

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

Adénocarcinome gastrique ou de la jonction oeso-gastrique (AG/AJOG)

IMFINZI, en association avec la chimiothérapie FLOT en traitement néoadjuvant et adjuvant, suivie d'IMFINZI en monothérapie en traitement adjuvant, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction oeso-gastrique résécable.

4.2. Posologie et mode d'administration

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

Posologie

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

Lorsque IMFINZI est administré en association avec d'autres agents thérapeutiques, il convient de se reporter au résumé des caractéristiques du produit (RCP) des agents thérapeutiques pour plus d'informations.

Tableau 1. Dose recommandée d'IMFINZI en monothérapie et en association thérapeutique

Indication	Dose recommandée d'IMFINZI	Durée du traitement
Association thérapeutique		
AG/AJOG	1 500 mg ^a en association à la chimiothérapie FLOT toutes les 4 semaines jusqu'à 2 cycles avant la chirurgie, suivi de 1500 mg ^a avec la chimiothérapie FLOT, toutes les 4 semaines jusqu'à 2 cycles puis 1500 mg en monothérapie	Phase néoadjuvante : jusqu'à progression de la maladie empêchant une chirurgie définitive ou toxicité inacceptable. Phase adjuvante : jusqu'à progression ou récurrence, toxicité

	toutes les 4 semaines pendant 10 cycles pour un total de 12 cycles après la chirurgie.	inacceptable ou pour une durée maximale de 12 cycles après la chirurgie
--	--	---

^a Chez les patients atteints d'un AG/AJOG et pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids à 20 mg/kg d'IMFINZI.

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	Arrêter définitivement
	en fonction de ce qui interviendra en premier ou bilirubine > 3 x LSN	
Colite ou diarrhée à médiation immunitaire	Grade 2	Suspendre le traitement
	Grade 3 pour IMFINZI en monothérapie	Suspendre le traitement

Effets indésirables	Intensité ^a	Modification du 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
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 à médiation immunitaire	Grade 2 - 4	Arrêter définitivement
Myélite transverse à médiation immunitaire	Tous grades confondus	Arrêter définitivement
Méningite à médiation immunitaire	Grade 2	Suspendre le traitement

Effets indésirables	Intensité ^a	Modification du 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		
Aplasie pure des globules rouges (érythroblastopénie) ^h	Tous grades confondus	Arrêter définitivement
Autres 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 ⁱ

^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 trémélumab 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 trémélumab.

^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.

ⁱ 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 l'AG/AJOG. 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.

IMFINZI en association avec une chimiothérapie

Lorsqu'IMFINZI est administré en association avec une chimiothérapie, IMFINZI est administré avant la chimiothérapie le même jour.

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 ou IMFINZI en association avec le trémélimumab devront être suspendus ou définitivement arrêtés. 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, IMFINZI en association avec le trémélimumab, IMFINZI en association à une chimiothérapie à base de platine suivie par IMFINZI en association avec l'olaparib ou en association avec une chimiothérapie (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 inflammatoire 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 du traitement de l'étude, une pneumopathie inflammatoire ou pneumopathie 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 AEGEAN, chez les patients ayant reçu une radiothérapie postopératoire (PORT), une pneumopathie inflammatoire ou une pneumopathie radique sont survenues chez 10 (33,3 %) patients dans le groupe traité par IMFINZI et 3 (11,1 %)

patients dans le groupe placebo, dont 2 patients avec un grade 3 maximum (6,7 %) dans le groupe traité par IMFINZI.

Dans l'étude ADRIATIC, chez les patients ayant achevé une chimioradiothérapie dans les 1 à 42 jours précédant le début du traitement de l'étude, une pneumopathie inflammatoire ou pneumopathie 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. 0,0).

