

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Durvalumab 500 mg
Pour un flacon de 10 ml

Durvalumab 120 mg
Pour un flacon de 2,4 ml

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile).

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Cancer bronchique à petites cellules (CBPC)

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

4.2. Posologie et mode d'administration

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

Posologie

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

Tableau 1. Dose recommandée d'IMFINZI

Indication	Dose recommandée d'IMFINZI	Durée du traitement
Monothérapie		
CBPC-SL	1 500 mg toutes les 4 semaines ^a	Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée maximale de 24 mois

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

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

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

Tableau 2. Modifications de traitement pour IMFINZI

Effets indésirables	Intensité ^a	Modification du traitement
Pneumopathie à médiation immunitaire / pneumopathie interstitielle	Grade 2	Suspendre le traitement
	Grade 3 ou 4	Arrêter définitivement
Hépatite à médiation immunitaire	ALAT ou ASAT > 3 - ≤ 5 x LSN ou bilirubine totale > 1,5 - ≤ 3 x LSN	Suspendre le traitement
	ALAT ou ASAT > 5 - ≤ 10 x LSN	Suspendre IMFINZI
	ALAT ou ASAT > 3 x LSN concomitant avec bilirubine totale > 2 x LSN ^b	Arrêter définitivement
	ALAT ou ASAT > 10 x LSN ou bilirubine totale > 3 x LSN	
Hépatite à médiation immunitaire dans le cadre d'un CHC (ou envahissement tumoral secondaire du foie avec des valeurs initiales anormales) ^c	ALAT ou ASAT > 2,5 - ≤ 5 x VI et ≤ 20 x LSN	Suspendre le traitement
	ALAT ou ASAT > 5 - 7 x VI et ≤ 20 x LSN ou ALAT ou ASAT 2,5 - 5 x VI et ≤ 20 x LSN concomitant avec bilirubine totale > 1,5 - < 2 x LSN ^b	Suspendre IMFINZI
	ALAT ou ASAT > 7 x VI ou > 20 x LSN en fonction de ce qui interviendra en premier ou bilirubine > 3 x LSN	Arrêter définitivement
Colite ou diarrhée à médiation immunitaire	Grade 2	Suspendre le traitement
	Grade 3 pour IMFINZI en monothérapie	Suspendre le traitement
	Grade 3 pour IMFINZI + trémélimumab	Arrêter définitivement trémélimumab ^d
	Grade 4	Arrêter définitivement
Perforation intestinale ^e	Tout grade	Arrêter définitivement
Hyperthyroïdie à médiation immunitaire, thyroïdite	Grade 2 - 4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable
Hypothyroïdie à médiation immunitaire	Grade 2 - 4	Pas de changements

Effets indésirables	Intensité ^a	Modification du traitement
Insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire ou hypophysite / hypopituitarisme	Grade 2 - 4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable
Diabète sucré de type 1 à médiation immunitaire	Grade 2 - 4	Pas de changements
Néphrite à médiation immunitaire	Grade 2 avec créatininémie > 1,5 - 3 x (LSN ou valeur initiale)	Suspendre le traitement
	Grade 3 avec une créatininémie > 3 x la valeur initiale ou > 3-6 x LSN ; grade 4 avec une créatininémie > 6 x LSN	Arrêter définitivement
Eruption cutanée ou dermatite à médiation immunitaire (incluant pemphigoïde)	Grade 2 pendant > 1 semaine	Suspendre le traitement
	Grade 3	
	Grade 4	Arrêter définitivement
Myocardite à médiation immunitaire	Grade 2 - 4	Arrêter définitivement
Myosite / Polymyosite / Rhabdomyolyse à médiation immunitaire	Grade 2 ou 3	Suspendre le traitement ^f
	Grade 4	Arrêter définitivement
Réactions liées à la perfusion	Grade 1 ou 2	Arrêter ou ralentir la vitesse de perfusion
	Grade 3 ou 4	Arrêter définitivement
Infection	Grade 3 ou 4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable
Myasthénie grave	Grade 2 - 4	Arrêter définitivement
Myélite transverse à médiation immunitaire	Tous grades confondus	Arrêter définitivement
Méningite à médiation immunitaire	Grade 2	Suspendre le traitement
	Grade 3 ou 4	Arrêter définitivement
Encéphalite à médiation immunitaire	Grade 2 - 4	Arrêter définitivement
Syndrome de Guillain Barré à médiation immunitaire	Grade 2 - 4	Arrêter définitivement
Autres effets indésirables à médiation immunitaire ^g	Grade 2 ou 3	Suspendre le traitement
	Grade 4	Arrêter définitivement
Effets indésirables non à médiation immunitaire	Grade 2 et 3	Suspendre le traitement jusqu'au retour à un grade ≤ 1 ou retour à la situation initiale
	Grade 4	Arrêter définitivement ^h

