

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

Pr **IMFINZI**®

durvalumab pour injection

Produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant

Concentré en solution pour perfusion intraveineuse
50 mg/mL de durvalumab
Fioles à usage unique de 120 mg/2,4 mL et 500 mg/10 mL

Antinéoplasique, anticorps monoclonal

IMFINZI, indiqué pour :

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

a reçu l'autorisation de mise en marché avec conditions en attendant les résultats d'études permettant de vérifier son bienfait clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation accordée. Pour obtenir de plus amples renseignements sur IMFINZI, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les Avis de conformité avec conditions – médicaments.

IMFINZI, indiqué pour :

- le traitement des patients atteints d'un cancer de la vessie avec envahissement musculaire (CVEM) opérable en association avec la gemcitabine et le cisplatine comme traitement néoadjuvant, suivi par IMFINZI en monothérapie comme traitement adjuvant après une cystectomie radicale;
- le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) opérable de stade II, IIIA ou IIIB (T3-T4 N2) sans mutation connue du gène du récepteur du facteur de croissance épidermique (*EGFR*) ni de réarrangement du gène de la kinase du lymphome anaplasique (*ALK*) en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine comme traitement néoadjuvant, suivi d'IMFINZI en monothérapie après une intervention chirurgicale;
- le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade III localement avancé et inopérable, dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de sels de platine;
- le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un CPNPC métastatique ne présentant aucune mutation sensibilisante du gène *EGFR* (récepteur du facteur de croissance épidermique) ni aberration génomique tumorale du gène *ALK* (kinase du lymphome anaplasique) en association avec le trémélimumab et une

chimiothérapie à base de sels de platine;

- le traitement, en monothérapie, des patients adultes atteints d'un cancer du poumon à petites cellules de stade limité (CPPC-SL), dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie (CRT) à base de sels de platine;
- le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer du poumon à petites cellules de stade étendu (CPPC-SE) en association avec l'étoposide et le carboplatine ou le cisplatine;
- le traitement des patients atteints d'un cancer des voies biliaires (CVB) localement avancé ou métastatique en association avec une chimiothérapie à base de gemcitabine;
- le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) inopérable et nécessitant un traitement à action générale, en association avec le trémélimumab;
- le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un CHC inopérable et nécessitant un traitement à action générale, en monothérapie;
- le traitement de première intention des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre primitif avancé ou récidivant avec déficience du système de réparation des mésappariements (dMMR), en association avec le carboplatine et le paclitaxel, qui sont candidates à un traitement à action générale, suivi d'un traitement d'entretien par IMFINZI en monothérapie;
- le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne (AG/AJGO) opérable, en association avec le fluorouracile, la leucovorine, l'oxaliplatine et le docétaxel (chimiothérapie FLOT) comme traitement néoadjuvant et adjuvant, suivi par IMFINZI en monothérapie comme traitement adjuvant (stade II à IVA);

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

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

Date d'approbation :
2026-02-20

Numéro de contrôle : 281503

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

© AstraZeneca Canada Inc. 2026

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

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

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

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

1 Indications	2026-02
1 Indications, 1.2 Gériatrie	2025-04
3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	2024-10
4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques	2025-01
4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2026-02
4 Posologie et administration, 4.4 Administration	2025-04
7 Mises en garde et précautions	2025-07
7 Mises en garde et précautions, 7.1.4 Personnes âgées	2026-02
7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire	2025-07

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la préparation de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas énumérées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie.....3

Table des matières.....3

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé.....6

1	Indications	6
1.1	Pédiatrie	7
1.2	Gériatrie	7
2	Contre-indications.....	7
3	Encadré sur les mises en garde et précautions importantes.....	8
4	Posologie et administration.....	8
4.1	Considérations posologiques	8
4.2	Posologie recommandée et ajustement posologique	8
4.3	Reconstitution	17
4.4	Administration	17
4.5	Dose oubliée	18
5	Surdose.....	18

6	Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.....	19
7	Mises en garde et précautions	19
	Généralités.....	19
	Appareil cardiovasculaire.....	19
	Conduite et utilisation de machines	20
	Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique.....	20
	Système immunitaire	20
	Surveillance et examens de laboratoire	24
	Santé reproductive	24
	7.1 Populations particulières	24
	7.1.1 Grossesse	24
	7.1.2 Allaitement.....	25
	7.1.3 Enfants et adolescents	25
	7.1.4 Personnes âgées.....	25
8	Effets indésirables.....	27
	8.1 Aperçu des effets indésirables	27
	8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	27
	8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	75
	8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	78
	8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation.....	88
9	Interactions médicamenteuses	88
	9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	88
	9.3 Interactions médicament-comportement	88
	9.4 Interactions médicament-médicament.....	88
	9.5 Interactions médicament-aliment	88
	9.6 Interactions médicament-plante médicinale	88
	9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire	88
10	Pharmacologie clinique	89
	10.1 Mode d'action	89
	10.2 Pharmacodynamie	89
	10.3 Pharmacocinétique	89
	10.4 Immunogénicité	91
11	Conservation, stabilité et mise au rebut.....	93
12	Instructions particulières de manipulation du produit	93
	Partie 2 : Renseignements scientifiques.....	94
13	Renseignements pharmaceutiques.....	94
14	Études cliniques.....	94
	14.1 Études cliniques par indication.....	94
	Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique	94
	Cancer de la vessie avec envahissement musculaire (CVEM) opérable.....	97
	Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) opérable.....	100
	Cancer du poumon non à petites cellules de stade III localement avancé et inopérable	106
	Cancer du poumon non à petites cellules métastatique	113
	Cancer du poumon à petites cellules de stade limité (CPPC-SL).....	117

	Cancer du poumon à petites cellules de stade étendu (CPPC-SE).....	120
	Cancer des voies biliaires localement avancé ou métastatique	123
	Carcinome hépatocellulaire inopérable	126
	Cancer de l'endomètre avancé ou récidivant avec déficience du système de réparation des mésappariements (dMMR).....	129
	Adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne opérable	133
15	Microbiologie	137
16	Toxicologie non clinique.....	137
17	Monographies de référence	138
	Renseignements destinés aux patient·e·s	139

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique

IMFINZI® (durvalumab pour injection) est indiqué pour :

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

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

Cancer de la vessie avec envahissement musculaire opérable

IMFINZI est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un cancer de la vessie avec envahissement musculaire (CVEM) opérable en association avec la gemcitabine et le cisplatine comme traitement néoadjuvant, suivi par IMFINZI en monothérapie comme traitement adjuvant après une cystectomie radicale.

Cancer du poumon non à petites cellules opérable

IMFINZI en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine comme traitement néoadjuvant, suivi d'IMFINZI en monothérapie après une intervention chirurgicale, est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) opérable de stade II, IIIA ou IIIB (T3-T4 N2) sans mutation connue du gène du récepteur du facteur de croissance épidermique (*EGFR*) ni de réarrangement du gène de la kinase du lymphome anaplasique (*ALK*) (voir 14 Études cliniques).

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

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

Cancer du poumon non à petites cellules métastatique

IMFINZI, en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué pour le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un CPNPC métastatique ne présentant aucune mutation sensibilisante du gène *EGFR* (récepteur du facteur de croissance épidermique) ni aberration génomique tumorale du gène *ALK* (kinase du lymphome anaplasique).

- Lorsqu'IMFINZI est utilisé en association avec le trémélimumab, il faut consulter la monographie du trémélimumab pour obtenir de plus amples renseignements sur ce médicament.

Cancer du poumon à petites cellules de stade limité

IMFINZI, en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon à petites cellules de stade limité (CPPC-SL) dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie (CRT) à base de sels de platine.

Cancer du poumon à petites cellules de stade étendu

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

Cancer des voies biliaires localement avancé ou métastatique

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

Carcinome hépatocellulaire inopérable

IMFINZI, en association avec le trémélimumab, est indiqué pour le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) inopérable et nécessitant un traitement à action générale.

- Lorsqu'IMFINZI est utilisé en association avec le trémélimumab, il faut consulter la monographie du trémélimumab pour obtenir de plus amples renseignements sur ce médicament.

IMFINZI, en monothérapie, est indiqué pour le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un CHC inopérable et nécessitant un traitement à action générale.

