1,2)	0	6 (1,8)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux/toux productive	26 (7,7)	1 (0,3)	20 (5,8)	0
Dyspnée ^a	22 (6,5)	4 (1,2)	19 (5,6)	1 (0,3)
Embolie pulmonaire ^a	16 (4,7)	8 (2,4)	13 (3,8)	7 (2,0)
Hoquet ^a	11 (3,3)	1 (0,3)	6 (1,8)	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^x	62 (18,3)	3 (0,9)	42 (12,3)	0
Prurit	38 (11,2)	0	28 (8,2)	0

Terme	Imfinzi, gemcitabine et cisplatine (n = 338)		Placebo, gemcitabine et cisplatine (n = 342)	
	Tout grade	Grade 3 ou 4	Tout grade	Grade 3 ou 4
Alopécie ^a	28 (8,3)	1 (0,3)	15 (4,4)	0
Dermatite	6 (1,8)	0	1 (0,3)	0
Troubles vasculaires				
Hypotension ^a	6 (1,8)	2 (0,6)	5 (1,5)	2 (0,6)

^a Il s'agit uniquement d'un effet indésirable de la chimiothérapie dans l'étude TOPAZ-1.

^b Comprend : neutropénie et baisse du nombre de neutrophiles.

^c Comprend : thrombocytopénie et baisse du nombre de plaquettes.

^d Comprend : leucopénie et baisse du nombre de globules blancs.

^e Comprend : hypothyroïdie, hypothyroïdie d'origine immunitaire, hausse du taux sanguin de la thyroïdostimuline.

^f Comprend : hyperthyroïdie et baisse du taux sanguin de thyroïdostimuline.

^g Comprend : douleurs abdominales, douleurs abdominales basses, douleurs abdominales hautes et douleurs au flanc.

^j Comprend : stomatite et inflammation des muqueuses.

^k Comprend : hausse du taux d'amylase et hyperamylasémie.

^l Comprend : fatigue et asthénie.

^m Comprend : œdème périphérique et enflure périphérique.

ⁿ Comprend : hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse du taux d'enzymes hépatiques et hausse du taux de transaminases.

^o Comprend : hausse du taux sanguin de bilirubine et hyperbilirubinémie.

^p Comprend : hépatite, hépatite d'origine immunitaire, hépatite auto-immune, cytolyse hépatique et hépatotoxicité.

^q Comprend : rhinopharyngite, rhinite, sinusite, amygdalite et infection des voies respiratoires supérieures.

^r Comprend : pneumonie et pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*.

^s Comprend : réaction liée à la perfusion et urticaire dont l'apparition est survenue le jour de l'administration ou le lendemain.

^t Comprend : baisse du taux sanguin de magnésium et hypomagnésémie.

^u Comprend : baisse du taux sanguin de sodium et hyponatrémie.

^v Comprend : hypocalcémie et baisse de la calcémie.

^w Comprend : neuropathie périphérique, paresthésie et neuropathie sensorielle périphérique.

^x Comprend : éruption cutanée, éruption maculaire, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption pustuleuse, éruption érythémateuse, eczéma et érythème.

Renseignements supplémentaires sur certains effets indésirables

Les données sur les effets indésirables d'origine immunitaire suivants, définis comme des effets ayant nécessité l'utilisation de corticostéroïdes à action générale/hormonothérapie substitutive sans autre étiologie claire, reflètent l'exposition à Imfinzi en monothérapie dans l'ensemble de données groupées provenant de patients atteints de différents types de cancer (n = 3006) inscrits dans 9 études, y compris l'étude 1108 (cohorte atteinte d'un carcinome urothélial [N = 191]) et l'étude PACIFIC (n = 475) (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Les lignes directrices pour la prise en charge de ces effets indésirables sont décrites dans [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

Pneumonite d'origine immunitaire

Chez les patients recevant Imfinzi en monothérapie, une pneumonite d'origine immunitaire est survenue chez 92 patients (3,1 %), y compris des cas de grade 3 (25 patients; 0,8 %), de grade 4 (2 patients; < 0,1 %) et de grade 5 (6 patients; 0,2 %). Le délai médian avant l'apparition de la pneumonite a été de 55 jours (fourchette : 2 à 785 jours). Au total, 69 des 92 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour), 2 patients ont aussi reçu de l'infliximab et 1 patient a également reçu de la cyclosporine. Le traitement par Imfinzi a été arrêté chez 38 patients. La pneumonite s'est résorbée chez 53 patients. Dans la base de données groupées sur l'innocuité, les cas de pneumonite d'origine immunitaire ont été plus fréquents chez les patients de l'étude PACIFIC qui avaient terminé une chimioradiothérapie concomitante de 1 à 42 jours avant de commencer l'étude (9,9 %) que chez les autres patients (1,8 %).

Dans l'étude PACIFIC, chez des patients atteints d'un CPNPC de stade III localement avancé et inopérable (n = 475 dans le groupe traité par Imfinzi et n = 234 dans le groupe recevant le placebo) qui avaient terminé une chimioradiothérapie de 1 à 42 jours avant le début de l'étude, des pneumonites d'origine immunitaire sont survenues chez 47 patients (9,9 %) du groupe traité par Imfinzi et 14 patients (6,0 %) du groupe recevant le placebo, y compris des cas de grade 3 chez 9 patients (1,9 %) traités par Imfinzi et 6 patients (2,6 %) recevant le placebo, et des cas de grade 5 chez 4 patients (0,8 %) traités par Imfinzi et 3 patients (1,3 %) recevant le placebo. Le délai médian avant l'apparition de la pneumonite a été de 46 jours (fourchette : 2 à 342 jours) dans le groupe traité par Imfinzi et de 57 jours (fourchette : 26 à 253 jours) dans le groupe recevant le placebo. Dans le groupe traité par Imfinzi, 30 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour) et 2 patients ont également reçu de l'infliximab. Dans le groupe recevant le placebo, 12 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour) et 1 patient a également reçu du cyclophosphamide et du tacrolimus. La pneumonite s'est résorbée chez 29 patients du groupe traité par Imfinzi comparativement à 6 patients du groupe recevant le placebo.

Hépatite d'origine immunitaire

Chez les patients recevant Imfinzi en monothérapie, une hépatite d'origine immunitaire est survenue chez 67 patients (2,2 %), y compris des cas de grade 3 (35 patients; 1,2 %) de grade 4 (6 patients; 0,2 %) et de grade 5 (4 patients; 0,1 %). Le délai médian avant l'apparition de l'hépatite a été de 36 jours (fourchette : 3 à 333 jours). Au total, 44 des 67 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour). Trois patients ont également reçu un traitement par du mycophénolate. Le traitement par Imfinzi a été arrêté chez 9 patients. L'hépatite s'est résorbée chez 29 patients.

Colite d'origine immunitaire

Chez les patients recevant Imfinzi en monothérapie, une colite ou une diarrhée d'origine immunitaire est survenue chez 58 patients (1,9 %), y compris des cas de grade 3 (9 patients; 0,3 %) et de grade 4 (2 patients; < 0,1 %). Le délai médian avant l'apparition de la colite a été de 70 jours (fourchette : 1 à 394 jours). Au total, 38 des 58 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour). Un patient a également reçu un traitement par de l'infliximab et 1 patient a également reçu un traitement par du mycophénolate. Le traitement par Imfinzi a été arrêté chez 9 patients. La colite ou la diarrhée s'est résorbée chez 43 patients.

Endocrinopathies d'origine immunitaire

Hypothyroïdie d'origine immunitaire

Chez les patients recevant Imfinzi en monothérapie, une hypothyroïdie d'origine immunitaire est survenue chez 245 patients (8,2 %), y compris des cas de grade 3 (4 patients; 0,1 %). Le délai médian avant l'apparition de l'hypothyroïdie a été de 85 jours (fourchette : 1 à 562 jours). Parmi les 245 patients, 240 ont reçu une hormonothérapie substitutive et 6 ont reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour) pour l'hypothyroïdie d'origine immunitaire, suivie d'une hormonothérapie substitutive. Aucun patient n'a cessé le traitement par Imfinzi en raison d'une hypothyroïdie d'origine immunitaire. L'hypothyroïdie d'origine immunitaire a été précédée d'une hyperthyroïdie d'origine immunitaire chez 20 patients ou d'une thyroïdite d'origine immunitaire chez 3 patients.

Hyperthyroïdie d'origine immunitaire

Chez les patients recevant Imfinzi en monothérapie, une hyperthyroïdie d'origine immunitaire est survenue chez 50 patients (1,7 %); aucun cas de grade 3 ou 4 n'a été observé. Le délai médian avant l'apparition de l'hyperthyroïdie a été de 43 jours (fourchette : 14-253 jours). Quarante-six des 50 patients ont reçu un traitement médical (thiamazole, carbimazole, propylthio-uracile, perchlorate, bloqueur des canaux calciques ou bêta-bloquant), 11 patients ont reçu des corticostéroïdes à action générale et 4 des 11 patients ont reçu une corticothérapie à action générale à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent par jour). Le traitement par Imfinzi a été arrêté chez 1 patient en raison d'une hyperthyroïdie d'origine immunitaire. L'hyperthyroïdie s'est résorbée chez 39 patients.

Thyroïdite d'origine immunitaire

Chez les patients recevant Imfinzi en monothérapie, une thyroïdite d'origine immunitaire est survenue chez 12 patients (0,4 %), y compris des cas de grade 3 (2 patients; < 0,1 %). Le délai médian avant l'apparition de l'thyroïdite a été de 49 jours (fourchette : 14 à 106 jours). Parmi les 12 patients, 10 ont reçu une hormonothérapie substitutive et 1 a reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent par jour). Le traitement par Imfinzi a été arrêté chez 1 patient en raison d'une thyroïdite d'origine immunitaire.

Insuffisance surrénalienne d'origine immunitaire

Chez les patients recevant Imfinzi en monothérapie, une insuffisance surrénalienne d'origine immunitaire est survenue chez 14 patients (0,5 %), y compris des cas de grade 3 (3 patients; < 0,1 %). Le délai médian avant l'apparition de l'insuffisance surrénalienne a été de 146 jours (fourchette : 20 à 547 jours). Les 14 patients ont reçu des corticostéroïdes à action générale; 4 des 14 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour). Aucun patient n'a cessé le traitement par Imfinzi en raison d'une insuffisance surrénalienne d'origine immunitaire. L'insuffisance surrénalienne s'est résorbée chez 3 patients.

Hypophysite/hypopituitarisme d'origine immunitaire

Chez les patients recevant Imfinzi en monothérapie, une hypophysite/un hypopituitarisme d'origine immunitaire sont survenus chez 2 patients (< 0,1 %) (les deux de grade 3). Le délai avant l'apparition des manifestations a été de 44 jours et de 50 jours. Les deux patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour) et le traitement par Imfinzi a été arrêté chez 1 patient en raison d'une hypophysite/d'un hypopituitarisme d'origine immunitaire.

Diabète de type 1 d'origine immunitaire

Chez les patients recevant Imfinzi en monothérapie, un diabète de type 1 d'origine immunitaire de grade 3 est survenu chez 1 patients (< 0,1 %). Ce patient a nécessité une insulinothérapie de longue durée et on a cessé définitivement le traitement par Imfinzi en raison de ce diabète de type 1 d'origine immunitaire.

Néphrite d'origine immunitaire

Chez les patients recevant Imfinzi en monothérapie, une néphrite d'origine immunitaire est survenue chez 14 patients (0,5 %), y compris des cas de grade 3 (2 patients; < 0,1 %). Le délai médian avant l'apparition de la néphrite a été de 71 jours (fourchette : 4 à 393 jours). Neuf patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour) et 1 patient a également reçu un traitement par du mycophénolate. Le traitement par Imfinzi a été arrêté chez 5 patients. La néphrite s'est résorbée chez 8 patients.

Éruption cutanée d'origine immunitaire

Chez les patients recevant Imfinzi en monothérapie, une éruption cutanée ou une dermatite d'origine immunitaire (y compris la pemphigoïde) est survenue chez 50 patients (1,7 %), y compris des cas de grade 3 (12 patients; 0,4 %). Le délai médian avant l'apparition de l'éruption cutanée a été de 43 jours (fourchette : 4 à 333 jours). Vingt-quatre des 50 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour). Le traitement par Imfinzi a été arrêté chez 3 patients. L'éruption ou la dermatite s'est résorbée chez 31 patients.

Réactions liées à la perfusion

Chez les patients recevant Imfinzi en monothérapie, des réactions liées à la perfusion sont survenues chez 49 patients (1,6 %), y compris des cas de grade 3 (5 patients; 0,2 %). Aucun cas de grade 4 ou 5 n'a été observé.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 5 %) dans l'étude PACIFIC

Les effets indésirables additionnels suivants considérés comme liés au médicament ont été rapportés chez moins de 5 % des patients traités par Imfinzi dans l'étude PACIFIC. Les effets indésirables présentés ailleurs sont exclus.