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

Hépatite à médiation immunitaire

Des cas d'hépatite à médiation immunitaire, définie comme nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques et sans autre étiologie évidente, ont été décrits chez des patients recevant IMFINZI ou IMFINZI en association avec le trémélimumab ou en association avec une chimiothérapie (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. Quel que 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 ou IMFINZI en association avec le trémélimumab ou en association avec une chimiothérapie (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 d'hypothyroïdie, d'hyperthyroïdie et de thyroïdite à médiation immunitaire sont survenus chez des patients recevant IMFINZI ou IMFINZI en association avec le trémélimumab ou en association avec une chimiothérapie 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. Les cas d'hypothyroïdie, d'hyperthyroïdie et de thyroïdite à médiation immunitaire doivent être traités 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 ou IMFINZI en association avec le trémélimumab ou en association avec une chimiothérapie (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 ainsi que d'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 ou IMFINZI en association avec le trémélimumab ou en association avec une chimiothérapie (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 ou IMFINZI en association avec le trémélimumab ou en association avec une chimiothérapie (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 ou IMFINZI en association avec le trémélimumab ou en association avec une chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés par une évaluation de la fonction rénale pour déceler d'éventuelles anomalies avant et périodiquement pendant le traitement par IMFINZI ou IMFINZI en association avec le trémélimumab 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 ou IMFINZI en association avec le trémélimumab ou en association avec une chimiothérapie (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 ou IMFINZI en association avec le trémélimumab ou en association avec une chimiothérapie (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 ou en association avec 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 ou IMFINZI en association avec le trémélimumab ou en association avec une chimiothérapie : myasthénie grave, myélite transverse, myosite, polymyosite, rhabdomyolyse, méningite, encéphalite, syndrome de Guillain-Barré, thrombopénie immunitaire, arthrite à médiation immunitaire, uvéite, cystite non infectieuse et pseudopolyarthrite rhizomélisque (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 ou IMFINZI en association avec une chimiothérapie (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 PK du durvalumab en association avec d'autres agents thérapeutiques ont été comparées à celles du durvalumab dans les études CASPIAN, POSEIDON, HIMALAYA et DUO-E ; aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été identifiée.

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 28ème 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. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient 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 = 4 642). Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) étaient l'aspartate aminotransférase augmentée/alanine aminotransférase augmentée (20,3 %), douleurs abdominales (17,9 %), diarrhées (15,9 %), prurit (15,4 %) et éruption cutanée (15,2 %). Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents (> 2 %) ont été l'aspartate aminotransférase augmentée ou l'alanine aminotransférase augmentée (8,1 %) et les douleurs abdominales (2,2 %).

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

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

IMFINZI en association avec la chimiothérapie

La tolérance d'IMFINZI administré en association avec une chimiothérapie repose sur les données poolées chez 2 244 patients de 6 études (TOPAZ-1, CASPIAN, DUO-E, AEGEAN, NIAGARA et MATTERHORN). Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) étaient les suivants : neutropénie (44,6%), nausées (42,4%), fatigue (41,2%), anémie (37,4%), diarrhée (27,5%), constipation (26,7%), diminution de l'appétit (24,0%), alopecie (22,0%), neuropathie périphérique (21,6%), thrombopénie (19,7%), éruption cutanée (19,7%), vomissements (18,8%), douleurs abdominales (17,9%), fièvre (15,2%), leucopénie (14,9%), prurit (12,5%), hypothyroïdie (11,1%), arthralgie (10,9%), toux/toux productive (10,8%) et aspartate aminotransférase augmentée ou alanine aminotransférase augmentée (10,5%). Les effets indésirables de grade CTCAE ≥ 3 les plus fréquents (> 2%) ont été la neutropénie (28,5%), l'anémie (11,9%), la thrombopénie (5,6%), la leucopénie (4,9%), la fatigue (3,3 %), la pneumonie (2,5%), la neutropénie fébrile (2,4%), embolie pulmonaire (2,4%) et la diarrhée (2,3%).

Le traitement par IMFINZI a été arrêté pour cause d'effets indésirables chez 6,3 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient la pneumopathie inflammatoire (0,8%), l'éruption cutanée (0,6%), l'hépatite (0,5%) et la fatigue (0,5%).

Le traitement par IMFINZI a été différé ou interrompu pour cause d'effets indésirables chez 32,4 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'interruption du traitement étaient la neutropénie (15,5 %), la thrombopénie (4,1%), l'anémie (3,3%), la leucopénie (2,0%), la fatigue (2,0%) et aspartate aminotransférase augmentée ou alanine aminotransférase augmentée (2,0%).