Cancer de l'endomètre avancé ou récidivant avec déficience du système de réparation des mésappariements (dMMR)

IMFINZI, en association avec le carboplatine et le paclitaxel, est indiqué pour le traitement de première intention des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre primitif avancé ou récidivant avec déficience du système de réparation des mésappariements (dMMR) qui sont candidates à un traitement à action générale, suivi d'un traitement d'entretien par IMFINZI en monothérapie.

Adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne opérable

IMFINZI, en association avec le fluorouracile, la leucovorine, l'oxaliplatine et le docétaxel (chimiothérapie FLOT) comme traitement néoadjuvant et adjuvant, suivi par IMFINZI en monothérapie comme traitement adjuvant, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne (AG/AJGO) opérable (stade II à IVA) (voir 14 Études cliniques).

1.1 Pédiatrie

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

1.2 Gériatrie

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

2 Contre-indications

IMFINZI (durvalumab) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au durvalumab, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris à l'un des ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants de son contenant. Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

Mises en garde et précautions importantes

- IMFINZI en monothérapie ou en association avec d'autres produits peut causer des effets indésirables d'origine immunitaire graves et mortels, notamment une entérocolite, une perforation intestinale, une hépatite, une dermatite, le syndrome de Stevens-Johnson, une endocrinopathie, une pneumonite, une pneumopathie interstitielle, une myocardite, une neuropathie, une encéphalite, une myasthénie grave, ainsi que des effets toxiques dans d'autres systèmes organiques (voir 7 Mises en garde et précautions et 8 Effets indésirables). Des effets indésirables d'origine immunitaire sont survenus à une fréquence plus élevée lorsqu'IMFINZI était administré en association avec le trémélimumab que lorsqu'il était administré en monothérapie.

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

Sélection des patients

Pour le traitement du cancer de l'endomètre avec dMMR

La sélection des patientes doit être fondée sur le statut dMMR de la tumeur tel que déterminé par un laboratoire agréé utilisant des techniques d'analyse validées (voir 14 Études cliniques).

Pour le traitement du CVEM opérable

Les patients adultes doivent avoir une clairance de la créatinine (ClCr) ≥ 40 mL/min pour recevoir IMFINZI en association avec la gemcitabine et le cisplatine (voir 14 Études cliniques).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée d'IMFINZI dépend de l'indication. IMFINZI est administré par perfusion intraveineuse sur 60 minutes.

Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique

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

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

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

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

Cancer de la vessie avec envahissement musculaire (CVEM) opérable

IMFINZI doit être administré comme suit pendant 12 cycles : 4 cycles de 3 semaines en association avec la gemcitabine et le cisplatine comme traitement néoadjuvant et 8 cycles de 4 semaines en monothérapie comme traitement adjuvant après une cystectomie radicale (détails ci-dessous). Le traitement doit être cessé après une progression de la maladie empêchant une chirurgie définitive, une récurrence, l'apparition d'effets toxiques inacceptables ou l'administration d'un total de 12 cycles d'IMFINZI.

Traitement néoadjuvant (4 cycles de 3 semaines)

IMFINZI s'administre à une dose fixe de 1500 mg toutes les 3 semaines (21 jours) pendant un maximum de 4 cycles, en association avec la gemcitabine et le cisplatine selon l'état de la fonction rénale (voir 4.1 Considérations posologiques).

Traitement adjuvant (8 cycles de 4 semaines)

Après une cystectomie radicale, IMFINZI en monothérapie est administré à une dose fixe de 1500 mg toutes les 4 semaines pendant un maximum de 8 cycles.

Les patients dont le poids corporel est de 30 kg ou moins doivent recevoir une dose basée sur le poids de 20 mg/kg d'IMFINZI. En association avec la gemcitabine et le cisplatine, IMFINZI s'administre à une dose de 20 mg/kg toutes les 3 semaines (21 jours) avant une cystectomie radicale, puis en monothérapie à une dose de 20 mg/kg toutes les 4 semaines après une cystectomie radicale jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg ou pendant un maximum de 12 cycles au total.

La posologie de la gemcitabine et du cisplatine utilisée dans l'étude clinique NIAGARA chez les patients ayant une fonction rénale adéquate ($\text{ClCr} \geq 60 \text{ mL/min}$) ou limite ($\text{ClCr} \geq 40 \text{ mL/min}$ à $< 60 \text{ mL/min}$) est décrite à la section 14 Études cliniques.

Cancer du poumon non à petites cellules opérable

La dose recommandée d'IMFINZI est de 1500 mg en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine toutes les 3 semaines avant l'intervention chirurgicale (période de traitement néoadjuvant), suivis de 1500 mg en monothérapie toutes les 4 semaines après l'intervention chirurgicale (période de traitement adjuvant). Avant l'intervention chirurgicale, le traitement est administré pendant un maximum de 4 cycles ou jusqu'à ce que la maladie soit jugée inopérable ou que le patient présente des effets toxiques inacceptables. Après l'intervention chirurgicale, le traitement se poursuit pendant un maximum de 12 cycles ou jusqu'à la récurrence ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables (voir 14 Études cliniques).

Les patients dont le poids corporel est de 30 kg ou moins doivent recevoir une dose basée sur le poids de 20 mg/kg d'IMFINZI. En association avec une chimiothérapie à base de sels de platine, IMFINZI s'administre à une dose de 20 mg/kg toutes les 3 semaines (21 jours) avant l'intervention chirurgicale, puis en monothérapie à une dose de 20 mg/kg toutes les 4 semaines après l'intervention chirurgicale, jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg.

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

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

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

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

Cancer du poumon non à petites cellules métastatique

Le schéma thérapeutique et le calendrier d'administration recommandés d'IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de sels de platine pour le traitement du CPNPC métastatique sont présentés au tableau 1 et au tableau 2.

Tableau 1 – Schémas thérapeutiques et doses recommandés

Type histologique de la tumeur	Poids du patient ^a	Dose d'IMFINZI	Dose de trémélimumab ^b	Schéma de chimiothérapie ^c
Non épidermoïde	≥ 30 kg	1500 mg	75 mg	- Chimiothérapie à base de sels de platine - Traitement d'entretien par le pémétréxed, au besoin
	< 30 kg	20 mg/kg	1 mg/kg	
Épidermoïde	≥ 30 kg	1500 mg	75 mg	Chimiothérapie à base de sels de platine
	< 30 kg	20 mg/kg	1 mg/kg	

^a Les patients dont le poids corporel est de 30 kg ou moins doivent recevoir une dose basée sur le poids jusqu'à ce que celui-ci soit supérieur à 30 kg.

^b Lorsqu'IMFINZI est administré en association avec le trémélimumab, il faut consulter la monographie du trémélimumab pour obtenir de plus amples renseignements sur ce médicament.

^c Veuillez également consulter les monographies respectives des agents chimiothérapeutiques.

Tableau 2 – Calendrier d'administration recommandé

	Semaine ^b							
	0	3	6	9	12	16	20	24
Cycle	1	2	3	4	5	6	7	8
IMFINZI ^{a,c}	X	X	X	X	X	X	X	X
Trémélimumab ^c	X	X	X	X		X		
Chimiothérapie ^d	X	X	X	X	X	X	X	X

^a Poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

^b Il est à noter que l'intervalle posologique passe de toutes les 3 semaines à toutes les 4 semaines à partir du cycle 5.

^c Perfusion intraveineuse de 60 minutes (voir ci-dessous et la section 4.4 Administration).

^d Pour les patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde qui sont traités par le pémétréxed et le carboplatine/cisplatine : l'administration d'un traitement d'entretien par le pémétréxed à partir de la semaine 12 jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables est à la discrétion du médecin.

Cancer du poumon à petites cellules de stade limité

La dose recommandée d'IMFINZI est de 1500 mg toutes les 4 semaines.

Les patients dont le poids corporel est de 30 kg ou moins doivent recevoir une dose basée sur le poids, équivalant à 20 mg/kg d'IMFINZI toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg.

Le traitement doit continuer jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'effets toxiques inacceptables ou pendant un maximum de 24 mois.

Cancer du poumon à petites cellules de stade étendu

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

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

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

Cancer des voies biliaires localement avancé ou métastatique

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

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

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

Carcinome hépatocellulaire inopérable

IMFINZI en association avec le trémélimumab

La dose recommandée de trémélimumab est de 300 mg en une seule dose, suivis de 1500 mg d'IMFINZI au jour 1 du cycle 1. Poursuivre le traitement par IMFINZI à 1500 mg en monothérapie toutes les 4 semaines.