Troubles endocriniens : insuffisance surrénalienne (0,2 %), diabète de type 1 (0,2 %)

Troubles gastro-intestinaux : colite (comprend colite, entérite et proctite) (1,1 %)

Troubles hépatobiliaires : hépatite (comprend hépatite, hépatite auto-immune, hépatite toxique, lésions hépatocellulaires, hépatite aiguë et hépatotoxicité) (0,6 %)

Infections et infestations : infections dentaires et des tissus mous de la cavité buccale (comprend gingivite, infection de la cavité buccale, parodontite, pulpite dentaire, abcès dentaire et infection dentaire) (3,6 %), candidose buccale (3,2 %), grippe (2,5 %)

Lésions, intoxications et complications liées aux interventions : manifestations liées à la perfusion (comprennent réactions liées à la perfusion et urticaire dont l'apparition est survenue le jour de l'administration ou le lendemain) (1,9 %)

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : myosite (0,4 %)

Troubles rénaux et urinaires : hausse de la créatininémie (4,6 %), dysurie (2,3 %), néphrite (comprend néphrite auto-immune, néphrite tubulo-interstitielle, néphrite, glomérulonéphrite et glomérulonéphrite membraneuse) (0,4 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dysphonie (3,8 %)

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : sueurs nocturnes (2,3 %), dermatite (1,5 %)

Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 1 %) dans l'étude CASPIAN

Les effets indésirables additionnels suivants ont été rapportés chez moins de 1 % des patients traités par Imfinzi en association avec une chimiothérapie dans l'étude CASPIAN.

Troubles endocriniens : diabète de type 1 (0,8 %)

Troubles gastro-intestinaux : colite (comprend colite, entérite et proctite) (0,8 %)

Infections et infestations : candidose buccale (0,8 %), grippe (0,4 %)

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : arthrite d'origine immunitaire (0,8 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dysphonie (0,8 %), pneumopathie interstitielle (0,8 %)

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : sueurs nocturnes (0,4 %)

Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 1 %) dans l'étude TOPAZ-1

Les effets indésirables additionnels suivants ont été rapportés chez moins de 1 % des patients traités par Imfinzi en association avec une chimiothérapie dans l'étude TOPAZ-1.

Troubles cardiaques : tachycardie (0,6 %)

Troubles endocriniens : thyroïdite (0,3 %), diabète de type 1 (0,3 %)

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite (0,9 %), colite (0,3 %)

Infections et infestations : infections dentaires et des tissus mous de la bouche (0,9 %)

Troubles rénaux et urinaires : protéinurie (0,9 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pneumonite (0,9 %), dysphonie (0,9 %), pneumopathie interstitielle (0,3 %)

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : sueurs nocturnes (0,6 %), pemphigoïde (0,3 %)

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Résultats des études cliniques

Carcinome urothélial

Les changements dans les paramètres de laboratoire étaient principalement de grade 1 ou 2, et la fréquence d'aggravation au grade 3 ou 4 était généralement faible ([tableau 8](#)).

Tableau 8 Aggravation des résultats anormaux aux épreuves de laboratoire par rapport au départ survenue chez ≥ 1 % (grade 3 ou 4) des patients atteints d'un carcinome urothélial et traités par Imfinzi (étude 1108)

Analyses de laboratoire	Imfinzi (N = 191)			
	n	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 ou 4 ^a n (%)
Anémie	180	25 (13,9)	38 (21,1)	22 (12,2)
Hyponatrémie	179	62 (34,6)	0	19 (10,6)
Diminution du nombre de lymphocytes	180	20 (11,1)	41 (22,8)	19 (10,6)
Hypermagnésémie	176	13 (7,4)	0	7 (4,0)
Hausse du taux de phosphatase alcaline	179	28 (15,6)	15 (8,4)	7 (3,9)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	179	35 (19,6)	5 (2,8)	7 (3,9)
Hypercalcémie	176	16 (9,1)	4 (2,3)	6 (3,4)
Hyperglycémie	178	47 (26,4)	26 (14,6)	6 (3,4)
Hausse du taux sanguin de bilirubine	179	9 (5,0)	6 (3,4)	4 (2,2)
Hyperkaliémie	179	21 (11,7)	8 (4,5)	4 (2,2)
Hausse de la créatininémie	180	40 (22,2)	16 (8,9)	4 (2,2)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	180	27 (15,0)	6 (3,3)	2 (1,1)
Baisse de la numération des neutrophiles	178	5 (2,8)	7 (3,9)	2 (1,1)
Hypoalbuminémie	179	34 (19,0)	31 (17,3)	2 (1,1)
Hypokaliémie	179	16 (8,9)	0	2 (1,1)

^a La fréquence des anomalies dans les résultats des épreuves de laboratoire de grade 1 et de grade 2 est présentée pour les anomalies signalées chez ≥ 1 % des patients présentant des anomalies de grade 3 et 4.

Cancer du poumon non à petites cellules de stade III localement avancé et inopérable

Le [tableau 9](#) présente la fréquence des résultats de laboratoire anormaux rapportés chez les patients atteints d'un CPNPC de stade III localement avancé et inopérable dans l'étude PACIFIC.

Tableau 9 Aggravation des résultats anormaux aux épreuves de laboratoire par rapport au départ et ont été observés plus souvent (fréquence de ≥ 5 % plus élevée que sous placebo) chez les patients atteints d'un CPNPC de stade III localement avancé et inopérable traités par Imfinzi dans l'étude PACIFIC

Résultats de laboratoire anormaux	Imfinzi			Placebo		
	n	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	n	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	470	181 (38,5)	11 (2,3)	228	49 (21,5)	1 (0,4)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	469	169 (36,0)	13 (2,8)	228	48 (21,1)	1 (0,4)
Hausse de la créatininémie	465	76 (16,3)	0	226	23 (10,2)	0
Taux de TSH élevé > LSN et supérieur à la valeur initiale	464	123 (26,5)	s.o.	224	30 (13,4)	s.o.
Taux de TSH réduit < LIN et	464	148 (31,9)	s.o.	224	35 (15,6)	s.o.

inférieur à la valeur initiale					
--------------------------------	--	--	--	--	--

s.o. = sans objet; TSH = thyroestimuline; LSN = limite supérieure de la normale; LIN = limite inférieure de la normale

Cancer du poumon à petites cellules de stade étendu

Le [tableau 10](#) présente la fréquence des résultats de laboratoire anormaux rapportés chez les patients recevant Imfinzi dans l'étude CASPIAN.

Tableau 10 Aggravation des résultats anormaux aux épreuves de laboratoire par rapport au départ chez les patients traités par Imfinzi dans l'étude CASPIAN

Résultats de laboratoire anormaux	Imfinzi avec étoposide et carboplatine ou cisplatine (n = 265)		Étoposide et carboplatine ou cisplatine (n = 266)	
	Tout grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tout grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Hausse de la créatininémie	84,8	3,4	83,5	1,1
Hypocalcémie	52,3	3,5	54,9	2,4
Hypomagnésémie	50,0	11,1	43,8	6,3
Hyponatrémie	46,0	11,4	39,5	13,0
Hyperkaliémie	43,0	1,5	42,9	3,1
Hyperglycémie	41,3	5,4	38,4	5,4
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	37,3	4,9	36	2,7
Hausse du taux d'alkaline phosphatase	37,3	4,9	34,9	3,5
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	34,2	4,6	29,2	1,2
Taux de TSH réduit < LIN et ≥ LIN à la valeur initiale	31,3	0	16,5	0
Hausse du taux d'amylase	26,2	4,8	20,2	5,0
Hausse du taux de lipase	20,0	8,1	13,7	3,1
Taux de TSH élevé > LSN et ≤ LSN à la valeur initiale	17,7	0	7,5	0

TSH = thyroestimuline; LSN = limite supérieure de la normale; LIN = limite inférieure de la normale

Cancer des voies biliaires localement avancé ou métastatique

Le [tableau 11](#) présente la fréquence des résultats anormaux aux épreuves de laboratoire rapportés chez les patients atteints d'un CVB localement avancé ou métastatique dans l'étude TOPAZ-1.

Tableau 11 Aggravation des résultats anormaux aux épreuves de laboratoire par rapport au départ chez les patients traités par Imfinzi dans l'étude TOPAZ-1 (survenue chez $\geq 20\%$ des patients)

Résultats de laboratoire anormaux	Imfinzi, gemcitabine et cisplatine (n = 338)		Placebo, gemcitabine et cisplatine (n = 342)	
	Tout grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tout grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Hématologie				
Anémie	89,6	30,7	88,9	27,6
Leucopénie	83,6	27,8	80,9	28,2
Neutropénie	74,9	47,8	74,5	49,3
Thrombocytopénie	70,7	17,7	67,4	17,6
Lymphopénie	69,4	23,1	56,1	15,4
Paramètres biochimiques				
Hyponatrémie	56,1	17,6	48,8	12,9
Hypocalcémie	51,7	1,8	48,4	2,4
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	50,7	6,6	48,7	6,2
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	41,0	7,5	38,1	7,9
Hypomagnésémie	40,7	4,5	37,5	2,2
Hyperkaliémie	38,8	2,1	36,8	2,1
Hausse du taux de lipase	36,1	13,8	25,6	11,0
Hypoalbuminémie	36,0	3,6	30,0	2,9
Hausse de la créatininémie	35,8	5,1	35,8	2,1
Hausse du taux d'amylase	31,4	6,3	24,4	5,9
Hyperbilirubinémie	25,4	9,6	32,0	13,5
Hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase	24,6	11,5	24,5	12,9
Hypokaliémie	21,2	7,8	20,9	4,4
Hausse du taux d'alcaline phosphatase	21,0	1,8	23,9	3,8

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été notés après l'homologation d'Imfinzi :

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite (comprend pancréatite et pancréatite aiguë)

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : rhabdomyolyse

Troubles du système nerveux : encéphalite, syndrome de Guillain-Barré

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le durvalumab est une immunoglobuline et sa principale voie d'élimination est le catabolisme des protéines. Par conséquent, aucune étude pharmacocinétique en bonne et due forme des interactions médicament-médicament n'a été effectuée avec le durvalumab puisqu'on ne s'attend à aucune interaction médicamenteuse métabolique.

9.3 Interactions médicament-comportement

On n'a pas établi d'interactions avec le comportement.

9.4 Interactions médicament-médicament

L'interaction pharmacocinétique entre le durvalumab et la chimiothérapie a été examinée dans le cadre de l'étude CASPIAN et aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été mise en évidence.

9.5 Interactions médicament-aliment

On n'a pas établi d'interactions avec les aliments.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

On n'a pas établi d'interactions avec les produits à base de plantes médicinales.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

On n'a pas établi d'interactions avec les examens de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'expression du ligand de mort cellulaire programmée de type 1 (PD-L1), une protéine, est une réponse immunitaire adaptative qui aide les tumeurs à échapper à la détection et à l'élimination par le système immunitaire. L'expression du PD-L1 peut être induite par des signaux inflammatoires (p. ex. l'IFN-gamma) et exprimée à la surface des cellules tumorales et des cellules immunitaires associées à la tumeur présentes dans le microenvironnement tumoral. Par ses interactions avec le PD-1 et le CD80 (B7.1), le PD-L1 réduit l'activité cytotoxique des lymphocytes T, leur prolifération et la production de cytokines.

Imfinzi (durvalumab) est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1 κ) entièrement humain à haute affinité, qui inhibe de manière sélective l'interaction du ligand de mort cellulaire programmée de type 1 avec les molécules PD-1 et CD80 (B7.1) tout en laissant intacte l'interaction entre le PD-1 et le PD-L2. Imfinzi n'entraîne pas de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Le blocage sélectif des interactions entre le PD-L1 et le PD-1 et entre le PD-L1 et le CD80 entraîne l'inhibition de la réponse immunitaire et stimule la réponse immunitaire antitumorale.

Dans des études précliniques, l'inhibition du PD-L1 a entraîné une augmentation de l'activation des lymphocytes T et a retardé la croissance tumorale.

10.2 Pharmacodynamie

Le durvalumab à raison de 10 mg/kg toutes les 2 semaines a été évalué dans des études cliniques portant sur le CU et le CPNPC, tandis que le durvalumab à raison de 1500 mg toutes les 4 semaines a été évalué dans une étude clinique portant sur le CPNPC de stade étendu. D'après les résultats de modélisation et de simulation de l'exposition, le lien exposition-innocuité et les données de comparaison exposition-innocuité, on ne prévoit aucune différence cliniquement significative dans l'efficacité et l'innocuité des doses de durvalumab à raison de 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou à raison de 1500 mg toutes les 4 semaines.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du durvalumab a été évaluée lorsque Imfinzi était utilisé en monothérapie et en association avec une chimiothérapie.