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

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

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

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

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

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

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

^h À l'exception des anomalies biologiques de grade 4, pour lesquelles la décision d'arrêter le traitement doit être fondée sur les signes/symptômes cliniques qui les accompagnent et sur le jugement clinique.

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

Populations particulières

Sujet âgé

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'IMFINZI chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies en ce qui concerne le CBPC. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

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

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

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

Traçabilité

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

Pneumopathie à médiation immunitaire

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

Pneumopathie et pneumopathie radique

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

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

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

Hépatite à médiation immunitaire

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

Colite à médiation immunitaire

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

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Hypothyroïdie, hyperthyroïdie et thyroïdite à médiation immunitaire

Des cas de dysthyroïdies à médiation immunitaire (hypothyroïdie, hyperthyroïdie et thyroïdite) sont survenus chez des patients recevant IMFINZI et une hypothyroïdie peut suivre une hyperthyroïdie (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés par des tests de la fonction thyroïdienne pour déceler d'éventuelles anomalies, avant et périodiquement au cours du traitement par IMFINZI et tel qu'indiqué en fonction de l'évaluation clinique. Ces dysthyroïdies à médiation immunitaire (hyperthyroïdie, hypothyroïdie et thyroïdite) doivent être traitées conformément aux recommandations de la rubrique 4.2. En cas d'hypothyroïdie à médiation immunitaire de grade 2 à 4, il convient d'instaurer une hormonothérapie thyroïdienne substitutive comme cliniquement indiqué. En cas

d'hyperthyroïdie/thyroïdite à médiation immunitaire de grade 2 à 4, une prise en charge symptomatique peut être mise en œuvre.

Insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire

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

Diabète sucré de type 1 à médiation immunitaire

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

Hypophysite / hypopituitarisme à médiation immunitaire

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

Néphrite à médiation immunitaire

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

Eruption cutanée à médiation immunitaire

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

Myocardite à médiation immunitaire

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

Pancréatite à médiation immunitaire

Des cas de pancréatites à médiation immunitaire ont été décrits chez des patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être

surveillés pour déceler tous signes et symptômes de pancréatite à médiation immunitaire et être traités conformément aux recommandations de la rubrique 4.2.

Autres effets indésirables à médiation immunitaire

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

Réactions liées à la perfusion

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

Patients atteints d'une maladie auto-immune préexistante

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

Patients exclus des études cliniques

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

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

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

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

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

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

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception

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

Grossesse

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

IMFINZI en monothérapie

La tolérance d'IMFINZI en monothérapie repose sur les données poolées obtenues chez 4 642 patients présentant de nombreux types de tumeurs. IMFINZI a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, de 20 mg/kg toutes les 4 semaines ou de 1 500 mg toutes les 4 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (>10 %) étaient : toux/toux productive (18,1 %), diarrhées (15,1 %), éruption cutanée (15,0 %), arthralgie (12,4 %), fièvre (12,5 %), douleur abdominale (11,8 %), infections des voies respiratoires supérieures (11,8%), prurit (11,1 %) et hypothyroïdie (11,6%). Les effets indésirables de Grade CTCAE ≥ 3 les plus fréquents (> 2 %) ont été la pneumonie (3,4 %) et l'aspartate aminotransférase augmentée ou l'alanine aminotransférase augmentée (2,5 %).