Les patients dont le poids corporel est de 30 kg ou moins doivent recevoir une dose basée sur le poids, équivalant à 4 mg/kg de trémélimumab en une seule dose, suivie de 20 mg/kg d'IMFINZI au jour 1 du cycle 1. Poursuivre le traitement par 20 mg/kg d'IMFINZI en monothérapie toutes les 4 semaines.

Le traitement doit continuer jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Lorsqu'IMFINZI est utilisé en association avec le trémélimumab, il faut consulter la monographie du trémélimumab pour obtenir de plus amples renseignements sur ce médicament.

IMFINZI en monothérapie

La dose recommandée d'IMFINZI est de 1500 mg toutes les 4 semaines.

Les patients dont le poids corporel est de 30 kg ou moins doivent recevoir une dose basée sur le poids, équivalant à 20 mg/kg d'IMFINZI toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg.

Le traitement doit continuer jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Cancer de l'endomètre avancé ou récidivant avec déficience du système de réparation des mésappariements (dMMR)

La dose recommandée d'IMFINZI est de 1120 mg en association avec le carboplatine et le paclitaxel toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 6 cycles, suivis de 1500 mg d'IMFINZI toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables (voir 14 Études cliniques).

Les patientes dont le poids corporel est de 30 kg ou moins doivent recevoir une dose basée sur le poids de 15 mg/kg d'IMFINZI en association avec le carboplatine et le paclitaxel toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 6 cycles, suivie de 20 mg/kg d'IMFINZI toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg. Veuillez consulter également les renseignements thérapeutiques complets des agents chimiothérapeutiques appropriés dans leur monographie respective.

Adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne opérable

La dose recommandée d'IMFINZI pendant la période néoadjuvante est de 1500 mg administrés en association avec la chimiothérapie FLOT (fluorouracile, leucovorine, oxaliplatine, docétaxel) toutes les 4 semaines, pour un maximum de 2 cycles avant l'intervention chirurgicale. Le traitement doit être poursuivi pendant la phase néoadjuvante, sauf en cas de progression de la maladie empêchant l'intervention chirurgicale définitive ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Pendant la phase adjuvante, la dose recommandée d'IMFINZI est de 1500 mg administrés en association avec la chimiothérapie FLOT toutes les 4 semaines pour un maximum de 2 cycles, suivis de 1500 mg d'IMFINZI en monothérapie toutes les 4 semaines pour un maximum de 10 cycles. Le traitement doit être poursuivi pendant la phase adjuvante jusqu'à la progression ou la récurrence de la maladie, l'apparition d'effets toxiques inacceptables, ou pendant un maximum de 12 cycles après l'intervention chirurgicale.

Les patients dont le poids corporel est de 30 kg ou moins doivent recevoir une dose basée sur le poids de 20 mg/kg d'IMFINZI toutes les 4 semaines en association avec la chimiothérapie FLOT pendant les 2 cycles précédant et suivant l'intervention chirurgicale, suivis de 20 mg/kg d'IMFINZI toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg.

La chimiothérapie FLOT est administrée les jours 1 et 15 de chaque cycle de 4 semaines. Veuillez consulter les renseignements thérapeutiques complets des agents chimiothérapeutiques appropriés dans leur monographie respective.

Ajustement posologique

Il peut être nécessaire de suspendre ou de cesser l'administration du médicament pour des raisons d'innocuité ou de tolérabilité individuelle. Aucune réduction ou augmentation de la dose d'IMFINZI n'est recommandée. En général, il faut suspendre le traitement par IMFINZI dans le cas d'effets indésirables graves (grade 3) d'origine immunitaire. Il faut cesser définitivement le traitement par IMFINZI dans le cas d'effets indésirables mettant la vie en danger (grade 4) d'origine immunitaire, d'effets indésirables récurrents graves (grade 3) d'origine immunitaire qui nécessitent un traitement immunosuppresseur à action générale, ou lorsqu'on ne peut réduire la

dose de corticostéroïde à 10 mg ou moins de prednisone ou l'équivalent par jour dans les 12 semaines suivant l'instauration de la corticothérapie.

Les effets indésirables d'origine immunitaire nécessitant une prise en charge particulière sont résumés au tableau 3. Consulter 7 Mises en garde et précautions pour plus de recommandations sur la prise en charge et de renseignements sur les questions de surveillance et d'évaluation.

Tableau 3 – Modifications du traitement et prises en charge recommandées pour IMFINZI en monothérapie et IMFINZI en association avec le trémélimumab dans le cas d'effets indésirables d'origine immunitaire

Effets indésirables	Gravité ^a	Modification du traitement
Pneumonite/pneumopathie pulmonaire interstitielle d'origine immunitaire	Grade 2	Suspendre le traitement ^b
	Grade 3 ou 4	Cesser définitivement le traitement
Hépatite d'origine immunitaire	Taux d'ALAT ou d'ASAT > 3 à ≤ 5 fois la LSN ou taux de bilirubine totale > 1,5 à ≤ 3 fois la LSN	Suspendre le traitement ^b
	Taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 à ≤ 10 fois la LSN	Suspendre le traitement par le durvalumab ^b et cesser définitivement le traitement par le trémélimumab
	Taux simultané d'ALAT ou d'ASAT > 3 fois la LSN et taux de bilirubine totale > 2 fois la LSN ^c	Cesser définitivement le traitement
	Taux d'ALAT ou d'ASAT > 10 fois la LSN ou taux de bilirubine totale > 3 fois la LSN	
Hépatite d'origine immunitaire dans le CHC (ou propagation de la tumeur)	Taux d'ALAT ou d'ASAT > 2,5 à ≤ 5 fois les VI et ≤ 20 fois la LSN	Suspendre le traitement ^b

Effets indésirables	Gravité ^a	Modification du traitement
secondaire dans le foie avec des valeurs initiales anormales) ^d	Taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 à ≤ 7 fois les VI et ≤ 20 fois la LSN ou Taux simultanés d'ALAT ou d'ASAT > 2,5 à ≤ 5 fois les VI et ≤ 20 fois la LSN et taux de bilirubine totale > 1,5 à < 2 fois la LSN ^c	Suspendre le traitement par le durvalumab ^b et cesser définitivement le traitement par le trémélimumab
	Taux d'ALAT ou d'ASAT > 7 fois les VI ou > 20 fois la LSN, selon la première éventualité ou Taux de bilirubine totale > 3 fois la LSN	Cesser définitivement le traitement
Colite ou diarrhée d'origine immunitaire	Grade 2	Suspendre le traitement ^b
	Grade 3, pendant le traitement par IMFINZI en monothérapie	Suspendre le traitement ^b
	Grade 3, pendant le traitement par IMFINZI + trémélimumab	Cesser définitivement le traitement par le trémélimumab ^e
	Grade 4, ou grade 3 récidivant	Cesser définitivement le traitement
	Perforation intestinale de TOUT grade	Cesser définitivement le traitement
Endocrinopathies d'origine immunitaire : Hyperthyroïdie, thyroïdite	Grades 2-4	Suspendre le traitement jusqu'à la stabilisation de l'état clinique
Endocrinopathies d'origine immunitaire : Hypothyroïdie	Grades 2-4	Aucun changement

Effets indésirables	Gravité^a	Modification du traitement
Endocrinopathies d'origine immunitaire : Insuffisance surrénalienne, Hypophysite/ hypopituitarisme	Grades 2-4	Suspendre le traitement jusqu'à la stabilisation de l'état clinique
Endocrinopathies d'origine immunitaire : Diabète de type 1	Grades 2-4	Aucun changement
Néphrite d'origine immunitaire	Grade 2 accompagné d'une créatininémie > 1,5 à 3 fois la LSN ou le taux initial	Suspendre le traitement ^b
	Grade 3 accompagné d'une créatininémie > 3 fois le taux initial ou > 3 à 6 fois la LSN Grade 4 accompagné d'une créatininémie > 6 fois la LSN	Cesser définitivement le traitement
Éruption cutanée ou dermatite d'origine immunitaire (y compris la pemphigoïde)	Grade 2 pendant > 1 semaine ou grade 3	Suspendre le traitement ^b
	Grade 4, ou grade 3 récidivant	Cesser définitivement le traitement
Infection	Grade 3 ou 4	Suspendre le traitement
Myocardite d'origine immunitaire	Tout grade	Cesser définitivement le traitement
Myosite/polymyosite/ rhabdomyolyse d'origine immunitaire	Grade 2 ou 3	Suspendre le traitement ^{b,f}
	Grade 4, ou grade 3 récidivant	Cesser définitivement le traitement
Réactions liées à la perfusion	Grade 1 ou 2	Interrompre la perfusion ou en ralentir la vitesse
	Grade 3 ou 4	Cesser définitivement le traitement

Effets indésirables	Gravité ^a	Modification du traitement
Myasthénie grave d'origine immunitaire	Grades 2-4	Cesser définitivement le traitement
Encéphalite d'origine immunitaire	Grades 2-4	Cesser définitivement le traitement
Syndrome de Guillain-Barré d'origine immunitaire	Grades 2-4	Cesser définitivement le traitement
Autres effets indésirables d'origine immunitaire (y compris la thrombocytopénie et la pancréatite d'origine immunitaire, l'arthrite et l'uvéite d'origine immunitaire)	Grade 2 ou 3	Suspendre le traitement ^b
	Grade 4, ou grade 3 récidivant	Cesser définitivement le traitement

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

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

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

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

^e Cesser définitivement le traitement par le trémélimumab en présence de cas de grade 3; toutefois, le traitement par IMFINZI peut reprendre après la résolution de l'effet indésirable.