La pharmacocinétique d'Imfinzi a été étudiée comme agent unique chez 2903 patients présentant des tumeurs solides recevant des doses allant de 0,1 à 20 mg/kg administrées toutes les 2, 3 ou 4 semaines. L'exposition a augmenté plus que proportionnellement à la dose (pharmacocinétique non linéaire) aux doses < 3 mg/kg et proportionnellement à la dose (pharmacocinétique linéaire) aux doses \geq 3 mg/kg. L'état d'équilibre a été atteint à environ 16 semaines.

La pharmacocinétique du durvalumab en monothérapie est comparable à celle du durvalumab en association avec une chimiothérapie.

Distribution

Selon une analyse pharmacocinétique de population portant sur 1878 patients traités par Imfinzi à \geq 10 mg/kg toutes les 2 semaines, la moyenne géométrique du volume de distribution à l'état d'équilibre ($V_{\text{éq}}$) était de 5,64 L.

Élimination

La clairance du durvalumab a diminué avec le temps jusqu'à une moyenne géométrique de la clairance à l'état d'équilibre ($CL_{\text{éq}}$) de 8,16 mL/h au jour 365; la diminution de la $CL_{\text{éq}}$ n'a pas été considérée comme cliniquement pertinente. La demi-vie terminale ($t_{1/2}$), selon la clairance initiale, était d'environ 18 jours.

Populations particulières et états pathologiques

Les covariables suivantes n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du modèle de pharmacocinétique de la population traitée par le durvalumab : âge (19 à 96 ans), poids corporel (31 à 149 kg), sexe, présence d'anticorps anti-médicament, taux d'albumine, taux de LDH, taux de créatinine, taux de PD-L1 soluble, type de tumeur, race, insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [CICr] de 60 à 89 mL/min), insuffisance rénale modérée (CICr de 30 à 59 mL/min), insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine \leq LSN et taux d'ASAT $>$ LSN ou taux de bilirubine $>$ 1,0 à 1,5 \times LSN et tout taux d'ASAT) et indice fonctionnel ECOG/OMS.

- **Insuffisance hépatique** : L'effet d'une insuffisance hépatique modérée (taux de bilirubine $>$ 1,5 à 3 \times LSN et tout taux d'ASAT) ou grave (taux de bilirubine $>$ 3,0 \times LSN et tout taux d'ASAT) sur la pharmacocinétique du durvalumab est inconnu.
- **Insuffisance rénale** : L'effet d'une insuffisance rénale grave (CICr de 15 à 29 mL/min) sur la pharmacocinétique du durvalumab est inconnu.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver Imfinzi (durvalumab) au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Protéger Imfinzi de la lumière en le conservant dans l'emballage d'origine jusqu'au moment de l'utiliser. Ne pas congeler ni agiter. Si la solution de perfusion qui a été préparée n'est pas administrée immédiatement, elle peut être conservée dans le sac pour perfusion intraveineuse :

- pendant une période maximale de 30 jours au réfrigérateur entre 2 et 8 °C, ou
- pendant une période maximale de 12 heures à température ambiante entre 15 et 30 °C après sa préparation.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Tout produit médicamenteux inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales en vigueur.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Durvalumab

Formule moléculaire et masse moléculaire : Environ 149 000 daltons, incluant les oligosaccharides.

Formule développée : Le durvalumab est un anticorps monoclonal entièrement humain de la sous-classe des immunoglobulines (Ig) G1 kappa composé de 2 chaînes lourdes identiques et de 2 chaînes légères identiques.

Propriétés physicochimiques : Le durvalumab est une substance médicamenteuse limpide à opalescente, incolore à jaunâtre d'une densité de 1,054 g/mL. Le durvalumab sous forme liquide est préparé dans un tampon (histidine/chlorhydrate d'histidine 26 mM, tréhalose dihydraté 275 mM, polysorbate 80, 0,02 % [p/v], pH 6,0) à la concentration de 50 mg/mL (valeur nominale). Le pl du durvalumab est de 8,1 à 8,8.

Caractéristiques du produit : Le durvalumab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1κ) qui est produit par la technique de l'ADN recombinant dans une culture en suspension de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO).

Norme pharmaceutique : Reconnue

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Carcinome urothélial

L'efficacité d'Imfinzi (durvalumab), selon le taux de réponse tumorale, a été évaluée dans l'étude 1108, un essai clinique mondial multicentrique de phase I/II en mode ouvert à cohortes multiples et à un seul groupe. Dans la cohorte atteinte d'un carcinome urothélial, 191 patients ont reçu Imfinzi à raison de 10 mg/kg toutes les 2 semaines. Les patients ont été suivis pendant au moins 16 semaines à compter de la date de fin de collecte des données (évaluations de la tumeur les semaines 6, 12 et 16). L'efficacité rapportée est basée sur les résultats de 182 patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique qui ont connu une progression de leur maladie pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine, y compris les cas où la maladie avait progressé dans les 12 mois suivant un traitement néo-adjuvant ou adjuvant (traitement de 2^e intention et plus du carcinome urothélial). Les 9 patients restants n'avaient jamais été traités/recevaient un traitement de première intention. La durée médiane du suivi des 182 patients qui avaient déjà reçu une chimiothérapie à base de sels de platine a été de 5,57 mois (0,4 à 25,9 mois).

Imfinzi à raison de 10 mg/kg a été administré par perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines pendant une période allant jusqu'à 12 mois ou jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables ou la confirmation de l'évolution de la maladie. En l'absence de détérioration clinique, les patients de la cohorte atteinte d'un carcinome urothélial pouvaient poursuivre le traitement par Imfinzi après la confirmation de la progression de la maladie, si les chercheurs considéraient qu'ils pourraient continuer d'en retirer des bienfaits cliniques. Le critère principal était le taux de réponse objective (TRO) selon les critères RECIST v1.1 évalué à l'insu par un

laboratoire central indépendant. Les critères d'exclusion de l'essai comportaient les antécédents d'immunodéficience, les troubles médicaux nécessitant une immunosuppression à action générale, les antécédents d'effets indésirables graves d'origine immunitaire, les métastases au SNC non traitées, une infection par le VIH, une tuberculose évolutive ou une infection par le virus de l'hépatite B ou C. Les autres critères d'évaluation de l'efficacité comprenaient la durée de la réponse (DDR), le taux de maîtrise de la maladie (TMM) et la survie globale (SG).

Dans l'étude 1108, l'expression du PD-L1 a été évaluée dans des échantillons de tumeur par immunohistochimie (IHC) en utilisant la trousse de dosage de PD-L1 de Ventana (clone SP263). Les tests ont été réalisés de manière prospective dans un laboratoire central par des pathologistes ayant suivi la formation sur le test SP263 pour l'évaluation de l'expression du PD-L1. Le test détecte l'expression membranaire et cytoplasmique du PD-L1 par les cellules tumorales et les cellules immunitaires associées à la tumeur. Le profil PD-L1 a été établi en déterminant le pourcentage de cellules tumorales présentant une coloration membranaire supérieure au bruit de fond ou le pourcentage de cellules immunitaires présentant une coloration supérieure au bruit de fond, quelle que soit l'intensité du signal. Le pourcentage de la zone tumorale occupée par des cellules immunitaires associées à la tumeur (pourcentage de cellules immunitaires ou PCI) est utilisé pour établir le pourcentage de cellules immunitaires positives à la coloration (CI+), c'est-à-dire, le pourcentage de la surface tumorale occupée par des cellules immunitaires exprimant PD-L1. Le profil PD-L1 est considéré comme élevé si l'une des conditions suivantes est satisfaite :

- Au moins 25 % des cellules tumorales présentent une coloration membranaire;
- PCI > 1 % et CI+ ≥ 25 %;
- PCI ≤ 1 % et CI+ = 100 %.

Si aucune de ces conditions n'est satisfaite, le profil PD-L1 est considéré comme faible/négatif.

Parmi les 182 patients qui avaient déjà reçu une chimiothérapie à base de sels de platine, 95 avaient un profil PD-L1 élevé et 73, un profil PD-L1 faible/négatif; chez 14 patients, le profil PD-L1 n'était pas évaluable.

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 12 Résumé des caractéristiques démographiques de la cohorte atteinte d'un carcinome urothélial de l'étude 1108 (N = 182)

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (N)	Âge moyen (tranche)	Sexe
CD-ON-MEDI4736-1108	Étude multicentrique de phase I/II en mode ouvert d'augmentation, d'exploration et d'expansion de la dose, constituant la première étude chez l'humain	10 mg/kg toutes les 2 semaines, par voie intraveineuse, 12 mois	182	66,2 ans	F : 51 (28,0 %) M : 131 (72,0 %)

Dans la cohorte atteinte d'un carcinome urothélial (N = 182), 70 % des patients avaient déjà reçu du cisplatine, 30 % avaient déjà reçu du carboplatine et 35 % avaient déjà reçu au moins 2 cycles de traitement à action générale. Soixante-quatorze patients (42 %) présentaient au départ une clairance de la créatinine < 60 mL/min. L'âge médian des patients était de 67 ans (tranche : 34 à 88), 72 % étaient des hommes, 71 % étaient de race blanche, 22 % étaient d'origine asiatique, 4 % étaient Noirs/Afro-Américains et 3 %, d'une autre origine. Selon l'évaluation radiographique indépendante et les données rapportées par les chercheurs, 92 % des patients avaient des métastases viscérales à l'admission à l'étude, y compris des métastases hépatiques chez 43 % d'entre eux. Des métastases limitées aux ganglions lymphatiques étaient présentes chez 8 % des patients. La plupart des patients avaient un indice fonctionnel ECOG de 1 (66,5 %) et les autres (33,5 %), un indice de 0. Le score de risque Bellmunt (qui comprend l'indice ECOG, le taux d'hémoglobine initial et la présence de métastases hépatiques) était de 0 chez 22 % des patients, de 1 chez 38 % des patients, de 2 chez 30 % des patients et de 3 chez 11 % des patients.

Résultats de l'étude

Le [tableau 13](#) résume les résultats de l'évaluation de l'efficacité selon les analyses préétablies.

Globalement, le TRO s'est établi à 17,6 % dans la cohorte atteinte d'un carcinome urothélial. La présence d'un taux de PD-L1 élevé dans la tumeur était associée à une augmentation numérique du TRO (27,4 %).

Les réponses sont survenues tôt au cours du traitement. Le délai de réponse médian était de 1,40 mois (1,2 à 3,2 mois), ce qui coïncide avec la première évaluation par imagerie spécifiée par le protocole. Les réponses semblent durables; la DDR médiane n'a pas encore été atteinte (0,9 à 19,9 mois). Chez les 32 patients qui ont répondu au traitement, 75,0 % (24/32) présentaient une réponse au moment de l'analyse du TRO (patients après ≥ 13 semaines de suivi), 15 patients (46,9 %) présentaient une réponse de 6 mois ou plus, 10 patients (31,3 %), une réponse de 9 mois ou plus et 5 patients (15,6 %), une réponse de 12 mois ou plus. Huit patients de la cohorte atteinte d'un carcinome urothélial ne présentaient pas de réponse au moment de l'analyse. Selon le laboratoire central indépendant, 7 patients ont vu leur maladie progresser après une réponse initiale. Sur les 7 patients qui ont connu une progression de leur maladie après une réponse initiale selon le laboratoire central indépendant, 3 patients ont poursuivi le traitement par Imfinzi et 4 patients ont terminé un traitement de 12 mois par Imfinzi.

Tableau 13 Résultats de l'évaluation de l'efficacité dans la cohorte atteinte d'un cancer urothélial de l'étude 1108 (N = 182) selon le profil PD-L1

Critère d'efficacité ^a	Tous les patients (N = 182)	Taux de PD-L1 élevé (n = 95)	Taux de PD-L1 faible/Négatif (n = 73)	PD-L1 NE (n = 14)
Nombre de réponses confirmées par le laboratoire central indépendant	32	26	3	3
Taux de réponse objective (IC à 95 %)	17,6 % (12,3 %; 23,9 %)	27,4 % (18,7 %, 37,5 %)	4,1 % (0,9 %; 11,5 %)	21,4 % (4,7 %; 50,8 %)
RC, n (%)	6 (3,3 %)	4 (4,2 %)	1 (1,4 %)	1 (7,1 %)
RP, n (%)	26 (14,3 %)	22 (23,2 %)	2 (2,7 %)	2 (14,3 %)

Critère d'efficacité ^a	Tous les patients (N = 182)	Taux de PD-L1 élevé (n = 95)	Taux de PD-L1 faible/Négatif (n = 73)	PD-L1 NE (n = 14)
DDR médiane, mois, fourchette	NA (0,9+; 19,9+)	NA (0,9+; 19,9+)	12,25 (1,9+; 12,3)	NA (2,3+; 2,6+)

RC = réponse complète; RP = réponse partielle; DDR = durée de la réponse; CT = cellule tumorale; CI = cellule immunitaire; NE = non évaluable.

NA = non atteint

Le taux de réponse globale et la durée de la réponse ont été déterminés au moyen des critères RECIST v1.1.