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), chez les patients traités par IMFINZI en association avec une chimiothérapie (n= 2 244). Les effets indésirables sont classés selon la classe de systèmes d'organes de MedDRA. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de fréquence décroissant. La catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est définie comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupement de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Tableau 3. Effets indésirables chez les patients traités par IMFINZI

	IMFINZI en monothérapie	IMFINZI en association avec une chimiothérapie
Infections et infestations		
Très fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures ^a	
Fréquent	Pneumonie ^{b,c} , Grippe, Candidose buccale, Infections dentaires et des tissus mous buccaux ^d	Pneumonie ^{b,c} , Infections des voies respiratoires supérieures ^a , Infections dentaires et des tissus mous buccaux ^d
Peu fréquent		Candidose orale, Grippe
Affections hématologiques et du système lymphatique		

	IMFINZI en monothérapie	IMFINZI en association avec une chimiothérapie
Très fréquent		Anémie, Leucopénie ^e , Neutropénie ^f , Thrombopénie ^g
Fréquent		Neutropénie Fébrile,
Peu fréquent	Thrombopénie immunitaire ^c	Pancytopenie ^c
Rare		Thrombopénie immunitaire
Affections endocriniennes		
Très fréquent	Hypothyroïdie ^h	Hypothyroïdie ^h
Fréquent	Hyperthyroïdie ⁱ	Hyperthyroïdie ⁱ
Peu fréquent	Thyroïdite ^j , Insuffisance surrénalienne, Hypopituitarisme/hypophysite, Diabète sucré de type 1,	Insuffisance surrénalienne, Diabète sucré de type 1, Hypopituitarisme/hypophysite, Thyroïdite ^j
Rare	Diabète insipide	
Affections oculaires		
Rare	Uvéite	Uvéite
Affection du métabolisme et de la nutrition		
Très fréquent		Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux		
Très fréquent		Neuropathie périphérique ^k
Peu fréquent	Myasthénie grave, Encéphalite ^{c,l} ,	Myasthénie grave
Rare	Méningite	Encéphalite ^l , Syndrome de Guillain-Barré
Fréquence indéterminée	Syndrome de Guillain-Barré, Myélite transverse ^m	
Affections vasculaires		
Rare		Thrombose veineuse profonde ^s
Affections cardiaques		
Peu fréquent	Myocardite	Myocardite ^c Infarctus aigu du myocarde
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Très fréquent	Toux / toux productive	Toux / toux productive
Fréquent	Pneumopathie inflammatoire ^{c,n} , Dysphonie	Pneumopathie inflammatoire ^{c,n} , Dysphonie, Embolie pulmonaire ^o
Peu fréquent	Pneumopathie interstitielle diffuse	Pneumopathie interstitielle diffuse ^c
Affections gastro-intestinales		

	IMFINZI en monothérapie	IMFINZI en association avec une chimiothérapie
Très fréquent	Diarrhées, Douleurs abdominales ^p	Diarrhées, Douleurs abdominales ^p , Constipation, Nausées, Vomissements
Fréquent		Stomatite ^q , Colite ^r
Peu fréquent	Colite ^{c,r} , Pancréatite ^s	Pancréatite ^s , Insuffisance pancréatique exocrine
Rare	Maladie cœliaque ^m , Insuffisance pancréatique exocrine	Maladie cœliaque ^m
Affections hépatobiliaires		
Très fréquent		Aspartate aminotransférase augmentée ou Alanine aminotransférase augmentée ^t
Fréquent	Hépatite ^{c,u} , Aspartate aminotransférase augmentée ou Alanine aminotransférase augmentée ^{c,t}	Hépatite ^{c,u}
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Très fréquent	Eruption cutanée ^v , Prurit	Eruption cutanée ^v , Alopécie, Prurit
Fréquent	Sueurs nocturnes	Dermatite ^w
Peu fréquent	Dermatite, Psoriasis, Pemphigoïde ^x	Pemphigoïde ^x , Sueurs nocturnes, Psoriasis
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		
Très fréquent	Arthralgie	Arthralgie
Fréquent	Myalgie	Myalgie
Peu fréquent	Myosite ^y , Arthrite à médiation immunitaire ^z	Arthrite à médiation immunitaire ^z , Myosite ^y
Rare	Polymyosite ^{aa} , Pseudopolyarthrite rhizomélisque	Pseudopolyarthrite rhizomélisque ^z
Affections du rein et des voies urinaires		
Fréquent	Créatininémie augmentée, Dysurie	Créatininémie augmentée, Dysurie
Peu fréquent	Néphrite ^{bb} , Cystite non infectieuse	Cystite non infectieuse, Néphrite ^{bb}
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	Fièvre	Fièvre, Fatigue ^{cc}
Fréquent	Œdème périphérique ^{dd}	Œdème périphérique ^{dd}
Lésions, intoxication et complications liées aux procédures		
Fréquent	Réaction liée à la perfusion ^{ee}	Réaction liée à la perfusion ^{ee}

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*, pneumonie à *klebsiella* et pneumonie à *legionella*.