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

Les effets indésirables soupçonnés d'être d'origine immunitaire doivent être évalués adéquatement pour en confirmer l'étiologie ou exclure d'autres causes.

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

Populations particulières

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

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

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés (≥ 65 ans) (voir 10 Pharmacologie clinique).

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

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

4.3 Reconstitution

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

- Examiner visuellement le produit pour détecter la présence de particules et d'une coloration anormale. IMFINZI est une solution limpide à opalescente, incolore à jaune pâle. Jeter la fiole si la solution est trouble ou de couleur anormale ou si des particules sont visibles. Ne pas agiter la fiole.
- Prélever le volume requis de la ou des fioles d'IMFINZI et transférer dans un sac pour perfusion intraveineuse (i.v.) contenant une solution pour injection de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 %. Mélanger la solution diluée en la renversant délicatement. La concentration finale du produit dans la solution diluée devrait se situer entre 1 mg/mL et 15 mg/mL.
- Ne pas congeler ni agiter la solution.
- On n'a observé aucune incompatibilité entre IMFINZI et le chlorure de sodium à 0,9 % ou le dextrose à 5 %.
- IMFINZI ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicaux à l'exception de ceux mentionnés ci-dessus.
- Prendre les précautions nécessaires pour assurer la stérilité des solutions préparées.
- Ne pas réintroduire d'aiguille dans la fiole après avoir prélevé le médicament; n'administrer qu'une dose par fiole.
- Administrer la solution de perfusion une fois préparée. Jeter toute portion inutilisée restant dans la fiole (voir 11 Conservation, stabilité et mise au rebut).

4.4 Administration

IMFINZI ne doit être administré qu'en perfusion intraveineuse.

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

- Administrer la solution de perfusion sur une période de 60 minutes au moyen d'une tubulure de perfusion intraveineuse munie d'un filtre intégré stérile à pores de 0,2 ou 0,22 micron et à faible liaison protéique.
- Ne pas administrer d'autres médicaments en même temps par la même tubulure de perfusion. Après chaque dose, rincer la tubulure de perfusion.

IMFINZI en association avec le trémélimumab

- Lorsqu'IMFINZI est administré en association avec le trémélimumab, il faut administrer le trémélimumab avant IMFINZI, le même jour du cycle 1. Il est recommandé de surveiller les patients pendant 60 minutes après la fin de la perfusion de trémélimumab. IMFINZI et le trémélimumab sont administrés sous forme de perfusions intraveineuses distinctes.
- Lorsqu'IMFINZI est utilisé en association avec le trémélimumab, il faut consulter la monographie du trémélimumab pour obtenir de plus amples renseignements sur ce médicament.

IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de sels de platine

- Au cours du cycle 1, l'administration du trémélimumab est suivie par celle d'IMFINZI environ 1 heure (au maximum 2 heures) après la fin de la perfusion du trémélimumab. La perfusion de la chimiothérapie à base de sels de platine doit commencer environ 1 heure (au maximum 2 heures) après la fin de la perfusion d'IMFINZI. S'il n'y a pas de problèmes cliniques importants pendant le cycle 1, le médecin peut, à sa discrétion, administrer les cycles suivants d'IMFINZI immédiatement après le trémélimumab et réduire à 30 minutes le délai entre la fin de la perfusion d'IMFINZI et le début de la chimiothérapie.
- En cas de report de dose, une cinquième dose de trémélimumab peut être administrée en association avec IMFINZI après la semaine 16.
- Si les patients reçoivent moins de 4 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, les cycles restants de trémélimumab (jusqu'à 5 au total) doivent être administrés après la phase de chimiothérapie à base de sels de platine, en association avec IMFINZI toutes les 4 semaines.

4.5 Dose oubliée

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

5 Surdose

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

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région ou composer le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

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

Tableau 4 – Formes pharmaceutiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Solution dans une fiole à usage unique de : 120 mg de durvalumab/2,4 mL (concentration nominale de 50 mg/mL) 500 mg de durvalumab/10 mL (concentration nominale de 50 mg/mL)	L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80, α,α -tréhalose dihydraté et eau pour injection.

IMFINZI est une solution stérile, sans agent de conservation, limpide à opalescente, incolore à jaune pâle et exempte de particules visibles.

Conditionnement

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

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

7 Mises en garde et précautions

Généralités

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

Lorsqu'IMFINZI est utilisé en association avec le trémélimumab, il faut consulter la monographie du trémélimumab pour obtenir de plus amples renseignements sur ce médicament.

Appareil cardiovasculaire

Au cours de l'étude NIAGARA, les patients recevant un traitement néoadjuvant par IMFINZI en association avec la gemcitabine et le cisplatine ont connu des manifestations emboliques graves à une fréquence plus élevée que les patients recevant un traitement néoadjuvant par la gemcitabine et le cisplatine seuls (voir 8 Effets indésirables). IMFINZI augmente le risque de survenue de ces manifestations graves lorsqu'il est employé en concomitance avec la gemcitabine et le cisplatine, et on doit procéder à une évaluation minutieuse avant d'administrer IMFINZI dans le cadre de ce schéma de chimiothérapie d'association à des patients atteints d'un CVEM qui courent un risque accru de manifestations thromboemboliques.

Conduite et utilisation de machines

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

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Carcinome hépatocellulaire

On ne dispose d'aucune donnée clinique concernant les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire inopérable de classe B et de classe C de Child-Pugh (voir 14 Études cliniques).

Système immunitaire

Effets indésirables d'origine immunitaire

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

Les effets indésirables observés en association avec des immunothérapies comme IMFINZI pourraient être différents de ceux observés dans les traitements qui ne sont pas des immunothérapies et nécessiter une immunosuppression. Des effets indésirables d'origine immunitaire sont survenus plus fréquemment lorsqu'IMFINZI était administré en association avec le trémélimumab que lorsqu'IMFINZI était administré en monothérapie. La détection précoce des effets indésirables et l'intervention rapide constituent une part importante de l'utilisation sécuritaire d'IMFINZI, et d'IMFINZI en association avec le trémélimumab.

Il faut surveiller les patients continuellement (même après la dernière dose) afin de détecter les signes, les symptômes et les résultats anormaux aux analyses de laboratoire évoquant la présence d'effets indésirables d'origine immunitaire. Il faut évaluer les effets indésirables soupçonnés d'être d'origine immunitaire pour exclure d'autres causes. Au cours des essais cliniques, la plupart des effets indésirables d'origine immunitaire étaient réversibles et ont pu être pris en charge par l'interruption du traitement par IMFINZI, l'administration de corticostéroïdes et/ou des soins de soutien. Consulter la section 4 Posologie et administration, tableau 3 pour les modifications recommandées pour le traitement.

Pneumonite d'origine immunitaire

Des cas de pneumonite ou de pneumopathie interstitielle d'origine immunitaire, dont certains ont été mortels, définis par le besoin de recourir à des corticostéroïdes à action générale et par l'absence d'autre cause évidente, sont survenus chez des patients recevant IMFINZI ou IMFINZI en association avec le trémélimumab durant les études cliniques (voir 8 Effets indésirables, Pneumonite d'origine immunitaire). Il faut surveiller l'apparition de signes et de symptômes de pneumonite. Il faut confirmer par radiographie une pneumonite soupçonnée et exclure d'autres causes de nature infectieuse et liées à la maladie, et effectuer une prise en charge selon les recommandations présentées dans la section 4 Posologie et administration, tableau 3. Dans le cas des manifestations de grade 2, on doit commencer par une dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivie d'une diminution progressive. Dans le cas des manifestations de grade 3 ou 4, on doit commencer par une dose initiale de 2 à 4 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou l'équivalent suivie d'une diminution progressive.