Cancer du poumon non à petites cellules de stade III localement avancé et inopérable

L'efficacité d'Imfinzi a été évaluée dans l'étude PACIFIC, une étude multicentrique de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo menée chez 713 patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade III localement avancé et inopérable. Les patients admissibles avaient terminé au moins deux cycles d'une chimioradiothérapie définitive à base de platine de 1 à 42 jours avant le début de l'étude et avaient un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1. Quatre-vingt-douze pour cent des patients ont reçu une dose totale de rayonnement de 54 à 66 Gy.

Étaient exclus de l'étude les patients dont la maladie avait progressé après la chimioradiothérapie, les patients atteints d'une maladie auto-immune active ou antérieure documentée dans les 2 ans précédant le début de l'étude, ainsi que les patients qui présentaient des antécédents d'immunodéficience, des antécédents d'effets indésirables d'origine immunitaire graves, des troubles médicaux nécessitant une immunosuppression générale, une tuberculose active, une infection par le virus de l'hépatite B ou C ou par le VIH et, enfin, les patients ayant reçu un vaccin vivant atténué dans les 30 jours précédant ou suivant l'administration d'Imfinzi.

Tous les patients ont été randomisés dans un rapport de 2:1 pour recevoir Imfinzi (n = 476) à raison de 10 mg/kg ou un placebo (n = 237) à raison de 10 mg/kg par perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines pendant une période allant jusqu'à 12 mois, ou jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables ou la progression de la maladie. La répartition aléatoire a été stratifiée selon le sexe, l'âge (< 65 ans vs ≥ 65 ans) et le tabagisme (fumeur vs non-fumeur). Des évaluations tumorales ont été effectuées toutes les 8 semaines pendant les 12 premiers mois puis toutes les 12 semaines par la suite.

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 14 Résumé des caractéristiques démographiques des patients atteints d'un CPNPC de stade III localement avancé et inopérable (PACIFIC)

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (N)	Âge moyen (tranche)	Sexe
D4191C00001 (PACIFIC)	Étude multinationale et multicentrique de phase III avec répartition aléatoire à double insu	Répartition 2:1 (deux groupes) Imfinzi, 10 mg/kg aux 2 semaines ou placebo Perfusion intraveineuse	Imfinzi : 476 Placebo : 237	63 ans (23 à 90 ans)	Masculin (70 %)

Les données démographiques des patients et les caractéristiques initiales de la maladie étaient bien équilibrées entre les groupes de l'étude (voir le [tableau 15](#)).

Les patients ont été inscrits sans égard à leur taux d'expression tumorale de PD-L1. Lorsqu'il y avait des échantillons de tissus tumoraux archivés, prélevés avant la chimioradiothérapie, l'expression de PD-L1 dans les cellules tumorales (CT) a été analysée rétrospectivement au moyen de l'épreuve d'immunohistochimie VENTANA PD-L1 (SP263) IHC. Chez les 713 patients répartis de façon aléatoire, l'expression de PD-L1 a pu être déterminée pour 63 % (n = 451) des patients qui avaient fourni une quantité suffisante de tissu d'assez bonne qualité et était inconnue pour 37 % (n = 262) des patients. Sur les 451 patients chez qui l'expression de PD-L1 était connue, 67 % avaient une expression de PD-L1 dans les cellules tumorales (CT) ≥ 1 % (PD-L1 dans les CT de 1 à 24 % : 32 %; PD-L1 dans les CT ≥ 25 % : 35 %) et 33 %, une expression de PD-L1 dans les CT < 1 %.

Tableau 15 Données démographiques des patients et caractéristiques initiales de la maladie, PACIFIC (ensemble d'analyse intégral)

Données démographiques/caractéristiques de la maladie	PACIFIC	
	Imfinzi (n = 476)	Placebo (n = 237)
Âge (ans)		
N	476	237
Moyenne	63,0	62,6
ÉT	8,66	9,64
Médiane	64,0	64,0
Min., max.	31; 84	23; 90
Groupe d'âge (ans), n (%)		
< 50	30 (6,3)	22 (9,3)
≥ 50 à < 65	231 (48,5)	108 (45,6)
≥ 65 à < 75	178 (37,4)	88 (37,1)
≥ 75	37 (7,8)	19 (8,0)
Sexe, n (%)		
Masculin	334 (70,2)	166 (70,0)
Féminin	142 (29,8)	71 (30,0)
Race, n (%)		
Blanche	337 (70,8)	157 (66,2)
Noire ou Afro-Américaine	12 (2,5)	2 (0,8)
Asiatique	120 (25,2)	72 (30,4)
Autre	5 (1,0)	6 (2,5)
Manquant	1 (0,2)	0
Poids (kg)		
N	475	236
Moyenne	71,9	69,4
ÉT	17,39	15,73
Médiane	69,0	69,0
Min., max.	34; 175	38; 128
Groupe de poids (kg), n (%)		
< 70	243 (51,1)	124 (52,3)
≥ 70 à ≤ 90	174 (36,6)	93 (39,2)
> 90	58 (12,2)	19 (8,0)
Manquant	1 (0,2)	1 (0,4)
Antécédents de tabagisme, n (%)		
Fumeur/ancien fumeur	433 (91,0)	216 (91,1)
Sujet n'ayant jamais fumé	43 (9,0)	21 (8,9)
Indice fonctionnel de l'OMS initial, n (%)		
0	234 (49,2)	114 (48,1)
1	240 (50,4)	122 (51,5)
2	0	0
Manquant	2 (0,4)	1 (0,4)

PACIFIC		
Données démographiques/caractéristiques de la maladie	Imfinzi (n = 476)	Placebo (n = 237)
Type histologique		
Épidermoïde	224 (47,1)	102 (43,0)
Non épidermoïde	252 (52,9)	135 (57,0)
Stadification		
IA/IB	1 (0,2)	2 (0,8)
IIA/IIB	7 (1,4)	3 (1,2)
IIIA	252 (52,9)	125 (52,7)
IIIB	212 (44,5)	107 (45,1)
IV	4 (0,8)	0
Concentration initiale d'hémoglobine, n (%)		
< 10 g/dL	80 (16,8)	35 (15,0)
≥ 10 g/dL	395 (83,2)	199 (85,0)
Manquant	0	0

Max = maximum; Min = minimum; ÉT = écart-type

Résultats de l'étude

La survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) ont été les critères d'évaluation de l'étude PACIFIC. Les critères d'efficacité secondaires comprenaient le taux de réponse objective (TRO) et la durée de la réponse (DDR). La SSP, le TRO et la DDR ont été évalués en aveugle par un comité central indépendant selon les critères RECIST v1.1. L'analyse du TRO était basée sur un sous-groupe de la population en intention de traiter (Imfinzi : n = 443; placebo : n = 213) atteint d'une maladie mesurable au départ, évaluée dans les 42 jours suivant la chimioradiothérapie et avant le début du traitement par le médicament à l'étude. Les données obtenues jusqu'à la progression, ou jusqu'à la dernière mesure évaluable en l'absence de progression, ont été incluses dans l'analyse du TRO.

Selon l'analyse de la SG, le groupe traité par Imfinzi présentait une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de ce paramètre comparativement au groupe recevant le placebo [RRI = 0,68 (IC à 95 % : 0,53 à 0,87), p = 0,00251]. La SG médiane n'a pas été atteinte dans le groupe traité par Imfinzi et elle était de 28,7 mois dans le groupe recevant le placebo. Selon l'analyse de la SSP, le groupe traité par Imfinzi présentait une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de ce paramètre comparativement au groupe recevant le placebo [rapport des risques instantanés (RRI) = 0,52; IC à 95 % : 0,42 à 0,65; p < 0,0001]. La SSP médiane était de 16,8 mois dans le groupe traité par Imfinzi et de 5,6 mois dans le groupe recevant le placebo. Voir le [tableau 16](#) et la [figure 1](#) et la [figure 2](#).

Tableau 16 Résultats de l'évaluation de l'efficacité dans le CPNPC de stade III localement avancé et inopérable, PACIFIC (ensemble d'analyse intégral)^a

	Imfinzi (n = 476)	Placebo (n = 237)
SG		
Nombre de décès (%)	183 (38,4)	116 (48,9)
SG médiane (mois) (IC à 95 %)	NA (34,7; NA)	28,7 (22,9; NA)
RRI (IC à 95 %)	0,68 (0,53; 0,87)	
Valeur p bilatérale ^d	0,00251	
SG à 24 mois (IC à 95 %)	66,3 (61,7; 70,4)	55,6 (48,9; 61,8)
Valeur p ^f	0,005	
SSP^b		
Nombre d'événements (%)	214 (45,0)	157 (66,2)
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	16,8 (13,0; 18,1)	5,6 (4,6; 7,8)
RRI (IC à 95 %)	0,52 (0,42; 0,65)	
Valeur p ^e	p < 0,0001	
TRO^c n (%) (IC à 95 %)	133 (30,0) (25,8; 34,5)	38 (17,8) (13,0; 23,7)
Réponse complète, n (%)	8 (1,8)	1 (0,5 %)
Réponse partielle, n (%)	125 (28,2)	37 (17,4)
DDR médiane (mois) (IC à 95 %)	NA (27,4; NA)	18,4 (6,7; 24,5)

^a Une analyse de la SG ainsi qu'une mise à jour de l'analyse du TRO et de la DDR ont été effectuées environ 13 mois après l'analyse primaire de la SSP.

^b La SSP est définie comme l'intervalle entre la date de la répartition aléatoire et la date de la progression objective de la maladie (selon l'examen en aveugle par un comité central indépendant et selon les critères RECIST 1.1) ou du décès.

^c Résultats basés sur un sous-groupe de la population en intention de traiter (Imfinzi, n = 443; placebo, n = 213) ayant une maladie mesurable au départ selon les critères RECIST v1.1, évalués durant la période de 0 à 42 jours suivant la chimioradiothérapie concomitante et avant le début du traitement à l'étude.

^d Par rapport à une valeur α attribuée de 0,00274 (fonction de dépense de Lan-DeMets pour l'approximation du seuil de O'Brien-Fleming) dans l'analyse intermédiaire.

^e Par rapport à une valeur α attribuée de 0,011035 (fonction de dépense de Lan-DeMets pour l'approximation du seuil de O'Brien-Fleming) dans l'analyse intermédiaire.

^f Par rapport à une valeur α de 0,05 après l'obtention d'une SSP et d'une SG statistiquement significatives dans les analyses intermédiaires.

NA = non atteint

Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de la SG (PACIFIC) (ensemble d'analyse intégral)