Le traitement par IMFINZI a été arrêté pour cause d'effets indésirables chez 3,9 % des patients. L'effet indésirable le plus fréquent ayant conduit à l'arrêt du traitement était la pneumopathie inflammatoire (1,1 %) et la pneumonie (0,8 %).

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

La tolérance d'IMFINZI en monothérapie chez les patients traités pour un CHC repose sur les données obtenues chez 492 patients et correspond au profil de tolérance global du groupe traité par IMFINZI en monothérapie (N = 4 045). Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) étaient l'aspartate aminotransférase augmentée/alanine aminotransférase augmentée, douleurs abdominales (17,9 %), diarrhées (15,9 %), prurit (15,4 %) et éruption cutanée (15,2 %). Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents (> 2 %) ont été l'aspartate aminotransférase augmentée ou l'alanine aminotransférase augmentée (8,1 %) et les douleurs abdominales (2,2 %).

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

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

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 3 liste l'incidence des effets indésirables de l'ensemble des données poolées de tolérance pour IMFINZI en monothérapie (n=4 642). Les effets indésirables sont classés selon la classe de systèmes d'organes de MedDRA. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de fréquence décroissant. La catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est définie comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupement de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Tableau 3. Effets indésirables chez les patients traités par IMFINZI

	IMFINZI en monothérapie
Infections et infestations	
Très fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures ^a
Fréquent	Pneumonie ^{b,c} , Grippe, Candidose buccale, Infections dentaires et des tissus mous buccaux ^d
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Thrombopénie immunitaire ^c
Affections endocriniennes	
Très fréquent	Hypothyroïdie ^h
Fréquent	Hyperthyroïdie ⁱ
Peu fréquent	Thyroïdite ^j , Insuffisance surrénalienne, Hypopituitarisme/hypophysite, Diabète sucré de type 1,
Rare	Diabète insipide
Affections oculaires	
Rare	Uvéite
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Myasthénie grave, Encéphalite ^{l,m} ,
Rare	Méningite
Fréquence indéterminée	Syndrome de Guillain-Barré, Myélite transverse ⁿ
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Myocardite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Toux / toux productive
Fréquent	Pneumopathie inflammatoire ^{c,o} , Dysphonie

	IMFINZI en monothérapie
Peu fréquent	Pneumopathie interstitielle diffuse
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhées, Douleurs abdominales ^p
Peu fréquent	Colite ^r , Pancréatite ^s
Rare	Maladie cœliaque ⁿ
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Hépatite ^{c,u} , Aspartate aminotransférase augmentée ou Alanine aminotransférase augmentée ^{c,t}
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Eruption cutanée ^v , Prurit
Fréquent	Sueurs nocturnes
Peu fréquent	Dermatite, Psoriasis, Pemphigoïde ^w
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Très fréquent	Arthralgie
Fréquent	Myalgie
Peu fréquent	Myosite ^x , Arthrite à médiation immunitaire ^y
Rare	Polymyosite ^z
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Créatininémie augmentée, Dysurie
Peu fréquent	Néphrite ^{aa} , Cystite non infectieuse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre
Fréquent	Œdème périphérique ^{cc}
Lésions, intoxication et complications liées aux procédures	
Fréquent	Réaction liée à la perfusion ^{dd}

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

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

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

^c y compris d'issue fatale.

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

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

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

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

^l inclut encéphalite auto-immune, encéphalite à médiation immunitaire et encéphalite non infectieuse.