^c y compris d'issue fatale.

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

^e inclut leucopénie et globules blancs diminués.

^f inclut neutropénie et neutrophiles diminués

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

ⁱ inclut hyperthyroïdie, maladie de 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.

^k inclut neuropathie périphérique, paresthésie et neuropathie sensorielle périphérique

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

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

ⁿ inclut pneumopathie inflammatoire et maladie pulmonaire à médiation immunitaire

^o ne s'applique qu'aux effets indésirables de l'oxaliplatine dans l'étude MATTERHORN.

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

^q inclut stomatite et inflammation des muqueuses.

^r inclut colite, entérite, entérocolite, entérocolite à médiation immunitaire et proctite

^s inclut pancréatite, pancréatite aiguë, pancréatite nécrosante et pancréatite à médiation immunitaire.

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

^u inclut hépatite, hépatite auto-immune, hépatite toxique, hépatite aiguë, hépatotoxicité, hépatite à médiation immunitaire et cytolyse hépatique.

^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 dermatite et dermatite à médiation immunitaire

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

^y inclut myosite et rhabdomyolyse.

^z inclut arthrite auto-immune, arthrite à médiation immunitaire, polyarthrite et polyarthrite rhumatoïde.

^{aa} Une polymyosite (fatale) a été observée chez un patient traité par IMFINZI dans le cadre d'une étude clinique sponsorisée en cours et ne faisant pas partie de l'ensemble des données regroupées.

^{bb} inclut néphrite auto-immune, néphrite tubulo-interstitielle, néphrite, glomérulonéphrite et glomérulonéphrite extramembraneuse.

^{cc} inclut fatigue et asthénie.

^{dd} inclut œdème périphérique et gonflement périphérique.

^{ee} 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 les études PACIFIC, HIMALAYA et ADRIATIC et des études supplémentaires chez des patients atteints de tumeurs solides diverses, dans des indications pour lesquelles le durvalumab n'est pas autorisé. Dans toutes les études, IMFINZI a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, 20 mg/kg toutes les 4 semaines ou 1 500 mg toutes les 3 ou 4 semaines. Des détails sur les effets indésirables principaux d'IMFINZI administré en association avec une chimiothérapie sont présentés lorsque des différences cliniquement pertinentes étaient notées comparativement à IMFINZI en monothérapie.

Les recommandations de traitement de ces effets indésirables sont décrites dans 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 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 %) patient sous placebo et un événement 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 l'infliximab. Dans le groupe placebo, tous les patients ont reçu un traitement par corticostéroïdes systémiques, dont 7 patients qui

ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose. 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). Quatre-vingt-quatorze 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.

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 des 76 patients, 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 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 70 (1,5 %) patients, y compris de grade 3 chez 6 (0,1 %) patients. Aucun événement de grade 4 ou 5 n'est survenu.

Anomalies du bilan biologique

Chez les patients traités par IMFINZI 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 $\leq$ LSN vers une valeur $>$ LSN de tout grade était de 20 % 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 %.

Chez les patients traités par IMFINZI en association avec une chimiothérapie, la proportion de patients qui ont présenté un déplacement de la valeur basale vers une anomalie du bilan biologique de grade 3 ou 4 était de : 4,2% pour l'alanine aminotransférase augmentée, 3,4% pour l'aspartate aminotransférase augmentée, 4,0% pour la créatinine augmentée, 6,0% pour l'amylase augmentée, 12,1% pour la lipase augmentée et 2,3% pour la bilirubine augmentée. La proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale $\leq$ LSN vers une valeur $>$ LSN de tout grade était de 22,8% et la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale $\geq$ LIN vers une valeur $<$ LIN de tout grade était de 22,6%.