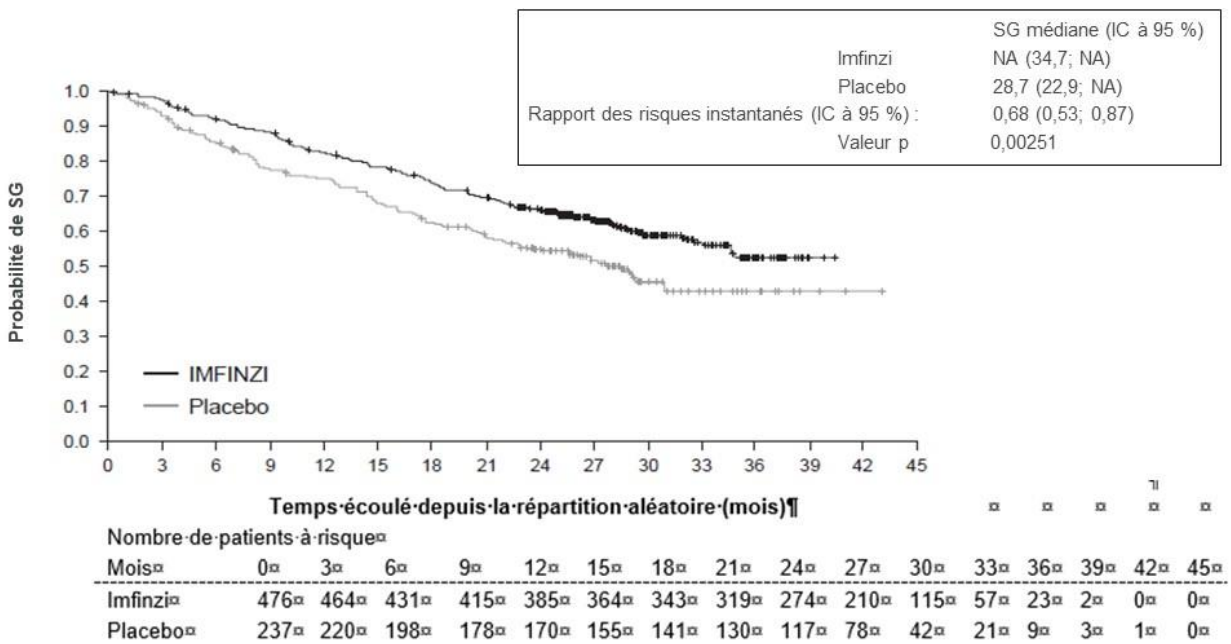
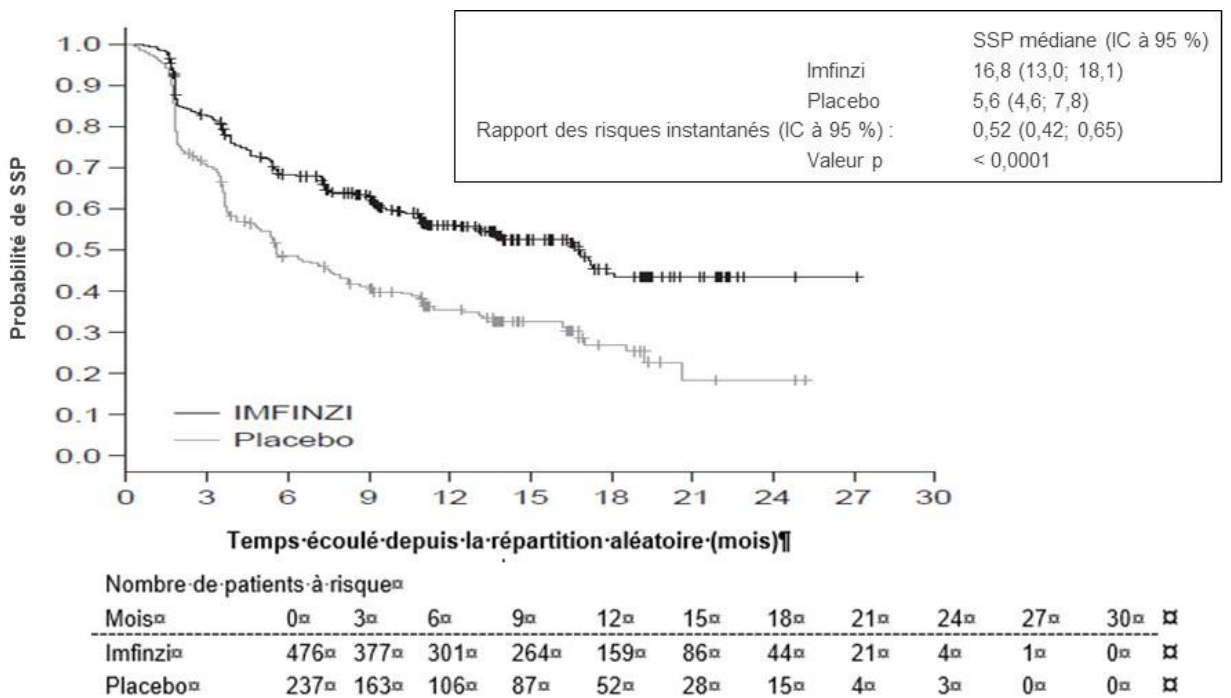


Figure 2 Courbe de Kaplan-Meier de la SSP (PACIFIC) (ensemble d'analyse intégral)



Les améliorations de la SG et de la SSP, en faveur des patients recevant Imfinzi comparativement à ceux recevant le placebo, ont été observées dans tous les sous-groupes prédéfinis.

Aucune différence cliniquement significative n'a été constatée entre les patients traités par Imfinzi et les patients recevant le placebo en ce qui a trait à l'aggravation des symptômes et à la qualité de vie liée à la santé.

Analyses ultérieures exploratoires des sous-groupes, par expression de PD-L1

D'autres analyses ultérieures exploratoires des sous-groupes ont eu pour but d'évaluer l'efficacité par expression tumorale de PD-L1 avant la chimioradiothérapie ($\geq 25\%$, de 1 à 24 %, $\geq 1\%$, $< 1\%$) et pour les patients dont le statut PD-L1 ne pouvait être établi (expression de PD-L1 inconnue). En raison de la nature exploratoire globale de cette analyse des sous-groupes effectuée sans le moindre ajustement statistique prédéfini, aucune conclusion définitive ne peut être tirée. Les résultats pour la SSP et la SG, par expression de PD-L1, sont résumés aux figures 3 et 4, respectivement.

Plusieurs limites sont associées aux analyses ultérieures exploratoires, notamment l'absence de méthodes pour contrôler le taux d'erreur de type I, des échantillons de petite taille et le risque de faibles taux d'événements par sous-groupe. De plus, les sous-groupes ne sont pas protégés par la répartition aléatoire et peuvent être sujets à des biais dus à des déséquilibres des données démographiques et des caractéristiques de la maladie. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence. Imfinzi est indiqué pour le CPNPC de stade III localement avancé et inopérable sans égard au statut PD-L1 d'après les améliorations statistiquement significatives et cliniquement importantes de la SG et de la SSP observées dans la population en intention de traiter.

Dans l'ensemble, le profil d'innocuité du durvalumab dans le sous-groupe ayant une expression de PD-L1 dans les CT $\geq 1\%$ a été à peu près le même que dans la population en intention de traiter, comme pour le sous-groupe ayant une expression de PD-L1 dans les CT $< 1\%$.

Figure 3 Graphique en forêt de la SSP par expression de PD-L1

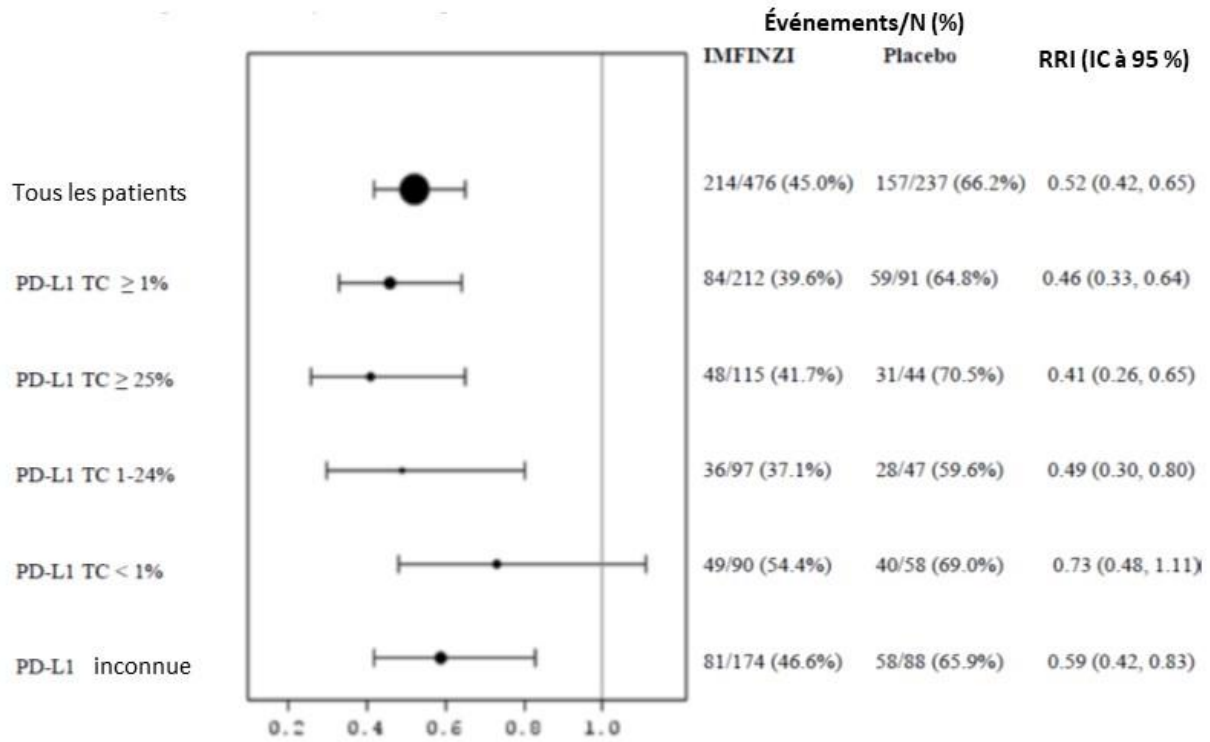
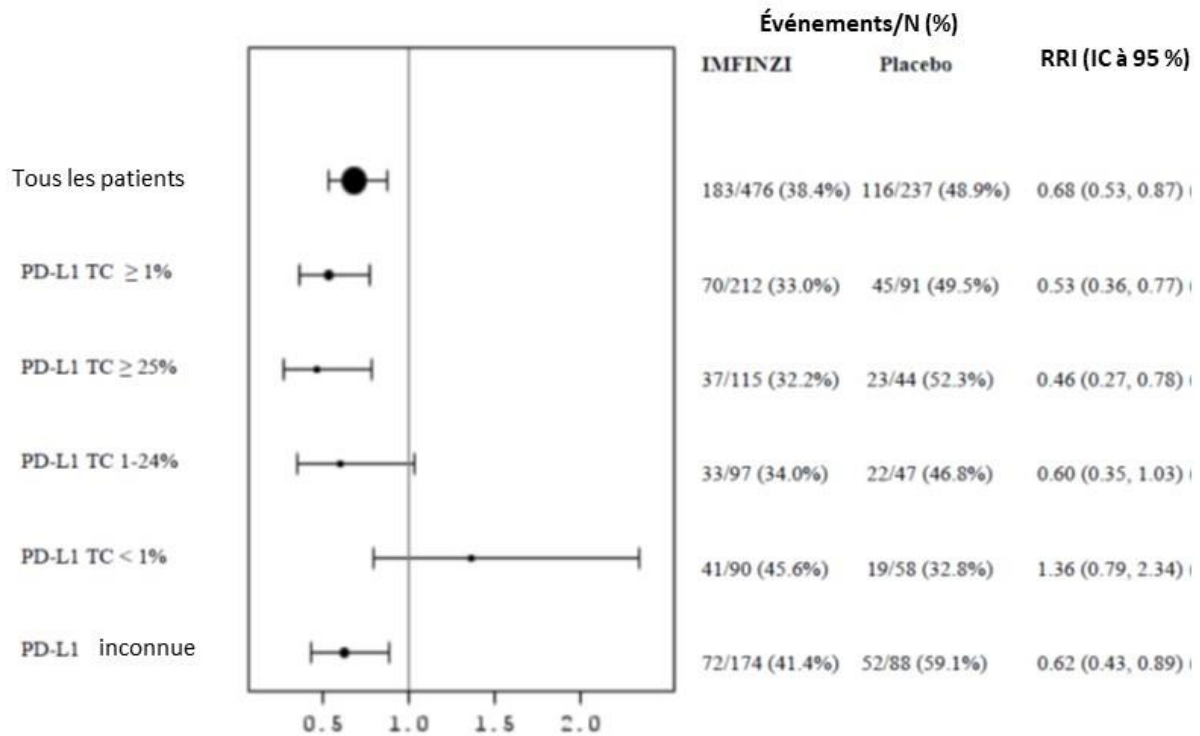


Figure 4 Graphique en forêt de la SG par expression de PD-L1



Cancer du poumon à petites cellules (CPPC) de stade étendu

L'efficacité d'Imfinzi en association avec l'étoposide et le carboplatine ou le cisplatine a été examinée dans l'étude CASPIAN, une étude multicentrique en mode ouvert à répartition aléatoire portant sur des patients atteints d'un CPPC de stade étendu et n'ayant jamais été traités. Les patients admissibles présentaient un indice fonctionnel de l'OMS/ECOG de 0 ou de 1, pouvaient recevoir une chimiothérapie à base de sels de platine en traitement de première intention du CPPC, avaient une espérance de vie d'au moins 12 semaines, présentaient au moins une lésion cible selon les critères RECIST 1.1 et leurs fonctions organique et médullaire étaient adéquates. Les patients ayant des métastases cérébrales asymptomatiques ou traitées étaient admissibles. Étaient exclus de l'étude les patients ayant des antécédents de radiothérapie thoracique, d'exposition à des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, de greffe d'organe allogénique ou des antécédents d'immunodéficience primaire active, des troubles auto-immuns, y compris le syndrome paranéoplasique (SPN), des troubles auto-immuns ou inflammatoires évolutifs ou antérieurs documentés, ayant utilisé un immunosuppresseur à action générale dans les 14 jours précédant la première dose du traitement, à l'exception de la dose physiologique de corticostéroïdes à action générale, présentant une tuberculose évolutive, une infection par le virus de l'hépatite B ou C ou par le VIH, ou ayant reçu ou devant recevoir un vaccin vivant atténué dans les 30 jours précédant ou suivant l'administration d'Imfinzi.

La répartition aléatoire (voir le [tableau 17](#)) a été stratifiée selon le traitement à base de sels de platine prévu au cycle 1 (carboplatine ou cisplatine).

L'administration d'Imfinzi en monothérapie était autorisée au-delà de la progression de la maladie si le patient était stable sur le plan clinique et s'il retirait des bienfaits cliniques selon le chercheur.