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

- ⁿ les événements ont été rapportés à partir des données postérieures à la mise sur le marché.
- ^o inclut pneumopathie inflammatoire et pneumopathie à médiation immunitaire
- ^p inclut douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute et douleur du flanc.
- ^r inclut colite, entérite, entérocolite, entérocolite à médiation immunitaire et proctite
- ^s inclut pancréatite et pancréatite aiguë.
- ^t inclut alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, enzymes hépatiques augmentées et transaminases augmentées.
- ^u inclut hépatite, hépatite auto-immune, hépatite toxique, lésion hépatocellulaire, hépatite aiguë, hépatotoxicité et hépatite à médiation immunitaire.
- ^v inclut éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculeuse, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée pustuleuse, érythème, eczéma et éruption cutanée.
- ^w inclut pemphigoïde, dermatite bulleuse et pemphigus. La fréquence rapportée dans les études achevées et en cours est peu fréquent.
- ^x inclut rhabdomyolyse, myosite.
- ^y inclut arthrite auto-immune et polyarthrite
- ^z une polymyosite (fatale) a été observée chez un patient traité par IMFINZI dans un essai clinique sponsorisé en cours, en dehors des données poolées.
- ^{aa} inclut néphrite auto-immune, néphrite tubulo-interstitielle, néphrite, glomérulonéphrite et glomérulonéphrite extramembraneuse.
- ^{cc} inclut œdème périphérique et gonflement périphérique.
- ^{dd} inclut réaction à la perfusion et urticaire débutant le jour du traitement ou 1 jour après

Description des effets indésirables sélectionnés

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

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

Pneumopathie à médiation immunitaire

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

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

Dans l'étude PACIFIC (n = 475 dans le bras IMFINZI, et n = 234 dans le bras placebo) une pneumopathie à médiation immunitaire est survenue chez 47 (9,9 %) patients dans le groupe traité par IMFINZI et chez 14 (6,0 %) patients du groupe placebo, y compris de grade 3 chez 9 (1,9 %) patients sous IMFINZI vs. 6 (2,6 %) patients sous placebo et de grade 5 (fatal) chez 4 (0,8 %) patients sous IMFINZI vs. 3 (1,3 %) patients sous placebo. Le délai médian de survenue dans le groupe traité par IMFINZI a été de 46 jours (de 2 à 342 jours) vs. 57 jours (de 26 à 253 jours) dans le groupe placebo.

Dans le groupe traité par IMFINZI, tous les patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, dont 30 patients qui ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour), et 2 patients qui ont également reçu de l'infliximab. Dans le groupe placebo, tous les patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, dont 12 patients qui ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) et 1 patient a également reçu un traitement par cyclophosphamide et tacrolimus. La résolution est survenue chez 29 patients du groupe traité par IMFINZI vs. 6 dans le groupe placebo.

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

Hépatite à médiation immunitaire

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

Colite à médiation immunitaire

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

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

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

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Hypothyroïdie à médiation immunitaire

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

Hyperthyroïdie à médiation immunitaire

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

survenue chez 62 patients. Trente et un patients ont présenté une hypothyroïdie à la suite d'une hyperthyroïdie.

Thyroïdite à médiation immunitaire

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

Insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire

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

Diabète sucré de type 1 à médiation immunitaire

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

Hypophysite/hypopituitarisme à médiation immunitaire

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

Néphrite à médiation immunitaire

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

Eruption cutanée à médiation immunitaire

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

Réactions liées à la perfusion

Dans la base de données combinées de tolérance sur IMFINZI en monothérapie, les réactions liées à la perfusion sont survenues chez 102 (2,2 %) patients, y compris de grade 3 chez 10 (0,2 %) patients et de grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients. Aucun événement de grade 5 n'est survenu.

Anomalies du bilan biologique

Chez les patients traités par le durvalumab en monothérapie, la proportion de patients qui ont présenté une évolution de la valeur basale vers une anomalie du bilan biologique de grade 3 ou 4 était de : 3,7 % pour l'alanine aminotransférase augmentée, 5,7 % pour l'aspartate aminotransférase augmentée, 0,9 % pour la créatinine augmentée, 4,8 % pour l'amylase augmentée et 8,2 % pour la lipase augmentée. La proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale ≤ LSN vers

une valeur > LSN de tout grade était de 20,0 % et la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale $\geq$ LIN vers une valeur < LIN de tout grade était de 18,2 %.