Pneumonite et pneumonite radique

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

Les patients recrutés dans le cadre de l'étude ADRIATIC étaient atteints d'un CPPC-SL chez qui la maladie n'avait pas progressé après une chimioradiothérapie (CRT) concomitante et après une CRT concomitante qui a pris fin dans les 42 jours précédant le début du traitement à l'étude. Une pneumonite ou une pneumonite radique est survenue plus fréquemment chez les patients sous IMFINZI comparativement à ceux sous placebo (voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques). Le délai médian avant l'apparition de la pneumonite/pneumonite radique a été de 56 jours (plage : 1 à 594 jours) dans le groupe traité par IMFINZI et de 56 jours (plage : 2 à 228 jours) dans le groupe recevant le placebo.

Hépatite d'origine immunitaire

Des cas d'hépatite d'origine immunitaire, dont certains ont été mortels, définis par le besoin de recourir à des corticostéroïdes à action générale et par l'absence d'une autre cause évidente, sont survenus chez des patients recevant IMFINZI ou IMFINZI en association avec le trémélimumab durant les études cliniques (voir 8 Effets indésirables, Hépatite d'origine immunitaire). Il faut procéder à des tests de la fonction hépatique en cas d'indications d'anomalies avant chaque perfusion avec IMFINZI. L'hépatite d'origine immunitaire doit être prise en charge selon les recommandations présentées dans la section 4 Posologie et administration, tableau 3. On doit administrer des corticostéroïdes selon une dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivie d'une diminution progressive pour tous les grades.

Colite d'origine immunitaire

Une colite ou une diarrhée d'origine immunitaire, définie par le besoin de recourir à des corticostéroïdes à action générale et par l'absence d'autre cause évidente, est survenue chez des patients recevant IMFINZI ou IMFINZI en association avec le trémélimumab durant les études cliniques (voir 8 Effets indésirables, Colite d'origine immunitaire). Des perforations intestinales, y compris du gros intestin, ont été rapportées chez les patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab. Il faut surveiller l'apparition de signes et de symptômes de colite, de diarrhée et de perforation intestinale et les patients doivent être pris en charge selon les recommandations présentées dans la section 4 Posologie et administration, tableau 3. On doit administrer des corticostéroïdes selon une dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivie d'une diminution progressive pour les grades 2 à 4. Consulter immédiatement un chirurgien si on soupçonne la présence d'une perforation intestinale de TOUT grade.

Endocrinopathies d'origine immunitaire

Hypothyroïdie/hyperthyroïdie/thyroïdite d'origine immunitaire

Une hypothyroïdie, une hyperthyroïdie et une thyroïdite d'origine immunitaire sont survenues chez des patients recevant IMFINZI ou IMFINZI en association avec le trémélimumab durant les études cliniques (voir 8 Effets indésirables, Hypothyroïdie d'origine immunitaire, Hyperthyroïdie d'origine immunitaire, Thyroïdite d'origine immunitaire). Il faut procéder à des tests de la fonction thyroïdienne en cas d'indications d'anomalies avant chaque perfusion ou au moins une fois par mois durant le traitement. En présence d'hypothyroïdie, les patients doivent être pris en charge selon les recommandations présentées dans la section 4 Posologie et administration, tableau 3. Dans le cas d'une hypothyroïdie d'origine immunitaire, instaurer une hormonothérapie thyroïdienne substitutive en fonction du tableau clinique pour les grades 2 à 4. Dans le cas d'une hyperthyroïdie/thyroïdite d'origine immunitaire, on peut recourir à une prise en charge des symptômes pour les grades 2 à 4. En présence d'hyperthyroïdie symptomatique, les patients doivent être pris en charge selon les lignes directrices de l'établissement concerné. Voir 4 Posologie et administration, tableau 3.

Insuffisance surrénalienne d'origine immunitaire

Une insuffisance surrénalienne d'origine immunitaire est survenue chez des patients recevant IMFINZI ou IMFINZI en association avec le trémélimumab durant les études cliniques (voir 8 Effets indésirables, Insuffisance surrénalienne d'origine immunitaire). Il faut surveiller l'apparition de signes cliniques et de symptômes d'insuffisance surrénalienne. En présence d'insuffisance surrénalienne symptomatique, les patients doivent être pris en charge selon les recommandations présentées dans la section 4 Posologie et administration, tableau 3. On doit administrer des corticostéroïdes selon une dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivie d'une diminution progressive et d'une hormonothérapie substitutive en fonction du tableau clinique pour les grades 2 à 4.

Hypophysite/hypopituitarisme d'origine immunitaire

Une hypophysite ou un hypopituitarisme d'origine immunitaire sont survenus chez des patients recevant IMFINZI ou IMFINZI en association avec le trémélimumab (voir 8 Effets indésirables, Hypophysite/hypopituitarisme d'origine immunitaire). Il faut surveiller l'apparition de signes cliniques et de symptômes d'hypophysite. En présence d'hypophysite ou d'hypopituitarisme symptomatiques, les patients doivent être pris en charge selon les recommandations présentées dans la section 4 Posologie et administration, tableau 3. On doit administrer des corticostéroïdes selon une dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivie d'une diminution progressive et d'une hormonothérapie substitutive en fonction du tableau clinique pour les grades 2 à 4.

Diabète de type 1 d'origine immunitaire

Un diabète de type 1 d'origine immunitaire, qui peut survenir avec une acidocétose diabétique, est apparu chez des patients recevant IMFINZI ou IMFINZI en association avec le trémélimumab (voir 8 Effets indésirables, Diabète de type 1 d'origine immunitaire). Il faut surveiller l'apparition de signes cliniques et de symptômes de diabète de type 1. En présence de diabète de type 1 symptomatique, les patients doivent être pris en charge selon les recommandations présentées dans la section 4 Posologie et administration, tableau 3. On peut instaurer un traitement par l'insuline en fonction du tableau clinique pour les grades 2 à 4.

Néphrite d'origine immunitaire

Une néphrite d'origine immunitaire, définie par le besoin de recourir à des corticostéroïdes à action générale et par l'absence d'autre cause évidente, est survenue chez des patients recevant IMFINZI ou IMFINZI en association avec le trémélimumab durant les études cliniques (voir 8 Effets indésirables, Néphrite d'origine immunitaire). Il faut procéder à des tests de la fonction rénale en cas d'indications d'anomalies avant le traitement par IMFINZI ou IMFINZI en association avec le trémélimumab et périodiquement pendant le traitement par IMFINZI ou IMFINZI en association avec le trémélimumab; le cas échéant, les patients doivent être pris en charge selon les recommandations présentées dans la section 4 Posologie et administration, tableau 3. On doit administrer des corticostéroïdes selon une dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivie d'une diminution progressive pour les grades 2 à 4.

Éruption cutanée d'origine immunitaire

Une éruption cutanée ou une dermatite d'origine immunitaire (y compris la pemphigoïde), définies par le besoin de recourir à des corticostéroïdes à action générale et par l'absence d'autre cause évidente, sont survenues chez des patients recevant IMFINZI ou IMFINZI en association avec le trémélimumab durant les études cliniques (voir 8 Effets indésirables, Éruption cutanée d'origine immunitaire). Il faut surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'éruption cutanée ou de dermatite et les patients doivent être pris en charge selon les recommandations présentées dans la section 4 Posologie et administration, tableau 3. On doit administrer des corticostéroïdes selon une dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivie d'une diminution progressive pour le grade 2 sur une période d'au moins 1 semaine ou pour les grades 3 et 4.