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 17 Résumé des caractéristiques démographiques des patients atteints d'un CPPC de stade étendu (CASPIAN)

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (N)	Âge moyen (tranche)	Sexe
D419QC00001 (CASPIAN)	Étude multicentrique de phase III en mode ouvert avec répartition aléatoire	Imfinzi à 1500 mg + étoposide et soit carboplatine soit cisplatine ^a ou étoposide + soit carboplatine soit cisplatine ^b	537	63 ans (28 à 82 ans)	M : 374 (69,6 %) F : 163 (30,4 %)

^a Imfinzi à 1500 mg, et choix du chercheur pour le carboplatine (ASC de 5 ou 6 mg/mL/min) ou le 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 pendant 4 cycles, suivi par Imfinzi à 1500 mg toutes les 4 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

^b Choix du chercheur pour le carboplatine (ASC de 5 ou 6 mg/mL/min) ou le 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 pendant jusqu'à 6 cycles. Après la fin de la chimiothérapie, l'irradiation crânienne prophylactique (ICP) pourrait être administrée, à la discrétion du chercheur.

Des données démographiques et des caractéristiques initiales de la maladie sont présentées au [tableau 18](#).

Tableau 18 Données démographiques des patients et caractéristiques initiales de la maladie, CASPIAN (ensemble d'analyse intégral)

Données démographiques/caractéristiques de la maladie	CASPIAN	
	Imfinzi + étoposide et carboplatine ou cisplatine (n = 268)	Étoposide et carboplatine ou cisplatine (n = 269)
Groupe d'âge (ans), n (%)		
< 50	10 (3,7)	20 (7,4)
≥ 50 à < 65	157 (58,6)	137 (50,9)
≥ 65 à < 75	82 (30,6)	90 (33,5)
≥ 75	19 (7,1)	22 (8,2)
Race		
Blanche	229 (85,4)	221 (82,2)
Noire ou Afro-Américaine	2 (0,7)	3 (1,1)
Asiatique	36 (13,4)	42 (15,6)
Autres	1 (0,4)	2 (0,7)
Manquant	0	1 (0,4)
Antécédents de tabagisme/usage de nicotine, n (%)		
Fumeur	120 (944,8)	126 (46,8)
Ancien fumeur	126 (47,0)	128 (47,6)
Sujet n'ayant jamais fumé	22 (8,2)	15 (5,6)
Indice fonctionnel de l'OMS/ECOG, n (%)		
(0) Activité normale	99 (36,9)	90 (33,5)
(1) Activité restreinte	169 (63,1)	179 (66,5)
Métastases cérébrales/dans le SNC	28 (10,4)	27 (10,0)
Stadification^a		
III ^b	1 (0,4)	0
IIIA	5 (1,9)	3 (1,1)
IIIB	22 (8,2)	21 (7,8)
IV	240 (89,6)	245 (91,1)

^a Stade selon l'AJCC : Le stade IV comprend le stade IV, le stade IVA et le stade IVB du module [PATHGEN] du cahier d'observations électronique.

^b Le sujet au stade III était en fait de stade IIIb selon le système TNM, bien que les données n'aient pas été rapportées de cette manière.

De tous les patients répartis aléatoirement, 24,6 % ont reçu le cisplatine et 74,1 %, le carboplatine. Dans le groupe sous chimiothérapie, 56,8 % des patients ont reçu 6 cycles de traitement et 7,8 %, une ICP.

Résultats de l'étude

Le critère d'évaluation principal d'efficacité appuyant l'indication pour le CPPC de stade étendu était la survie globale (SG) dans le groupe sous Imfinzi + chimiothérapie par rapport au groupe sous chimiothérapie seule. Les autres critères d'évaluation de l'efficacité comprenaient la survie sans progression (SSP) et le taux de réponse objective (TRO) évalué par le chercheur conformément aux critères RECIST v1.1.

L'étude a révélé une amélioration statistiquement significative de la SG dans le groupe sous Imfinzi + chimiothérapie par rapport au groupe sous chimiothérapie seule (RRI = 0,73 [IC à 95 % : 0,591 à 0,909] p = 0,0047).

Les résultats liés à la SG sont résumés au [tableau 19](#).

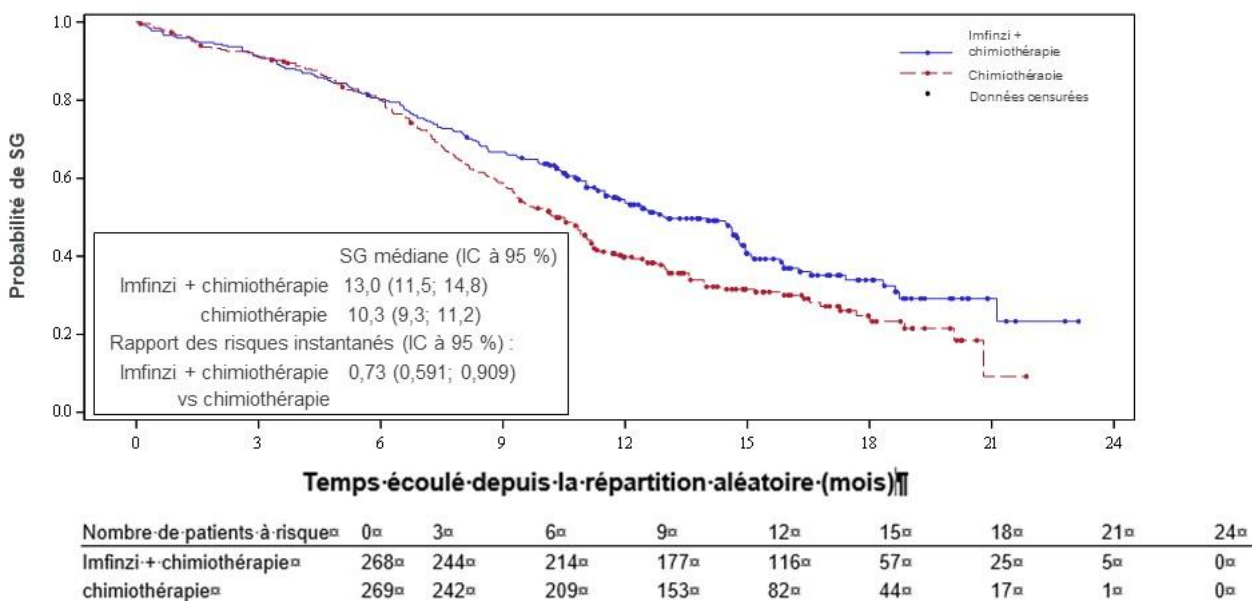
Tableau 19 Résultats liés à la SG chez les patients atteints d'un CPPC de stade étendu et recevant Imfinzi en association avec l'étoposide et le carboplatine ou le cisplatine dans le cadre de l'étude CASPIAN

	Imfinzi + étoposide et carboplatine ou cisplatine (n = 268)	Étoposide et carboplatine ou cisplatine (n = 269)
SG		
Nombre de décès (%)	155 (57,8)	181 (67,3)
SG médiane (mois) (IC à 95 %)	13,0 (11,5; 14,8)	10,3 (9,3; 11,2)
RRI (IC à 95 %) ^a	0,73 (0,591; 0,909)	
Valeur p ^b	0,0047	

^a L'analyse a été réalisée au moyen du test de Mantel-Haenszel stratifié, après ajustement pour le traitement à base de sels de platine prévu au cycle 1 (carboplatine ou cisplatine) en utilisant l'approche de tests d'association par rangs.

^b Lors d'une analyse intermédiaire préétablie, 336 événements liés à la SG (79 % du nombre d'événements prévus) avaient été observés et le seuil d'efficacité (0,0178) a été déterminé par la fonction de dépense du risque alpha Lan et Demets avec un seuil de type O'Brien Fleming.

Figure 5 Courbe de Kaplan-Meier de la SG (CASPIAN)



Le RRI liée à la SSP évaluée par le chercheur (96 % du nombre d'événements prévus) s'est établi à 0,78 (IC à 95 % : 0,65; 0,94); la SSP médiane était de 5,1 mois (IC à 95 % : 4,7; 6,2) dans le groupe recevant Imfinzi et la chimiothérapie et de 5,4 mois (IC à 95 % : 4,8; 6,2) dans le groupe recevant la chimiothérapie seule. Le TRO confirmé, évalué par le chercheur, était de 68 % (IC à 95 % : 62 %; 73 %) dans le groupe recevant Imfinzi et la chimiothérapie et de 58 % (IC à 95 % : 52 %; 63 %) dans le groupe recevant la chimiothérapie seule.

Dans une analyse exploratoire de la SG des sous-groupes formés selon la chimiothérapie à base de sels de platine prévue et reçue au cycle 1, le RRI était de 0,70 (IC à 95 % : 0,55; 0,89) chez les patients ayant reçu du carboplatine et de 0,88 (IC à 95 % : 0,55; 1,41) chez ceux qui avaient reçu du cisplatine.

Cancer des voies biliaires localement avancé ou métastatique

L'étude TOPAZ-1 (D933AC00001) visait à évaluer l'efficacité d'Imfinzi en association avec une chimiothérapie (gemcitabine et cisplatine). Il s'agissait d'une étude de phase III multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, menée chez 685 patients présentant un CVB localement avancé ou métastatique confirmé à l'histologie, et un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1. Les patients présentant une récurrence plus de 6 mois après l'intervention chirurgicale et/ou la fin du traitement adjuvant ont été inclus dans l'étude. Les patients devaient présenter au moins une lésion cible selon les critères RECIST v1.1 et des fonctions organiques et médullaires adéquates.

L'étude a exclu les patients atteints d'un carcinome de l'ampoule de Vater, de troubles auto-immuns ou inflammatoires évolutifs ou antérieurs documentés, d'une infection par le VIH ou d'infections actives, dont la tuberculose et l'hépatite C, ainsi que les patients ayant utilisé un médicament immunosuppresseur au cours des 14 jours précédant la première dose d'Imfinzi.

Après répartition aléatoire (voir le [tableau 20](#)), les patients ont été stratifiés selon l'état de la maladie et le siège de la tumeur primitive.

Les évaluations des tumeurs ont été effectuées toutes les 6 semaines durant les 24 semaines suivant la répartition aléatoire, puis toutes les 8 semaines jusqu'à la progression objective confirmée de la maladie.

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 20 Résumé des données démographiques des patients atteints d'un CVB (étude TOPAZ-1)

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (N)	Âge moyen (tranche)	Sexe
D933AC00001 (TOPAZ-1)	Étude internationale et multicentrique de phase III avec répartition aléatoire à double insu et contrôlée par placebo	gemcitabine et cisplatine + Imfinzi à 1500 mg ^a ou gemcitabine et cisplatine + placebo ^b	685	62 ans (20 à 84 ans)	M : 345 (50,4 %) F : 340 (49,6 %)

^a Imfinzi à 1500 mg a été administré par voie intraveineuse au jour 1 + gemcitabine à 1000 mg/m² et cisplatine à 25 mg/m² (chacun administré les jours 1 et 8) toutes les 3 semaines (21 jours) pendant un maximum de 8 cycles, suivi par l'administration d'Imfinzi à 1500 mg toutes les 4 semaines tant qu'un bienfait clinique était observé ou jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

^b Le placebo a été administré par voie intraveineuse le jour 1 + gemcitabine à 1000 mg/m² et cisplatine à 25 mg/m² (chacun administré les jours 1 et 8) toutes les 3 semaines (21 jours) pendant un maximum de 8 cycles, suivi du placebo toutes les 4 semaines tant qu'un bienfait clinique était observé ou jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales étaient bien équilibrées entre les deux groupes de l'étude (341 patients dans le groupe 1 et 344 patients dans le groupe 2). Au départ, les données démographiques de l'ensemble de la population de l'étude étaient les suivantes : hommes (50,4 %), âge < 65 ans (53,3 %), blancs (37,2 %), asiatiques (56,4 %), noirs ou afro-américains (2,0 %), autres (4,2 %), IF ECOG de 0 (49,1 %) vs IF de 1 (50,9 %), siège de la tumeur primitive [cholangiocarcinome intrahépatique (55,9 %), cholangiocarcinome extrahépatique (19,1 %) et cancer de la vésicule biliaire (25,0 %)], état de la maladie [récurrente (19,1 %) vs initialement inopérable (80,7 %), métastatique (86,0 %) vs localement avancée (13,9 %)].

Le principal critère d'évaluation de l'étude était la SG tandis que la SSP était le critère d'évaluation secondaire clé. Les autres critères d'évaluation secondaires étaient le TRO, la DDR et les résultats rapportés par les patients. La SSP, le TRO et la DDR ont été évalués par le chercheur selon les critères RECIST v1.1.

Résultats de l'étude

Le traitement par Imfinzi + chimiothérapie (groupe 1) a entraîné une amélioration cliniquement importante et statistiquement significative de la SG comparativement au traitement par placebo + chimiothérapie (groupe 2) [RRI = 0,80 (IC à 95 % : 0,66 à 0,97), p = 0,021] et de la SSP [RRI = 0,75 (IC à 95 % : 0,63 à 0,89), p = 0,001]. Les résultats sont résumés au [tableau 21](#) et à la [figure 6](#).