Effets de la classe des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire

Des cas avec l'effet indésirable suivant ont été rapportés au cours du traitement par d'autres inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, qui peuvent également survenir au cours du traitement par durvalumab: insuffisance pancréatique exocrine.

Immunogénicité

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

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

Sujet âgé

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

4.9. Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

Le durvalumab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1 κ) entièrement humain, qui bloque de manière sélective les interactions entre PD-L1 et à la fois PD-1 et CD80 (B7.1). Le durvalumab n'induit pas de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Le

blocage sélectif des interactions entre PD-L1/PD-1 et PD-L1/CD80 augmente les réponses immunitaires antitumorales et augmente l'activation des lymphocytes T.

Efficacité et sécurité clinique

Des doses de durvalumab de 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou de 1500 mg toutes les 4 semaines ont été évaluées dans les études cliniques du CBNPC et du CBPC-SE. Sur la base de la modélisation et de la simulation de l'exposition, de la relation entre exposition et toxicité et les comparaisons des données d'exposition-efficacité, il n'est anticipé aucune différence cliniquement significative d'efficacité et de tolérance entre les doses de durvalumab de 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 1 500 mg toutes les 4 semaines.

CBPC – Étude ADRIATIC

ADRIATIC était une étude conçue pour évaluer l'efficacité d'IMFINZI avec ou sans trémélimumab. ADRIATIC était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, multicentrique menée chez 730 patients atteints d'un CBPC-SL confirmé histologiquement ou cytologiquement (stade I à III d'après la 8^e édition de la classification de l'American Joint Committee on Cancer) qui n'a pas progressé après une chimioradiothérapie concomitante. Les patients qui étaient de stade I ou II devaient être médicalement inopérables, tel que déterminé par l'investigateur. Les patients avaient reçu 4 cycles de chimiothérapie définitive à base de platine et d'une radiothérapie monofractionnée de 60 à 66 Gy pendant 6 semaines ou bifractionnée de 45 Gy pendant 3 semaines, dans les 42 jours précédant la première dose du traitement de l'étude.

Une irradiation crânienne prophylactique (ICP) pourrait être administrée à la discrétion de l'investigateur après la chimioradiothérapie et devait être complétée dans les 42 jours précédant la première dose du traitement de l'étude.

L'étude a exclu les patients présentant les conditions suivantes : maladie auto-immune active ou précédemment documentée au cours des 5 ans ayant précédé le début de l'étude, des affections auto-immunes documentées, des pneumopathies de grade ≥ 2 ou de tuberculose active ou hépatite B ou C ou infection par le VIH documentés et les patients présentant une pneumopathie interstitielle diffuse active. Les patients présentant une histologie mixte d'un CBPC et d'un CBNPC ont également été exclus.

La randomisation a été stratifiée selon le stade de la maladie (I/II *versus* III) et l'administration d'une ICP (oui *versus* non). Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1:1 pour recevoir :

- Bras 1 : IMFINZI 1 500 mg + placebo toutes les 4 semaines pendant 4 cycles, suivi d'IMFINZI 1 500 mg toutes les 4 semaines.
- Bras 2 : Placebo + un deuxième placebo toutes les 4 semaines pendant 4 cycles, suivi d'un seul placebo toutes les 4 semaines.
- Bras 3 : IMFINZI 1 500 mg + trémélimumab 75 mg toutes les 4 semaines pendant 4 cycles, suivi d'IMFINZI 1 500 mg toutes les 4 semaines.

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

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

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

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

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

Lors d'une analyse intermédiaire planifiée, l'étude a démontré une amélioration statistiquement et cliniquement significative de la SG dans le groupe traité par IMFINZI comparativement au groupe placebo [HR=0,73 (IC à 95 % : 0,569, 0,928), p=0,01042]. L'étude a également démontré une amélioration statistiquement et cliniquement significative de la SSP dans le groupe traité par IMFINZI comparativement au groupe placebo [HR=0,76 (IC à 95 % : 0,606, 0,950), p=0,01608]. Voir le tableau 4 et les figures 1 et 2.