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. Quarante-vingt-quatre (2,7 %) ont eu un résultat positif au test des ADA apparus sous traitement. Les anticorps neutralisants (neutralizing antibodies ou nAb) dirigés contre le durvalumab ont

été détectés chez 0,5 % (16/3 069) des patients. La présence des ADA n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique ou la sécurité. Le nombre de patients est insuffisant pour déterminer l'impact des ADA sur l'efficacité.

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

Sujet âgé

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

Dans les études PACIFIC, ADRIATIC, CASPIAN, TOPAZ-1, HIMALAYA, NIAGARA et MATTERHORN 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, de 1 120 mg toutes les 3 semaines ou de 1500 mg toutes les 4 semaines ont été évaluées dans les études cliniques du CBNPC, CBPC-SE et du cancer de l'endomètre. 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, 1 120 mg toutes les 3 semaines ou 1 500 mg toutes les 4 semaines.

AG/AJOG résécable – étude MATTERHORN

MATTERHORN était une étude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, évaluant l'efficacité d'IMFINZI en association avec la chimiothérapie FLOT (5-FU, acide folinique, oxaliplatine, docetaxel) comme traitement néoadjuvant et adjuvant, suivi d'IMFINZI en monothérapie adjuvante, chez des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique résécable (stade II à stade IVA [AJCC, 8e édition]). L'étude a recruté des patients non traités antérieurement, atteints d'un AG/AJOG documenté, n'ayant jamais été exposés à un traitement à médiation immunitaire et dont le statut de performance OMS/ECOG était de 0 ou 1. Les patients ont été recrutés indépendamment du niveau d'expression de PD-L1. Avant la randomisation, le niveau d'expression tumorale de PD-L1 des patients a été confirmé à l'aide de la méthode d'évaluation TAP, définie comme le pourcentage total de la zone tumorale (tumeur et stroma desmoplastique) couverte par des cellules tumorales présentant une coloration membranaire PD-L1 quelle que soit l'intensité et des cellules immunitaires associées à la tumeur présentant une coloration PD-L1 quelle que soit l'intensité, selon une estimation visuelle, par le test Ventana PD-L1 (SP263). L'étude excluait les patients présentant des affections auto-immunes ou inflammatoires actifs ou antérieurs documentés, ou l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs dans les 14 jours précédant la première dose de durvalumab.

La randomisation a été stratifiée selon la région géographique (Asie vs. non-Asie), le statut ganglionnaire au diagnostic (positif vs. négatif) et le niveau d'expression de PD-L1 (TAP < 1 % vs. TAP ≥ 1 %).

Les patients ont été randomisés dans un rapport 1:1 dans l'un des groupes de traitement suivants. Le passage d'un bras à l'autre n'était pas autorisé.

- Bras 1 : IMFINZI 1 500 mg au Jour 1 + chimiothérapie FLOT (5-FU 2600 mg/m², Acide folinique 200mg/m², Oxaliplatine 85 mg/m², Docetaxel 50 mg/m²) aux Jours 1 et 15 toutes les 4 semaines pendant 4 cycles (1 administration d'IMFINZI et 2 administrations de FLOT par cycle ; 2 cycles dans la phase néoadjuvante + 2 cycles dans la phase adjuvante) suivi d'IMFINZI 1 500 mg le jour 1 toutes les 4 semaines pour un maximum de 10 cycles supplémentaires après la chirurgie pour un total de 12 cycles (1 dose par cycle).
- Bras 2 : Placebo le jour 1 + chimiothérapie FLOT (5-FU 2600 mg/m², Acide folinique 200mg/m², Oxaliplatine 85 mg/m², Docetaxel 50 mg/m²) aux Jours 1 et 15 toutes les 4 semaines pendant 4 cycles (1 administration de placebo et 2 administrations de FLOT par cycle ; 2 cycles dans la phase néoadjuvante + 2 cycles dans la phase adjuvante) suivi d'un placebo le jour 1 toutes les 4 semaines pour un maximum de 10 cycles supplémentaires après la chirurgie pour un total de 12 cycles (1 dose par cycle).

Les patients en phase néoadjuvante ou adjuvante qui ont interrompu la chimiothérapie FLOT pour des raisons autres que la progression ou la récurrence de la maladie pouvaient, à la discrétion de l'investigateur, poursuivre le traitement par IMFINZI en monothérapie, comme décrit ci-dessus.