Tableau 21 Résultats de l'évaluation de l'efficacité dans l'étude TOPAZ-1

	Imfinzi + gemcitabine et cisplatine (n = 341)	Placebo + gemcitabine et cisplatine (n = 344)
SG		
Nombre de décès (%)	198 (58,1)	226 (65,7)
SG médiane (mois) (IC à 95 %)^a	12,8 (11,1; 14)	11,5 (10,1; 12,5)
RRI (IC à 95 %) ^b	0,80 (0,66; 0,97)	
Valeur p ^b	0,021	
SSP		
Nombre d'événements (%)	276 (80,9)	297 (86,3)
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)^a	7,2 (6,7; 7,4)	5,7 (5,6; 6,7)
RRI (IC à 95 %) ^b	0,75 (0,63; 0,89)	
Valeur p ^b	0,001	
TRO n (%)^c	91 (26,7)	64 (18,7)

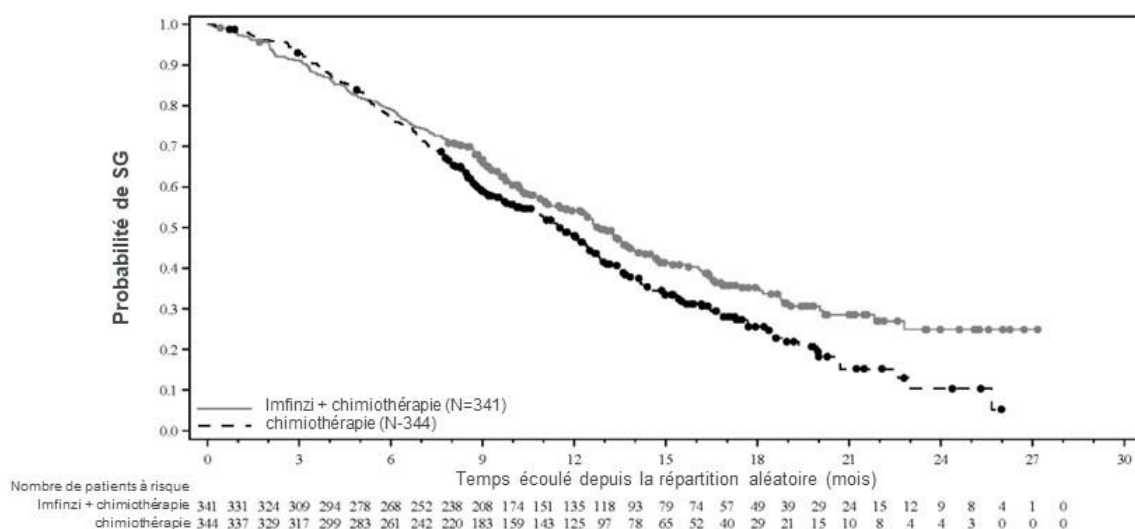
La SG et la SSP ont été analysées officiellement lors d'une analyse intermédiaire préétablie. Les données sur la SG et la SSP avaient atteint une maturité de 62 % et de 84 %, respectivement.

^a Calculé en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. L'IC de la médiane est calculé par la méthode de Brookmeyer-Crowley.

^b L'analyse du RRI a été effectuée à l'aide d'un modèle de Cox à risques proportionnels stratifié et la valeur p bilatérale a été calculée par un test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifié ajustés en fonction de l'état de la maladie et du siège de la tumeur primitive.

^c Réponse objective confirmée

Figure 6 Courbe de Kaplan-Meier de la SG (AI2)



14.4 Immunogénicité

Comme c'est le cas avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité avec Imfinzi. L'immunogénicité d'Imfinzi en monothérapie est fondée sur les données groupées de 2280 patients traités par Imfinzi à 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou à 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie et chez qui la présence d'anticorps anti-médicaments (AAM) était évaluable. Des AAM apparus en cours de traitement ont été détectés chez 69 patients (3,0 %). Des anticorps neutralisants dirigés contre le durvalumab ont été détectés chez 0,5 % des patients (12/2280). La présence d'AAM ne semble pas avoir eu d'effet cliniquement pertinent sur les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, ni sur l'innocuité du durvalumab.

Dans l'étude CASPIAN, sur les 201 patients traités par Imfinzi à 1500 mg toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie et chez qui la présence d'AAM était évaluable, aucun patient n'a obtenu de résultat positif quant à la présence d'AAM apparus en cours de traitement.

Dans l'étude TOPAZ-1, les données de 240 patients traités par Imfinzi à 1500 mg toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie, suivis de 1500 mg d'Imfinzi toutes les 4 semaines étaient évaluables quant à la présence d'AAM. Dans ce groupe, 2 patients (0,8 %) ont obtenu un résultat positif quant à la présence d'AAM apparus en cours de traitement. Le nombre de patients ayant présenté des AAM (2 patients) ou des anticorps neutralisants (2 patients) en cours de traitement était insuffisant pour déterminer si les AAM ont un impact sur la pharmacocinétique et l'innocuité clinique du durvalumab.

Les résultats des tests d'immunogénicité dépendent fortement de plusieurs facteurs, notamment la sensibilité et la spécificité du test, la méthode de dosage, la manipulation des échantillons, le moment de la collecte de l'échantillon, les médicaments concomitants et la présence d'une maladie sous-jacente. C'est pourquoi il est difficile de tirer des conclusions de la comparaison de la fréquence d'anticorps anti-Imfinzi à celle d'anticorps dirigés contre d'autres produits.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Cancérogénicité : Le pouvoir cancérogène du durvalumab n'a pas été évalué.

Génotoxicité : Le pouvoir génotoxique du durvalumab n'a pas été évalué.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Comme il a été rapporté dans la littérature, la voie PD-1/PD-L1 joue un rôle central dans la grossesse par le maintien de la tolérance immunitaire maternelle envers le fœtus; par ailleurs, dans des modèles de gestation allogénique chez des souris, la perturbation de la voie de signalisation du PD-L1 entraîne une augmentation des pertes fœtales. Dans des études sur la reproduction menées chez des macaques de Buffon femelles gravides, l'administration d'Imfinzi (durvalumab) à partir de la confirmation de la grossesse jusqu'à la mise bas, à des degrés d'exposition environ 6 à 20 fois plus élevés que ceux observés à la dose clinique de 10 mg/kg d'Imfinzi (selon l'ASC), a été associée à des naissances prématurées, à une mortalité fœtale (avortement spontané et mortinatalité) et à une augmentation de la mortalité néonatale comparativement aux animaux témoins. Étant donné le mode d'action du durvalumab, l'exposition fœtale pourrait augmenter le risque de troubles d'origine immunitaire ou d'altération de la réponse immunitaire normale; des troubles immunitaires ont été rapportés chez des souris génétiquement modifiées pour ne plus exprimer PD-L1 (*knock-out*). Dans des modèles animaux décrits dans la littérature, l'inhibition de la voie de signalisation PD-L1/PD-1 augmente la gravité de certaines infections et stimule les réponses inflammatoires.

17 MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE

1. Monographie du carboplatine injectable, BP (solution stérile, 10 mg/mL), numéro de contrôle de la présentation 274117, Pfizer Canada SRI. 23 août 2023.
2. Monographie du cisplatine injectable, BP (solution stérile, 1 mg/mL), numéro de contrôle de la présentation 275069, Pfizer Canada SRI. 24 octobre 2023.
3. Monographie de Vepesid (capsules d'étoposide, 50 mg), numéro de contrôle de la présentation 233295, CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. 18 décembre 2019.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT



durvalumab pour injection, perfusion intraveineuse

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer un traitement par **IMFINZI** et chaque fois que vous recevez une perfusion. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Imfinzi** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on Imfinzi?

Cancer de la vessie

Imfinzi (durvalumab) est un médicament utilisé pour traiter un type de cancer de la vessie, de l'uretère, de l'urètre ou du bassinot du rein (appelé carcinome urothélial). Il est utilisé lorsque :

- votre cancer s'est propagé et ne peut pas être retiré par chirurgie, et que
- vous avez reçu une chimiothérapie qui n'a pas fonctionné ou qui a cessé de fonctionner.

Cancer du poumon

Imfinzi est utilisé pour traiter un type de cancer du poumon appelé cancer du poumon non à petites cellules. Il est utilisé lorsque :

- votre tumeur a augmenté de volume et ne peut pas être retirée par chirurgie, et que
- votre cancer a répondu à un traitement par une chimiothérapie et une radiothérapie ou s'est stabilisé à la suite de ces traitements.

Imfinzi est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un type de cancer du poumon appelé cancer du poumon à petites cellules (CPPC) de stade étendu. Il est utilisé lorsque :

- votre cancer s'est propagé à l'intérieur de vos poumons (ou à d'autres parties du corps), et que
- vous n'avez pas encore reçu de traitement pour ce cancer.

Imfinzi sera administré en association avec une chimiothérapie pour le CPPC. Il est important de lire également la notice correspondant à la chimiothérapie spécifique que vous pourriez recevoir. Si vous avez des questions à propos de ces médicaments, consultez votre médecin.

Cancer des voies biliaires

Imfinzi est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un type de cancer appelé cancer des voies biliaires (CVB), y compris le cancer des canaux biliaires (cholangiocarcinome) et de la vésicule biliaire. Il est utilisé lorsque :

- votre cancer s'est propagé dans ces régions ou à d'autres parties du corps.

Imfinzi sera administré en association avec une chimiothérapie pour le CVB. Il est important de lire également la notice correspondant à la chimiothérapie spécifique que vous pourriez recevoir. Si vous avez des questions à propos de ces médicaments, consultez votre médecin.

Imfinzi contient la substance active appelée durvalumab, un médicament anticancéreux qui appartient à la classe des anticorps monoclonaux. Veuillez consulter l'encadré récapitulatif sur l'AC-C ci-dessous pour obtenir plus de détails.

Pour l'indication suivante, Imfinzi a été approuvé avec conditions (AC-C). Cela signifie que Santé Canada l'a examiné et qu'il peut être acheté et vendu au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour s'assurer que son produit agit comme prévu. Pour obtenir plus d'information, parlez à votre professionnel de la santé.

Imfinzi est utilisé pour traiter un type de cancer de la vessie, de l'uretère, de l'urètre ou du bassinot du rein (appelé carcinome urothélial). Il est utilisé lorsque :

- votre cancer s'est propagé et ne peut pas être retiré par chirurgie, et que
- vous avez reçu une chimiothérapie qui n'a pas fonctionné ou qui a cessé de fonctionner.

Pour les indications suivantes, Imfinzi a été approuvé sans conditions. Cela signifie que Santé Canada l'a examiné et qu'il peut être acheté et vendu au Canada.

Imfinzi est utilisé pour traiter un type de cancer du poumon appelé cancer du poumon non à petites cellules. Il est utilisé lorsque :

- votre tumeur a augmenté de volume et ne peut pas être retirée par chirurgie, et que
- votre cancer a répondu à un traitement par une chimiothérapie et une radiothérapie ou s'est stabilisé à la suite de ces traitements.

Imfinzi est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un type de cancer du poumon appelé cancer du poumon à petites cellules (CPPC) de stade étendu. Il est utilisé lorsque :

- votre cancer s'est propagé à l'intérieur de vos poumons (ou à d'autres parties du corps), et que
- vous n'avez pas encore reçu de traitement pour ce cancer.

Imfinzi est utilisé pour traiter un type de cancer appelé cancer des voies biliaires (CVB), y compris le cancer des canaux biliaires (cholangiocarcinome) et de la vésicule biliaire. Il est utilisé lorsque :

- votre cancer s'est propagé dans ces régions ou à d'autres parties du corps.

Imfinzi sera administré en association avec une chimiothérapie pour le CPPC et le CVB. Il est important de lire également la notice correspondant à la chimiothérapie spécifique que vous pourriez recevoir. Si vous avez des questions à propos de ces médicaments, consultez votre médecin.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'autorisation qui permet de vendre un produit pharmaceutique au Canada.

Seul un produit qui permet de traiter, de prévenir ou de détecter une maladie grave ou mettant la vie en danger peut faire l'objet d'une approbation avec conditions de Santé Canada. Ce produit doit être prometteur sur le plan de l'efficacité, de grande qualité et raisonnablement sûr. De même, il doit répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûr que les traitements existants.

Les fabricants de produits pharmaceutiques doivent convenir par écrit d'indiquer clairement dans la monographie que le produit a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres études pour vérifier que le produit agit bien comme il se doit, d'assurer une surveillance après la vente et de signaler leurs conclusions à Santé Canada.

Comment Imfinzi agit-il?

- Imfinzi agit en aidant le système immunitaire à combattre le cancer.
- Imfinzi peut aider à ralentir ou à arrêter la croissance du cancer. Il peut également aider à rétrécir la tumeur.
 - Le délai de réponse moyen d'Imfinzi dans le cas d'un patient atteint d'un cancer de la vessie est d'environ 1,5 mois. Toutefois, ce délai peut varier selon les patients.