Tableau 4. Résultats d'efficacité de l'étude ADRIATIC

	Bras 1 : IMFINZI (n = 264)	Bras 2 : Placebo (n = 266)
SG^a		
Nombre de décès (%)	115 (43,6)	146 (54,9)
SG médiane (mois) (IC à 95 %) ^b	55,9 (37,3 ; NA)	33,4 (25,5 ; 39,9)
HR (IC à 95 %) ^c	0,73 (0,569 ; 0,928)	
valeur de p ^d	0,01042	
SG à 24 mois (%) (IC à 95%)^b	68,0 (61,9 ; 73,3)	58,5 (52,3 ; 64,3)
SG à 36 mois (%) (IC à 95%)^b	56,5 (50,0 ; 62,5)	47,6 (41,3 ; 53,7)
SSP^e		
Nombre d'événements (%)	139 (52,7)	169 (63,5)
SSP médiane (mois) (IC à 95 %) ^b	16,6 (10,2 ; 28,2)	9,2 (7,4 ; 12,9)
HR (IC à 95%) ^f	0,76 (0,606, 0,950)	
valeur de p ^d	0,01608	
SSP à 18 mois (%) (IC à 95%)^b	48,8 (42,2 ; 55,0)	36,1 (29,9 ; 42,2)
SSP à 24 mois (%) (IC à 95%)^b	46,2 (39,6 ; 52,5)	34,2 (28,2 ; 40,3)
TRO^e		
TRO ^g n (%)	53/175 (30,3)	54/169 (32,0)
Réponse complète n (%)	5 (2,9)	4 (2,4)
Réponse partielle n (%)	48 (27,4)	50 (29,6)
Odds ratio (95% CI)	-1,2 (-11,0 ; 8,5)	
DDR médiane (mois) (IC à 95 %) ^{b,e} (IC à 95 %)	33,0 (22,4 ; NA)	27,7 (9,6 ; NA)
Proportion de patients ayant présenté une réponse à 12 mois (%) ^{b,e}	73,7 (59,0 ; 83,8)	60,3 (44,5 ; 72,9)
Proportion de patients ayant présenté une réponse à 18 mois (%) ^{b,e}	71,5 (56,6 ; 82,0)	55,2 (39,4 ; 68,5)

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

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

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

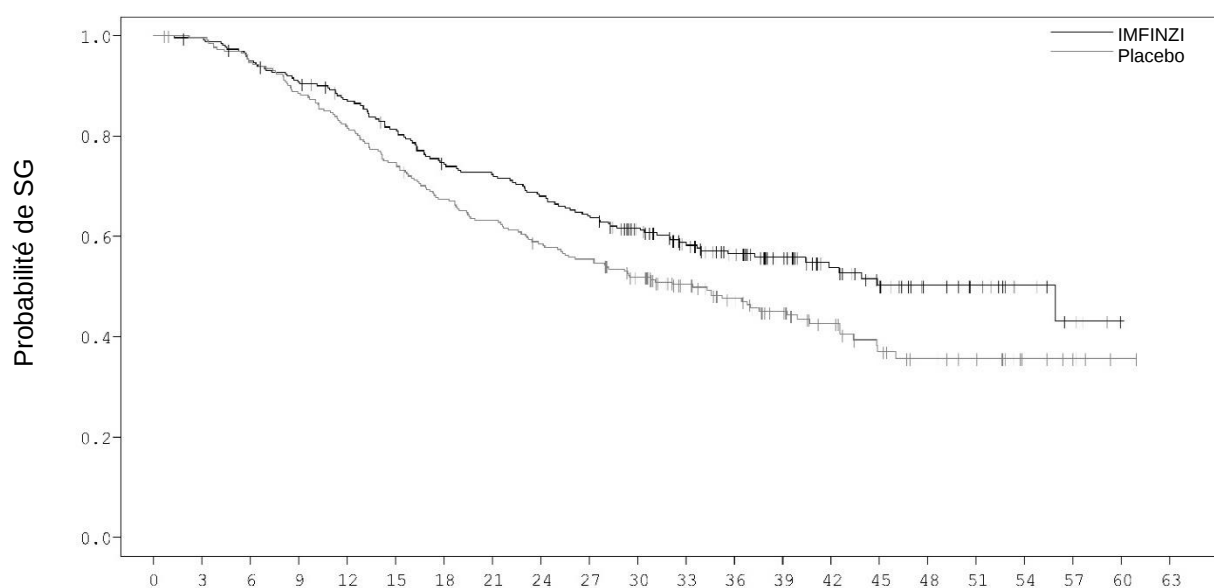
^d Valeur p basée sur les résultats de l'analyse intermédiaire pré-planifiée. Sur la base d'une fonction de dépense du risque alpha de Lan-DeMets avec une limite de type O'Brien-Fleming et le nombre réel d'événements observés, la limite pour la déclaration de la signification statistique pour la SG était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