Myocardite d'origine immunitaire

Une myocardite d'origine immunitaire, pouvant être mortelle, est survenue chez des patients recevant IMFINZI ou IMFINZI en association avec le trémélimumab (voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques). Il faut surveiller l'apparition de signes et de symptômes de myocardite d'origine immunitaire et les patients doivent être pris en charge selon les recommandations présentées dans la section 4 Posologie et administration, tableau 3. On doit administrer des corticostéroïdes selon une dose initiale de 2 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivie d'une diminution progressive pour les grades 2 à 4. Si aucune amélioration n'est observée en 2 à 3 jours malgré la prise de corticostéroïdes, entreprendre immédiatement un traitement immunosuppresseur additionnel. Une fois la résolution obtenue (grade 0), commencer à réduire progressivement la dose de corticostéroïdes et poursuivre la réduction sur une période d'au moins 1 mois.

Autres effets indésirables d'origine immunitaire

Étant donné le mode d'action d'IMFINZI ou d'IMFINZI en association avec le trémélimumab, d'autres effets indésirables d'origine immunitaire pourraient survenir. Les effets indésirables d'origine immunitaire suivants ont été observés : thrombocytopénie immunitaire (dont un cas a été mortel), pancréatite, méningite aseptique, uvéite, myosite, polymyosite (mortelle), arthrite d'origine immunitaire, myasthénie grave, syndrome de Guillain-Barré, anémie aplasique, encéphalite, syndrome de Stevens-Johnson, hypoparathyroïdie, rhabdomyolyse et myélite transverse (voir 8 Effets indésirables).

Les effets indésirables d'origine immunitaire suivants, importants sur le plan clinique, ont été observés chez les patients ayant reçu d'autres anticorps inhibiteurs de points de contrôle immunitaires : méningite, nécrolyse épidermique toxique, polyneuropathie démyélinisante, anémie hémolytique auto-immune, sarcoïdose, décollement de la rétine et gastrite. Il faut surveiller l'apparition d'effets indésirables d'origine immunitaire et les patients doivent être pris en charge selon les recommandations présentées dans la section 4 Posologie et administration, tableau 3. On doit administrer des corticostéroïdes selon une dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivie d'une diminution progressive pour les grades 2 à 4.

Infections

Des infections graves, y compris le sepsis, la fasciite nécrosante et l'ostéomyélite, sont survenues chez des patients recevant IMFINZI dans des études cliniques (voir 8 Effets indésirables). Il faut surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'infection et les patients doivent être pris en charge selon les recommandations présentées dans la section 4 Posologie et administration, tableau 3. Traiter les patients par des anti-infectieux en présence d'infections soupçonnées ou confirmées.

Réactions liées à la perfusion

De graves réactions liées à la perfusion ont été signalées chez des patients recevant IMFINZI ou IMFINZI en association avec le trémélimumab durant les études cliniques (voir 8 Effets indésirables). Il faut surveiller l'apparition de signes et de symptômes de réaction liée à la perfusion et les patients doivent être pris en charge selon les recommandations présentées dans la section 4 Posologie et administration, tableau 3. Dans le cas de réactions de grade 1 ou 2, envisager une prémédication en prophylaxie des réactions lors des perfusions subséquentes. Dans le cas de réactions de grade 3 ou 4, prendre en charge les réactions graves liées à la perfusion selon les normes de l'établissement, les directives de pratique clinique appropriées et/ou les lignes directrices de sociétés.

Surveillance et examens de laboratoire

Il faut surveiller les taux d'ASAT, d'ALAT et de bilirubine, ainsi que les fonctions rénales et thyroïdiennes avant l'instauration du traitement et au besoin, selon l'évaluation clinique.

Santé reproductive

• Fertilité

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

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

On sait que l'immunoglobuline humaine de type G1 (IgG1) traverse la barrière placentaire. L'utilisation d'IMFINZI est déconseillée chez la femme enceinte. Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par IMFINZI et pendant au moins 3 mois après la dernière dose.

Dans les études sur la reproduction animale, l'administration d'IMFINZI à des macaques de Buffon femelles gravides à partir de la confirmation de l'état de gestation jusqu'à la mise bas, à des degrés d'exposition d'environ 6 à 20 fois plus élevés que ceux observés à la dose clinique de 10 mg/kg d'IMFINZI (selon l'aire sous la courbe [ASC]), a été associée à des naissances prématurées, à une mortalité fœtale (avortement spontané et mortinatalité) et à une augmentation de la mortalité néonatale comparativement aux animaux témoins (voir 16 Toxicologie non clinique).

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants et adolescents

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

7.1.4 Personnes âgées

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

Parmi les 191 patients atteints d'un carcinome urothélial (population d'évaluation de l'efficacité primaire) traités par IMFINZI, 118 patients (61,8 %) avaient 65 ans ou plus.

Parmi les 530 patients atteints d'un CVEM ayant reçu un traitement néoadjuvant par IMFINZI en association avec la gemcitabine et le cisplatine, suivi d'un traitement adjuvant par IMFINZI en monothérapie, 215 patients avaient ≥ 65 ans à < 75 ans et 57 étaient âgés de 75 ans ou plus. Aucune différence cliniquement significative sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité n'a été signalée entre les patients de 65 ans ou plus et les patients plus jeunes.

Parmi les 401 patients atteints d'un CPNPC opérable traités par IMFINZI en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine, 209 patients (52 %) étaient âgés de 65 ans ou plus et 49 (12 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence cliniquement significative sur le plan de l'efficacité n'a été signalée entre les patients de ≥ 65 ans et les patients plus jeunes. Au cours de la période globale de traitement, les taux de manifestations indésirables graves (44,0 % vs 33,9 %), de manifestations indésirables de grade 3 ou 4 (48,3 % vs 38,5 %) et de manifestations indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement (24,4 % vs 14,1 %) ont été plus élevés chez les patients âgés de 65 ans ou plus que chez les patients plus jeunes, respectivement, dans le groupe IMFINZI en association avec une chimiothérapie.

Au cours de la période de traitement adjuvant, les taux de manifestations indésirables graves (21,1 % vs 9,8 %) et de manifestations indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement à l'étude (15,4 % vs 4,5 %) ont été plus élevés chez les patients âgés de 65 ans ou plus que chez les patients plus jeunes, respectivement, dans le groupe IMFINZI.

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

Parmi les 330 patients atteints d'un CPNPC métastatique traités par IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de sels de platine, 143 patients (43 %) étaient âgés de 65 ans ou plus et 35 (11 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence cliniquement significative sur le plan de l'efficacité n'a été signalée entre les patients de ≥ 65 ans et les patients plus jeunes. Toutefois, chez les patients âgés de ≥ 75 ans, 26 patients sur 35 (74,3 %) du groupe traité par IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie ainsi que 22 patients sur 39 (56,4 %) du groupe recevant une chimiothérapie seule ont présenté des manifestations indésirables graves, sans égard au lien de causalité. Des manifestations indésirables ayant entraîné la mort, sans égard au lien de causalité, sont survenues chez 14 patients sur 35 (40 %) du groupe traité par IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie et 6 patients sur 39 (15,4 %) du groupe recevant la chimiothérapie seule.

Parmi les 262 patients atteints de CPPC-SL traités par IMFINZI, 103 patients (39,3 %) avaient 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence cliniquement significative sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité n'a été signalée entre les patients de ≥ 65 ans et les patients plus jeunes.

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

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

Parmi les 462 patients atteints d'un CHC inopérable et traités par IMFINZI en association avec le trémélimumab, 173 avaient ≥ 65 ans à < 75 ans et 63 étaient âgés de 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence cliniquement significative sur le plan de l'efficacité n'a été signalée entre les patients de 65 ans ou plus et les patients plus jeunes. Les taux de manifestations indésirables ont augmenté avec l'âge. Les taux de manifestations indésirables possiblement liées au traitement étaient respectivement de 72,1 %, de 79,8 % et de 85,7 % chez les patients de moins de 65 ans, ceux de ≥ 65 ans à < 75 ans et ceux de 75 ans ou plus. Le taux de manifestations indésirables ayant entraîné le décès a été plus élevé chez les patients de 65 ans ou plus (10,6 %) que chez les patients de moins de 65 ans (4,0 %). De plus, le taux d'abandon du traitement en raison des manifestations indésirables a été plus élevé chez les patients de 65 ans ou plus (18,6 %) que chez les patients de moins de 65 ans (8,4 %).

Parmi les 492 patients atteints d'un CHC inopérable et traités par IMFINZI en monothérapie, 163 avaient ≥ 65 ans à < 75 ans et 75 étaient âgés de 75 ans ou plus. Aucune différence

cliniquement significative sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité n'a été signalée entre les patients de 65 ans ou plus et les patients plus jeunes.