Une évaluation tumorale de référence RECIST 1.1 a été réalisée avant le début du traitement néoadjuvant, avec un scanner de suivi avant la chirurgie dans les 4 semaines suivant la dernière dose de chimiothérapie. Un scanner de référence pour le traitement adjuvant a été réalisé au plus tôt 4 semaines après l'intervention chirurgicale et avant le début du traitement adjuvant. Les évaluations tumorales ont été effectuées toutes les 12 semaines (par rapport au scanner de référence adjuvant) pendant 2 ans, puis toutes les 24 semaines jusqu'à la progression radiologique définie par RECIST 1.1, le retrait du consentement ou le décès.

Le critère de jugement principal de l'étude était la survie sans événement (SSE) selon l'évaluation du BICR définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la date de l'un des événements suivants (selon ce qui se produit en premier) : progression de la maladie selon RECIST, version 1.1, évaluée par un comité de revue centralisée indépendant en aveugle (BICR), qui a empêché la chirurgie ou qui a nécessité une thérapie non protocolaire pendant la période de traitement néoadjuvant ; progression ou récurrence selon RECIST, version 1.1, pendant la période de traitement adjuvant ; progression non RECIST (selon l'évaluation de l'investigateur ou confirmée par biopsie) qui a empêché la chirurgie ou qui a nécessité une thérapie non protocolaire pendant la période de traitement néoadjuvant ou qui a été découverte pendant la chirurgie ; progression ou récurrence confirmée par biopsie après la chirurgie ; ou décès, quelle qu'en soit la cause. Les principaux critères de jugement secondaires étaient la SG et le taux de réponse pathologique complète (pCR) par examen anatomopathologique centralisé en aveugle.

Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de référence de la maladie étaient généralement bien équilibrées entre les deux bras de l'étude (474 patients dans le bras 1 et 474 patients dans le bras 2). Les caractéristiques démographiques de référence de la population étaient les suivantes : hommes (71,9%), âge $\geq$ 65 ans (41,4%), âge médian de 62 ans (intervalle : 26 à 84), Blancs (67,8%), Asiatiques (20,4%), Noirs ou Afro-Américains (1,1%), Indiens d'Amérique ou d'Alaska (4,0%), Autre (1,7%), non Hispaniques ou Latinos (80,0%), PS 0 de l'OMS/ECOG (74,2%) par rapport à PS 1 (25,8 %). Les caractéristiques de la maladie étaient les suivantes: stade II (29,4%), stade III (61,7%), stade IVA (8,8%), localisation gastrique (67,5%), localisation jonction oesogastrique (32,5%), Siewert type 1 (10,4%), Siewert type 2 (14,8%), Siewert type 3 (7,3%), histologie type intestinal (50,9 %), type diffus (26,3%), type indéterminé (22,8%), statut ganglionnaire au diagnostic positif (70,4%), statut ganglionnaire au diagnostic négatif (29,2%), statut d'expression PD-L1 TAP $\geq$ 1 % (90,0%), statut d'expression PD-L1 TAP < 1 % (10,0%).

Dans le bras 1, 431 (90,9%) patients ont tenté une chirurgie à intention curative, contre 428 (90,3%) dans le bras 2. Dans le bras 1, 412 (86,9%) patients ont été opérés à visée curative, contre 400 (84,4%) dans le bras 2.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité pour l'étude MATTERHORN

	IMFINZI + FLOT chimiothérapie (N=474)	Placebo + FLOT chimiothérapie (N=474)
SSE^a		
Nombres d'évènements, n (%)	167 (35,2%)	218 (46%)
SSE médiane (mois) (IC à 95%) ^b	NA (40,7 ; NA)	32,8 (27,9 ; NA)
HR (IC à 95%) ^c	0,71 (0,58 ; 0,86)	
Valeur bilatérale de p ^{d,e}	<0,001	
SSE à 24 mois, (%) (IC à 95%) ^b	67,4 (62,9 ; 71,6)	58,5 (53,8 ; 63,0)
SG^a		
Nombre de décès (%)	160 (33,8%)	192 (40,5%)
SG médiane (mois) ^b (IC à 95%)	NA (NA ; NA)	NA (NA ; NA)
HR (IC à 95%) ^c	0,78 (0,63 ; 0,96)	
Valeur bilatérale de p ^{d,f}	0,021	
SG à 24 mois, (%) (IC à 95%) ^b	75,5 (71,4 ; 79,1)	70,4 (66,0 ; 74,3)
SG à 36 mois, (%) (IC à 95%) ^b	68,6 (64,2 ; 72,6)	61,9 (57,3 ; 66,2)
pCR^a		
Nombre de patient avec réponse	91	34
Taux de réponse, (%) (IC à 95%) ^g	19,2 (15,7 ; 23,0)	7,2 (5,0 ; 9,9)
Odds ratio, (%) (IC à 95%)	3,08 (2,0 ; 4,7)	
Valeur bilatérale de p ^{d,h}	<0.001	