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

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

^g Basé sur un sous-groupe de l'ensemble de l'analyse avec une maladie mesurable à l'inclusion selon RECIST v1.1 ; IMFINZI (n = 175), placebo (n = 169).

Figure 1: Courbe de Kaplan-Meier de la SG

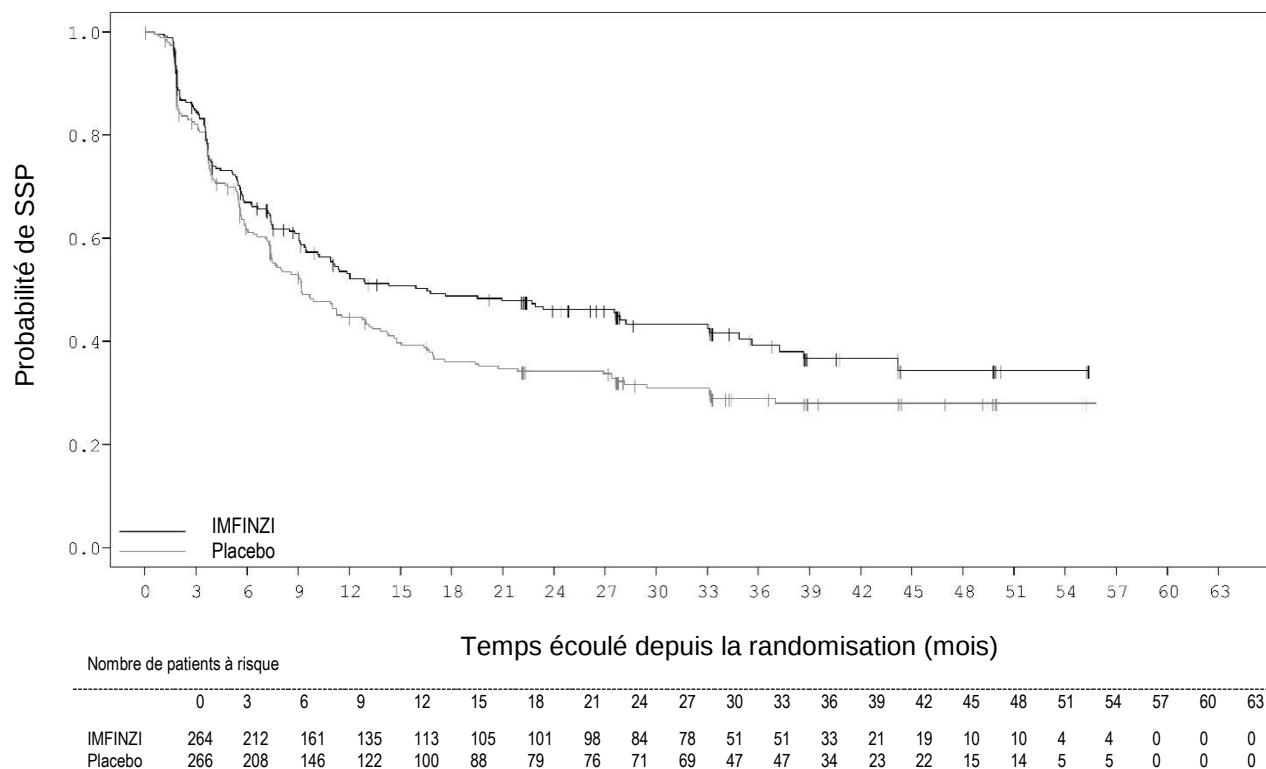


Nombre de patients à risque

Temps écoulé depuis la randomisation (mois)