Parmi les 475 patients atteints d'un AG/AJGO opérable et traités par IMFINZI en association avec la chimiothérapie FLOT comme traitement néoadjuvant et adjuvant, suivi d'un traitement adjuvant par IMFINZI en monothérapie, 184 patients (38,7 %) avaient 65 ans ou plus et 37 patients (7,8 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence cliniquement significative sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité n'a été signalée entre les patients de ≥ 65 ans et les patients plus jeunes.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

- Effets indésirables d'origine immunitaire (voir 7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire et 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Renseignements additionnels sur certains effets indésirables)
- Réactions liées à la perfusion (voir 7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire et 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Renseignements additionnels sur certains effets indésirables)

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des études cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique courante et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les études cliniques d'un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique

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

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

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

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

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

Le tableau 5 présente la liste des effets indésirables du médicament et leur fréquence, sans égard à l'évaluation de la causalité par les chercheurs, rapportés chez des patients atteints d'un carcinome urothélial (N = 191) et traités par IMFINZI à raison de 10 mg/kg toutes les 2 semaines.

Tableau 5 – Effets indésirables observés chez des patients atteints d'un carcinome urothélial et traités par IMFINZI à raison de 10 mg/kg toutes les 2 semaines (étude 1108)

Classification par système et organe/Terme privilégié ^a	IMFINZI (N = 191)			
	Tout grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Troubles cardiaques				
Myocardite	Non rapporté ^c			
Troubles endocriniens				
Hypothyroïdie ^d	13 (6,8)	4 (2,1)	9 (4,7)	0
Hyperthyroïdie ^d	9 (4,7)	7 (3,7)	2 (1,0)	0
Insuffisance surrénalienne	1 (0,5)	1 (0,5)	0	0
Hypophysite/hypopituitarisme	Non rapporté ^c			
Diabète insipide	Non rapporté ^c			
Diabète de type 1	Non rapporté ^c			
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	32 (16,8)	22 (11,5)	9 (4,7)	1 (0,5)
Colite ^d	2 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0
Troubles hépatobiliaires				
Hépatite ^{b,d}	3 (1,6)	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase ^d	16 (8,4)	8 (4,2)	3 (1,6)	5 (2,6)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase ^d	16 (8,4)	10 (5,2)	3 (1,6)	3 (1,6)
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions				
Réaction liée à la perfusion	2 (1,0)	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Myosite	1 (0,5)	0	1 (0,5)	0
Troubles rénaux et urinaires				
Hausse de la créatininémie	21 (11,0)	14 (7,3)	6 (3,1)	1 (0,5)
Néphrite ^d	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Pneumonite ^b	2 (1,0)	1 (0,5)	0	0
Pneumopathie interstitielle	Non rapporté ^c			
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^d	27 (14,1)	20 (10,5)	6 (3,1)	1 (0,5)
Prurit ^d	12 (6,3)	9 (4,7)	3 (1,6)	0
Dermatite	1 (0,5)	0	1 (0,5)	0

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

^b Incluant une issue mortelle.

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

^d Comprendait les termes privilégiés additionnels suivants : la hausse du taux d'aspartate aminotransférase ou la hausse du taux d'alanine aminotransférase comprenait la hausse des transaminases et la hausse des enzymes hépatiques; la colite comprenait l'entérocolite, la rectite et l'entérite; l'hépatite comprenait l'hépatite auto-immune, l'hépatite toxique, la lésion hépatocellulaire,

l'hépatite aiguë et l'hépatotoxicité; l'hypothyroïdie comprenait l'hypothyroïdie auto-immune; l'hyperthyroïdie comprenait la thyroïdite auto-immune, la thyroïdite, la thyroïdite subaiguë, la maladie de Basedow; les éruptions cutanées comprenaient l'éruption érythémateuse, l'éruption généralisée, l'éruption maculeuse, l'éruption maculopapuleuse, l'éruption papuleuse, l'éruption prurigineuse, l'éruption pustuleuse, l'érythème et l'eczéma; le prurit comprenait le prurit généralisé; la néphrite comprenait la néphrite auto-immune, la glomérulonéphrite et la néphrite tubulo-interstitielle.

Le tableau 6 présente la fréquence des manifestations indésirables très courantes (survenues chez au moins 10 % des patients), sans égard à l'évaluation de la causalité par les chercheurs, rapportées par les patients atteints d'un carcinome urothélial (N = 191) traités par IMFINZI à raison de 10 mg/kg toutes les 2 semaines.

Tableau 6 – Manifestations indésirables observées chez ≥ 10 % des patients atteints d'un carcinome urothélial et traités par IMFINZI à raison de 10 mg/kg toutes les 2 semaines (étude 1108)

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

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

Cancer de la vessie avec envahissement musculaire (CVEM) opérable

L'innocuité d'IMFINZI en association avec la gemcitabine et le cisplatine comme traitement néoadjuvant suivi d'IMFINZI en monothérapie comme traitement adjuvant a été évaluée chez des patients atteints d'un cancer de la vessie avec envahissement musculaire (CVEM) dans le cadre de l'étude NIAGARA, une étude internationale multicentrique à répartition aléatoire menée en mode ouvert (voir 14 Études cliniques). Les patients ont reçu IMFINZI à 1500 mg en association avec la gemcitabine et le cisplatine toutes les 3 semaines pendant 4 cycles avant une cystectomie radicale, puis IMFINZI à 1500 mg toutes les 4 semaines pendant un maximum de 8 cycles après celle-ci (n = 530), ou la gemcitabine et le cisplatine toutes les 3 semaines pendant 4 cycles avant la cystectomie radicale, sans traitement postchirurgical (n = 526). Les patients ont été traités jusqu'à la progression de la maladie empêchant l'intervention chirurgicale définitive, la récurrence, l'apparition d'effets toxiques inacceptables, ou pendant un maximum de 12 cycles (4 cycles de traitement néoadjuvant plus 8 cycles de traitement adjuvant).

Pour l'ensemble de la période de traitement, la durée totale médiane de l'exposition à IMFINZI a été de 44,0 semaines (plage : 1 à 84).

Les manifestations indésirables les plus souvent rapportées (tous grades confondus; survenues chez ≥ 10 % des patients) dans le groupe recevant IMFINZI + une chimiothérapie par rapport au groupe recevant une chimiothérapie ont été les suivantes : nausées, anémie, constipation, fatigue, infection des voies urinaires, diminution de l'appétit, neutropénie, pyrexie, diarrhée, vomissements, hausse de la créatininémie, asthénie, baisse du nombre de neutrophiles, prurit, éruption cutanée, douleur abdominale, hypertension, hypothyroïdie, céphalées, thrombocytopénie, hypomagnésémie et arthralgie.

Des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 ont été signalées chez 66,6 % des patients du groupe sous IMFINZI + gemcitabine et cisplatine comparativement à 63,9 % des patients du groupe témoin sous gemcitabine et cisplatine. Des manifestations indésirables entraînant le report ou l'interruption de l'administration du traitement à l'étude ont été signalées chez 49,8 % des patients du groupe sous IMFINZI + gemcitabine et cisplatine et 40,3 % des patients du groupe témoin sous gemcitabine et cisplatine. Dans le groupe sous IMFINZI + gemcitabine et cisplatine, la proportion de patients ayant présenté des manifestations indésirables entraînant l'interruption/le report de l'administration du durvalumab a été de 36,2 %.

Des manifestations indésirables graves sont survenues chez 61,5 % des patients sous IMFINZI + gemcitabine et cisplatine comparativement à 54,6 % des patients du groupe témoin sous gemcitabine et cisplatine. Des manifestations indésirables emboliques graves ont été signalées à une fréquence au moins 3 % plus élevée dans le groupe IMFINZI + gemcitabine et cisplatine (4,7 %) que dans le groupe témoin sous gemcitabine et cisplatine (1 %) (voir 7 Mises en garde et précautions). Les autres manifestations indésirables graves signalées à une fréquence plus élevée dans le groupe IMFINZI + gemcitabine et cisplatine que dans le groupe témoin sous gemcitabine et cisplatine ont été le cancer de la prostate (6,6 % vs 5,1 %), l'urosepsis (3,8 % vs 1,9 %), l'hydronéphrose (2,8 % vs 1,5 %) et la pneumonie (2,3 % vs 1,0 %).