Si vous avez des questions sur la manière dont agit Imfinzi ou si vous voulez savoir pourquoi il vous a été prescrit, consultez votre professionnel de la santé.

Quels sont les ingrédients d'Imfinzi?

Ingrédient médicamenteux : durvalumab

Ingrédients non médicamenteux : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, α,α -tréhalose dihydraté, polysorbate 80 et eau pour injection

Imfinzi se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Une solution offerte en fioles de verre à usage unique de 10 mL contenant 2,4 mL ou 10 mL de durvalumab à 50 mg/mL. Après dilution et préparation, Imfinzi est administré sous forme de perfusion intraveineuse.

N'utilisez pas Imfinzi dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique au durvalumab ou à l'un des autres ingrédients d'Imfinzi.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Imfinzi, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous avez des problèmes liés au système immunitaire, tels que la maladie de Crohn, une colite ulcéreuse, ou un lupus.
- Si vous avez subi une transplantation d'organe.
- Si vous avez des problèmes pulmonaires ou respiratoires.
- Si vous avez des problèmes de foie.
- Si vous avez des problèmes touchant les glandes productrices d'hormones, tels que la thyroïde, l'hypophyse, les glandes surrénales ou le pancréas.
- Si vous êtes atteint de diabète.
- Si vous prenez des médicaments qui ont un impact sur le système immunitaire, tels qu'un stéroïde.

Lorsque vous recevez Imfinzi, vous pouvez avoir certains effets secondaires graves.

Imfinzi peut amener votre système immunitaire à attaquer vos organes et vos tissus normaux et à en modifier le fonctionnement.

Autres mises en garde

Grossesse

- Si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou prévoyez le devenir, avisez votre médecin avant de prendre ce médicament. Vous ne devriez pas prendre Imfinzi si vous êtes enceinte.
- Imfinzi peut être nocif pour votre bébé à naître.
- Si vous êtes une femme apte à devenir enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement et pendant au moins 3 mois après la prise de la dernière dose d'Imfinzi.

Allaitement

- Si vous allaitez ou prévoyez le faire, avisez votre médecin.
- N'allaites pas durant le traitement et pendant au moins 3 mois après la prise de la dernière dose d'Imfinzi. On ignore si Imfinzi passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous avez des effets secondaires qui réduisent votre capacité à vous concentrer ou à réagir, vous ne devez pas conduire ni faire fonctionner des machines, jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec Imfinzi :

On ne s'attend à aucune interaction médicament-médicament avec Imfinzi.

Comment utiliser Imfinzi?

- Imfinzi vous sera administré dans un hôpital ou une clinique sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté. Votre professionnel de la santé vous administrera Imfinzi par perfusion intraveineuse dans l'une de vos veines pendant environ 60 minutes.
- Votre médecin décidera du nombre de traitements que vous devrez recevoir.

Si vous avez des questions au sujet de votre traitement, adressez-vous à votre médecin.

Dose habituelle

Carcinome urothélial

La dose recommandée est de 10 mg de durvalumab par kg de poids corporel, administrés toutes les 2 semaines, ou 1500 mg toutes les 4 semaines. Imfinzi est administré seul.

Cancer du poumon non à petites cellules

La dose recommandée est de 10 mg de durvalumab par kg de poids corporel, administrés toutes les 2 semaines, ou 1500 mg toutes les 4 semaines. Imfinzi est administré seul.

Cancer du poumon à petites cellules (CPPC) de stade étendu

La dose recommandée est de 1500 mg de durvalumab toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses en association avec la chimiothérapie. Par la suite, Imfinzi est administré seul et la dose recommandée d'Imfinzi est de 1500 mg toutes les 4 semaines.

Cancer des voies biliaires (CVB)

La dose recommandée est de 1500 mg de durvalumab en association avec une chimiothérapie toutes les 3 semaines. Par la suite, Imfinzi est administré seul et la dose recommandée d'Imfinzi est de 1500 mg toutes les 4 semaines.

On ignore si Imfinzi est sûr et efficace chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité d'Imfinzi, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée ou rendez-vous manqué pour recevoir Imfinzi

Il est très important de vous présenter à tous les rendez-vous pour recevoir Imfinzi. Si vous manquez un rendez-vous, appelez votre médecin dès que possible pour discuter des prochaines étapes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Imfinzi?

Lorsque vous recevez Imfinzi, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés au cours des études cliniques chez les patients recevant Imfinzi seul et en association avec une chimiothérapie. Consultez votre médecin pour obtenir de plus amples renseignements concernant les effets secondaires liés à votre chimiothérapie :

Effets secondaires très courants ($\geq 10\%$) :

- Nausées
- Perte de cheveux/poils
- Diminution de l'appétit
- Sensation de fatigue ou de faiblesse
- Constipation
- Vomissements
- Toux
- Diarrhée
- Douleur abdominale ou à l'estomac
- Éruptions cutanées ou démangeaisons
- Fièvre
- Enflure des jambes
- Infection des voies respiratoires supérieures
- Valeurs anormales aux examens permettant d'évaluer le fonctionnement du foie (hausse du taux d'aspartate aminotransférase; hausse du taux d'alanine aminotransférase)

Lorsque vous recevez Imfinzi seul ou en association avec une chimiothérapie, vous pouvez avoir certains effets secondaires graves. Voir le tableau ci-dessous. Si vous présentez l'un des symptômes ou effets suivants, appelez ou consultez votre professionnel de la santé immédiatement. Celui-ci peut vous prescrire d'autres médicaments pour prévenir des complications plus graves et atténuer vos symptômes. Votre professionnel de la santé peut également décider de reporter à plus tard la dose suivante d'Imfinzi ou de mettre fin à votre traitement par Imfinzi.

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme ou effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent <i>(en association avec une chimiothérapie)</i>	Leucopénie ou neutropénie (faible nombre de globules blancs, faible nombre de neutrophiles) : Fièvre ou infection, fatigue, symptômes semblables à ceux de la grippe.		✓	
Très fréquent <i>(en association avec une chimiothérapie)</i>	Anémie (faible nombre de globules rouges) : Essoufflement, sensation de grande fatigue, teint pâle, battements cardiaques rapides, perte d'énergie ou faiblesse.		✓	
Très fréquent <i>(en monothérapie)</i> Fréquent <i>(en association avec une chimiothérapie)</i>	Problèmes de peau ou à la bouche : Éruptions cutanées, démangeaisons, formation d'ampoules, ulcères dans la bouche ou sur d'autres muqueuses en association avec une chimiothérapie.		✓	
Très fréquent <i>(en monothérapie)</i> Fréquent <i>(en association avec une chimiothérapie)</i>	Problèmes liés aux glandes hormonales (principalement la thyroïde, les surrénales, l'hypophyse et le pancréas) : Maux de tête persistants ou inhabituels, fatigue extrême, gain ou perte de poids, étourdissements ou évanouissements, sensation d'avoir plus faim ou soif que d'habitude, perte de cheveux/poils, sensation d'avoir froid, constipation, changements dans la voix, besoin d'uriner plus fréquemment que d'habitude, nausées ou vomissements, douleur dans la région de l'estomac (abdomen), changements de l'humeur ou du comportement, tels que		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme ou effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
	diminution de la libido, irritabilité ou pertes de mémoire, respiration rapide et profonde, confusion, odeur sucrée de l'haleine, goût sucré ou métallique dans la bouche ou odeur différente de l'urine ou de la transpiration, envie plus fréquente d'uriner (de faire pipi) ou sensation de soif inhabituelle.			
Fréquent (en monothérapie, en association avec une chimiothérapie)	Pneumonie (infection des poumons) : Toux avec ou sans mucus, fièvre, frissons, essoufflement, douleur à la poitrine, y compris difficulté à respirer et respiration douloureuse.		✓	
Fréquent (en association avec une chimiothérapie)	Neutropénie fébrile (faible nombre de globules blancs accompagné de signes de fièvre) : Fièvre ou infection, fatigue, symptômes semblables à ceux de la grippe.		✓	
Fréquent (en monothérapie, en association avec une chimiothérapie)	Inflammation des poumons (pneumonite) : Toux d'apparition nouvelle ou qui s'aggrave, essoufflement, douleur à la poitrine.		✓	
Fréquent (en association avec une chimiothérapie)	Pancytopénie (faible nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes) : Leucopénie ou neutropénie : Fièvre ou infection, fatigue, symptômes semblables à ceux de la grippe. Anémie : Essoufflement, sensation de grande fatigue, teint pâle, battements cardiaques rapides, perte d'énergie ou faiblesse. Thrombocytopénie : Ecchymoses («bleus») ou saignements qui durent plus longtemps que d'habitude si vous vous blessez, fatigue et faiblesse.		✓	
Fréquent (en monothérapie, en association avec une chimiothérapie)	Réactions graves à la perfusion : Frissons ou tremblements, démangeaisons ou éruptions cutanées, bouffées de chaleur, essoufflement ou		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme ou effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
	respiration sifflante, étourdissements, fièvre, sensation que l'on va s'évanouir, douleur au dos ou au cou, enflure du visage.			
Peu fréquent <i>(en monothérapie, en association avec une chimiothérapie)</i>	Problèmes intestinaux (colite) pouvant entraîner des déchirures ou des perforations de l'intestin : Diarrhée ou selles plus fréquentes que d'habitude, selles noires, poisseuses, collantes ou contenant du sang ou du mucus, douleur intense ou sensibilité dans la région de l'estomac (abdomen).		✓	
Peu fréquent <i>(en monothérapie)</i> Fréquent <i>(en association avec une chimiothérapie)</i>	Problèmes de foie (hépatite) Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, nausées ou vomissements graves, douleur du côté droit de l'estomac (abdomen), somnolence, urine foncée (couleur du thé), saignements ou ecchymoses («bleus») plus fréquents que la normale, sensation d'avoir moins d'appétit que d'habitude.		✓	
Peu fréquent <i>(en monothérapie)</i> <i>(en association avec une chimiothérapie – non rapporté)</i>	Problèmes de rein, y compris inflammation (néphrite) et insuffisance rénale : Diminution de la quantité d'urine, sang dans l'urine, enflure des chevilles, perte d'appétit.		✓	
Peu fréquent <i>(en monothérapie)</i> <i>(en association avec une chimiothérapie – non rapporté)</i>	Problèmes musculaires Faiblesse musculaire, fatigue et/ou douleur, fatigue musculaire soudaine dans une ou plusieurs régions du corps.		✓	
Peu fréquent <i>(en monothérapie)</i> <i>(en association avec une chimiothérapie – non rapporté)</i>	Problèmes touchant d'autres organes : Altération de la vision, douleurs musculaires et articulaires graves ou persistantes, douleur à la poitrine, essoufflement, battements cardiaques irréguliers (myocardite).		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme ou effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Peu fréquent (en monothérapie, en association avec une chimiothérapie)	Inflammation des articulations (arthrite) : Douleur, enflure et/ou raideur dans les articulations.		✓	
Rare (en monothérapie) Très fréquent (en association avec une chimiothérapie)	Thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes) : Ecchymoses («bleus») ou saignements (p. ex. nez ou gencives) plus fréquents que la normale.		✓	
Rare (en association avec une chimiothérapie) (en monothérapie – non rapporté)	Inflammation du cerveau (encéphalite) : Convulsions, maux de tête, fièvre, frissons, vomissements, confusion et somnolence.		✓	
Rare (en monothérapie, en association avec une chimiothérapie)	Inflammation des yeux (uvéite) : Rougeur aux yeux, douleur aux yeux, sensibilité à la lumière et/ou changements dans la vision.		✓	
Fréquence inconnue (en monothérapie, en association avec une chimiothérapie)	Inflammation des nerfs (syndrome de Guillain-Barré) : Douleur, faiblesse et paralysie dans les mains, les pieds ou les bras.		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation d'Imfinzi (pour les professionnels de la santé) :

Imfinzi ne doit pas être utilisé après la date limite indiquée sur l'étiquette et la boîte.

Imfinzi doit être conservé au réfrigérateur (2 à 8 °C) dans l'emballage d'origine pour protéger le médicament de la lumière. Ne pas congeler ni agiter. Tout produit médicamenteux inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales en vigueur.

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

Pour en savoir plus sur Imfinzi :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou le site Web du fabricant (www.astrazeneca.ca/fr), ou encore en composant le 1-800-461-3787.
- Ces Renseignements destinés aux patient·e·s présentent l'information la plus à jour au moment de l'impression. La version la plus récente est disponible au www.astrazeneca.ca/fr.

Cette notice a été préparée par AstraZeneca Canada Inc., Mississauga (Ontario) L4Y 1M4.

IMFINZI® et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées d'AstraZeneca AB, utilisées sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

© AstraZeneca Canada Inc. 2024

Dernière révision : 29 mai 2024