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63
IMFINZI	264	261	248	236	223	207	189	183	172	162	141	110	90	68	51	39	27	19	11	5	1	0
Placebo	266	260	247	231	214	195	175	164	151	143	123	97	80	62	44	31	23	19	8	5	1	0

Figure 2: Courbe de Kaplan-Meier de la SSP



Les améliorations de la SG et de la SSP en faveur des patients recevant IMFINZI par rapport à ceux recevant le placebo étaient généralement cohérentes dans les sous-groupes prédéfinis analysés.

Critères rapportés par le patient

L'état fonctionnel, les symptômes liés à la maladie et la qualité de vie liée à la santé (HRQoL) rapportés par les patients ont été recueillis à l'aide de l'échelle EORTC QLQ-C30 et de son module sur le cancer du poumon (EORTC QLQ-LC13). Les scores LC13 et C30 ont été évalués à l'inclusion, toutes les semaines pendant les 8 premières semaines (LC13 uniquement, C30 a été évalué toutes les 4 semaines), puis toutes les 4 semaines jusqu'à l'achèvement de la période de traitement ou l'arrêt d'IMFINZI pour cause de toxicité ou de progression de la maladie. A l'inclusion, l'état fonctionnel et les symptômes signalés par les patients étaient comparables entre les bras IMFINZI et placebo.

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

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

voies d'élimination principales du durvalumab sont le catabolisme des protéines via le système réticuloendothélial ou de disposition médiée par la cible.

Populations particulières

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

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine (CrCL) 60 à 89 ml/min) et l'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine (CrCL) 30 à 59 ml/min) n'ont pas eu d'impact cliniquement significatif sur la PK du durvalumab. L'effet de l'insuffisance rénale sévère (CrCL 15 à 29 ml/min) sur la PK du durvalumab est inconnu, toutefois, les anticorps monoclonaux IgG n'étant pas principalement éliminés par voie rénale, une modification de la fonction rénale ne devrait pas influencer sur l'exposition au durvalumab.

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité et mutagénicité

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

Toxicologie de la reproduction

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Histidine

Chlorhydrate d'histidine monohydraté

Tréhalose dihydraté

Polysorbate 80

Eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

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

6.3. Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans

Solution diluée

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

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

6.4. Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

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

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

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

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Préparation de la solution

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

- Inspectez visuellement le médicament afin de déceler d'éventuelles particules ou une décoloration. IMFINZI est une solution claire à opalescente, incolore à jaune pâle. Jetez le flacon si vous remarquez que la solution est trouble, présente une décoloration ou contient des particules visibles. Ne pas secouer le flacon.
- Prélevez le volume requis du(des) flacon(s) d'IMFINZI et transférez-le dans une poche intraveineuse (IV) contenant du chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), solution pour injection, ou du glucose 50 mg/ml (5 %), solution pour injection. Renverser délicatement afin de mélanger la solution diluée. La concentration finale de la solution diluée doit être comprise entre 1 mg/ml et 15 mg/ml. Ne pas congeler ou secouer la solution.
- Jeter toute solution inutilisée restant dans le flacon.

Administration

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

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

ASTRAZENECA
TOUR CARPE DIEM
31 PLACE DES COROLLES
92400 COURBEVOIE
FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

- CIP 34009 550 581 4 4 : IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – Flacon (verre) – 10 ml – Boîte de 1 flacon
- CIP 34009 550 581 5 1 : IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – Flacon (verre) – 2,4 ml – Boîte de 1 flacon

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

{JJ mois AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'ANSM.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.