- ^a Les résultats sont basés sur une analyse intermédiaire pré-spécifiée de l'EFS (DCO : 20 décembre 2024).
- ^b Calculé à l'aide de la technique de Kaplan-Meier.
- ^c Basé sur le modèle des risques proportionnels de Cox stratifié selon la région géographique, le statut ganglionnaire au diagnostic et le statut d'expression de PD-L1 au moment de la randomisation. Un HR < 1 favorise IMFINZI. IC calculé à l'aide de la méthode du profil de vraisemblance.
- ^d D'après un test log-rank stratifié tenant compte de la région géographique, du statut ganglionnaire au diagnostic et de l'expression de PD-L1.
- ^e Sur la base d'une fonction de dépense alpha Lan-DeMets avec une limite O'Brien Fleming calculée à partir du nombre réel de patients au DCO, la limite pour déclarer la signification statistique de l'EFS était de 0,0239 pour un alpha global de 5 % (bilatéral).
- ^f Les résultats sont basés sur une analyse finale pré-spécifiée de l'OS (DCO : 01 septembre 2025).
- ^g Un alpha de 4,99 % (bilatéral) a été attribué à l'analyse finale de la SG, ce qui correspond à une limite de déclaration de la significativité statistique de 0,0499.
- ^h Les résultats sont basés sur une analyse finale pré-spécifiée pCR (DCO : 01 février 2023).
- ⁱ L'IC a été calculé à l'aide de la méthode Clopper Pearson.
- ^j Un alpha fixe de 0,1 % (bilatéral) a été attribué à l'analyse du taux pCR, ce qui correspond à une limite de la valeur p pour déclarer la signification statistique de 0,001.
- ^k Basé sur un test stratifié de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté pour la région géographique, le statut clinique des ganglions lymphatiques et le statut d'expression de PD-L1 lors de la randomisation.
- IC = Intervalle de confiance, HR = Hazard Ratio, NA = Non Atteint

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la SSE

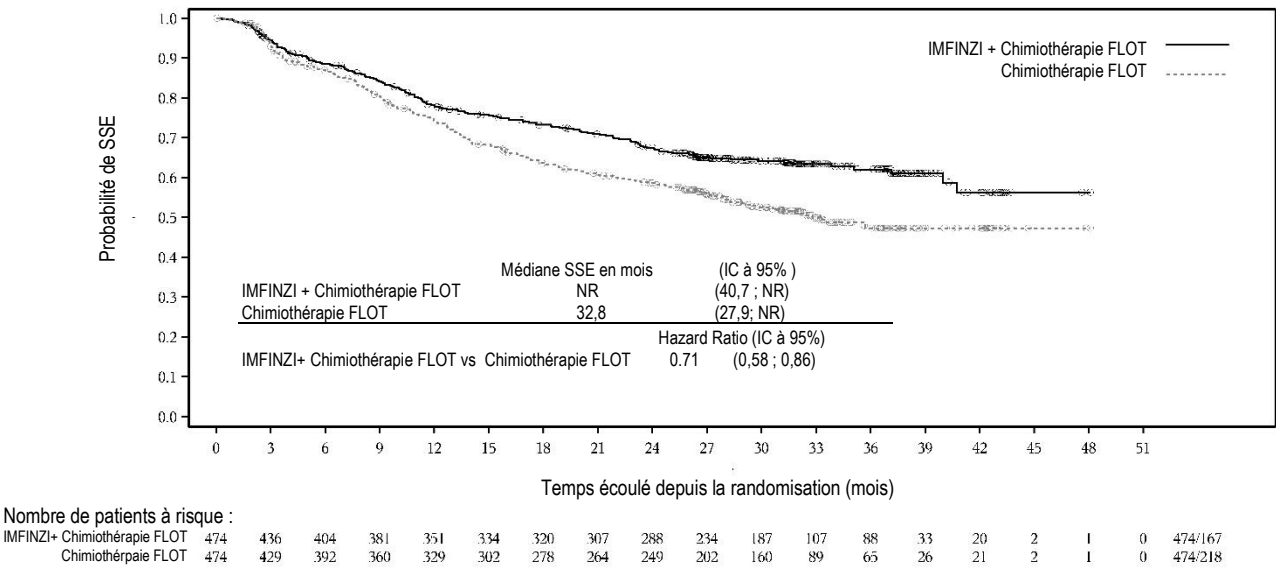
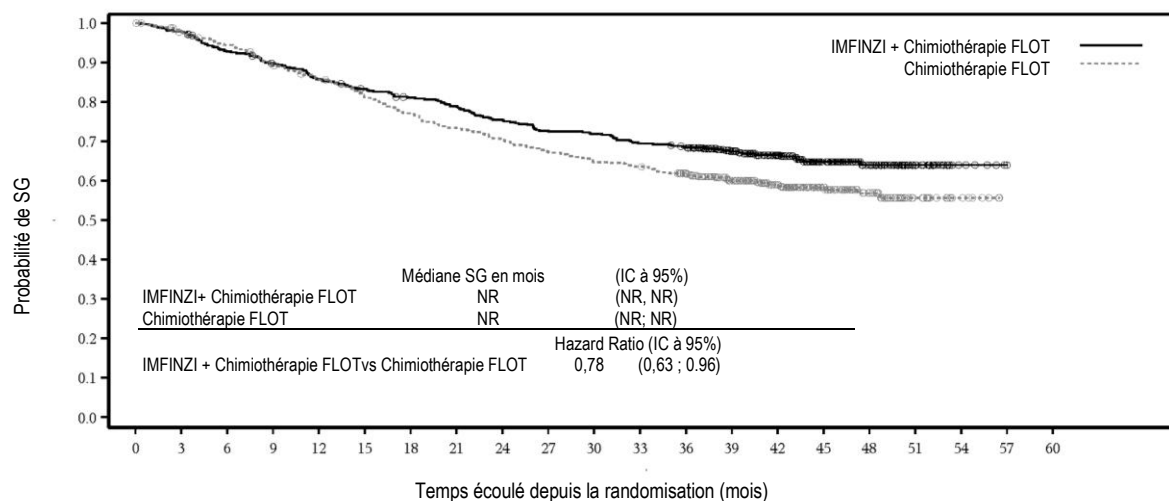


Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la SG



Nombre de patients à risque :

IMFINZI+ Chimiothérapie FLOT	474	464	438	422	403	389	377	367	351	338	334	323	316	255	182	112	71	29	6	1	0	474/160
Chimiothérapie FLOT	474	457	439	414	395	374	355	338	324	310	298	293	278	221	167	99	61	23	7	0	0	474/192

Analyse en sous-groupe**

Dans une analyse exploratoire prédéfinie selon le statut clinique des ganglions lymphatiques, le rapport de risque (HR) pour la survie sans événement (ESF) était de 0,67 (IC à 95 % : 0,53, 0,84) dans le sous-groupe de patients avec ganglions lymphatiques cliniquement positifs (N = 667) et de 0,85 (IC à 95 % : 0,57, 1,27) dans le sous-groupe de patients avec ganglions lymphatiques cliniquement négatifs (N = 277). Le HR pour la survie globale (SG) était de 0,73 (IC à 95 % : 0,57, 0,94) dans le sous-groupe avec ganglions lymphatiques cliniquement positifs et de 1,01 (IC à 95 % : 0,67, 1,51) dans le sous-groupe avec ganglions lymphatiques cliniquement négatifs.

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, en association avec le trémélimumab et en association avec une chimiothérapie à base de platine suivi d'IMFINZI en association à l'olaparib.

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, en association avec une chimiothérapie, en association avec

le trémélimumab et une chimiothérapie à base de platine, en association avec le trémélimumab et en association avec une chimiothérapie à base de platine suivi d'IMFINZI en association à l'olaparib. 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 (E433)

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}>

<Date de dernier renouvellement:{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.