Les manifestations indésirables entraînant l'arrêt du traitement par IMFINZI qui ont été signalées chez ≥ 3 patients étaient l'anémie, la neutropénie, la pneumonite, la lésion rénale aiguë, la néphropathie chronique, la néphrite, l'asthénie et la hausse de la créatininémie. Des manifestations indésirables d'origine immunitaire ayant nécessité l'administration de corticostéroïdes par voie générale ont été rapportées chez 10,8 % des patients du groupe sous IMFINZI + gemcitabine et cisplatine et 1,3 % des patients du groupe témoin sous gemcitabine et cisplatine. Des manifestations indésirables d'origine immunitaire ayant conduit à l'arrêt du

traitement ont été signalées chez 4,3 % des patients du groupe sous IMFINZI + gemcitabine et cisplatine et 0 % des patients du groupe témoin sous gemcitabine et cisplatine.

Le tableau 7 présente la fréquence des effets indésirables des médicaments survenus chez au moins 1 % des patients atteints d'un CVEM traités par IMFINZI en association avec la gemcitabine et le cisplatine dans l'étude NIAGARA, les fréquences étant signalées sans égard à l'évaluation de la causalité par les chercheurs.

Tableau 7 – Effets indésirables des médicaments survenus chez ≥ 1 % des patients atteints d'un CVEM opérable traités par IMFINZI en association avec la gemcitabine et le cisplatine dans l'étude NIAGARA

Classification par système et organe/ Terme privilégié	IMFINZI + gemcitabine et cisplatine (N = 530)		Gemcitabine et cisplatine (N = 526)	
	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique				
Neutropénie	214 (40,4)	113 (21,3)	237 (45,1)	123 (23,4)
Anémie	205 (38,7)	73 (13,8)	213 (40,5)	79 (15,0)
Thrombocytopénie	91 (17,2)	25 (4,7)	91 (17,3)	31 (5,9)
Leucopénie	58 (10,9)	11 (2,1)	71 (13,5)	11 (2,1)
Neutropénie fébrile	11 (2,1)	10 (1,9)	11 (2,1)	11 (2,1)
Troubles endocriniens				
Hypothyroïdie ^e	67 (12,6)	2 (0,4)	12 (2,3)	0
Hyperthyroïdie ^f	33 (6,2)	0	12 (2,3)	0
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	284 (53,6)	8 (1,5)	255 (48,5)	5 (1,0)
Constipation	205 (38,7)	4 (0,8)	203 (38,6)	4 (0,8)
Diarrhée	109 (20,6)	8 (1,5)	74 (14,1)	2 (0,4)
Douleur abdominale ^c	107 (20,2)	5 (0,9)	71 (13,5)	5 (1,0)
Vomissements	102 (19,2)	5 (0,9)	97 (18,4)	1 (0,2)
Stomatite	34 (6,4)	0	30 (5,7)	0
Colite ^d	7 (1,3)	1 (0,2)	1 (0,2)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue ⁱ	273 (51,5)	12 (2,3)	257 (48,9)	16 (3,0)
Pyrexie	110 (20,8)	1 (0,2)	87 (16,5)	0
Œdème périphérique ^j	47 (8,9)	1 (0,2)	52 (9,9)	0
Troubles hépatobiliaires				
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase ou hausse du taux d'alanine aminotransférase ^b	55 (10,4)	10 (1,9)	48 (9,1)	6 (1,1)
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures ^k	28 (5,3)	0	27 (5,1)	1 (0,2)
Pneumonie ^l	22 (4,2)	8 (1,5)	13 (2,5)	6 (1,1)

Classification par système et organe/ Terme privilégié	IMFINZI + gemcitabine et cisplatine (N = 530)		Gemcitabine et cisplatine (N = 526)	
	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Infections dentaires et des tissus mous de la cavité buccale ^m	6 (1,1)	0	3 (0,6)	1 (0,2)
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions				
Réactions liées à la perfusion ⁿ	7 (1,3)	0	2 (0,4)	0
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Diminution de l'appétit	141 (26,6)	3 (0,6)	131 (24,9)	3 (0,6)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Myalgie	32 (6,0)	0	13 (2,5)	0
Troubles du système nerveux				
Neuropathie périphérique	66 (12,5)	1 (0,2)	59 (11,2)	0
Troubles rénaux et urinaires				
Hausse de la créatininémie	98 (18,5)	12 (2,3)	77 (14,6)	4 (0,8)
Dysurie	28 (5,3)	0	19 (3,6)	0
Néphrite ^g	6 (1,1)	2 (0,4)	2 (0,4)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux/toux productive	43 (8,1)	0	30 (5,7)	0
Pneumonite ^a	9 (1,7)	0	3 (0,6)	0
Dysphonie	8 (1,5)	0	8 (1,5)	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^h	111 (20,9)	5 (0,9)	51 (9,7)	3 (0,6)
Prurit	80 (15,1)	0	38 (7,2)	0
Alopécie	49 (9,2)	2 (0,4)	57 (10,8)	0

^a Comprend : maladies pulmonaires d'origine immunitaire et pneumonite.

^b Comprend : hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux d'aspartate aminotransférase et hausse du taux d'enzymes hépatiques.

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

^d Comprend : colite, entérocolite et entérocolite d'origine immunitaire.

^e Comprend : hausse du taux sanguin de thyroestimuline et hypothyroïdie.

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

^g Comprend : néphrite et néphrite d'origine immunitaire.

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

ⁱ Comprend : asthénie et fatigue.

^j Comprend : œdème périphérique et enflure périphérique.

^k Comprend : laryngite, rhinopharyngite, pharyngite, rhinite, sinusite, amygdalite et infection des voies respiratoires supérieures.

^l Comprend : pneumonie, pneumonie bactérienne et pneumonie à *Klebsiella*.

^m Comprend : gingivite, pulpite dentaire, abcès dentaire et infection dentaire.

ⁿ Comprend : réactions liées à la perfusion et urticaire.

Cancer du poumon non à petites cellules opérable

L'innocuité d'IMFINZI administré en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine comme traitement néoadjuvant, puis en monothérapie après l'intervention chirurgicale, a été évaluée dans le cadre de l'étude internationale multicentrique AEGEAN, une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo menée chez 799 patients atteints d'un CPNPC opérable (stade II à IIIB [T3-T4 N2] selon l'AJCC, 8^e édition) sans mutation connue du gène *EGFR* ni de réarrangement du gène *ALK* (voir 14 Études cliniques).

La durée médiane réelle de l'exposition au durvalumab en association avec une chimiothérapie pour l'ensemble de la période de traitement (n = 401) a été de 40,1 semaines (plage : 2,0 à 64,4 semaines).

Les manifestations indésirables survenues en cours de traitement les plus souvent signalées (tous grades confondus; survenues chez ≥ 10 % des patients) dans le groupe IMFINZI + chimiothérapie par rapport au groupe placebo + chimiothérapie ont été l'anémie (34,9 % vs 32,2 %), la constipation (25,9 % vs 22,6 %), les nausées (25,7 % vs 29,9 %), la diminution de l'appétit (18,5 % vs 18,3 %), l'alopecie (17,2 % vs 16,1 %), la neutropénie (17,0 % vs 18,1 %), la baisse du nombre de neutrophiles (16,5 % vs 14,8 %), l'éruption cutanée (15,7 % vs 8,3 %), la fatigue (14,0 % vs 11,8 %), la COVID-19 (13,5 % vs 11,3 %), la diarrhée (13,2 % vs 12,8 %), le prurit (12,7 % vs 6,5 %), l'asthénie (12,5 % vs 14,6 %), l'hypothyroïdie (11,7 % vs 3,0 %), la douleur liée à l'intervention (11,5 % vs 12,3 %), les vomissements (11,2 % vs 11,1 %), l'arthralgie (11,0 % vs 12,8 %), l'insomnie (10,7 % vs 12,1 %), et la toux (9,0 % vs 11,6 %). Des manifestations de grade 3 ou plus ont été rapportées chez 49,4 % des patients du groupe traité par IMFINZI + chimiothérapie et 47,0 % des patients du groupe sous placebo + chimiothérapie. Les manifestations indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportées dans le groupe IMFINZI + chimiothérapie comparativement au groupe placebo + chimiothérapie (chez ≥ 5 % des patients dans l'un ou l'autre des groupes) étaient la baisse du nombre de neutrophiles (10,5 % vs 11,3 %), la neutropénie (9,0 % vs 9,8 %) et l'anémie (6,5 % vs 6,5 %).

Au cours de la période globale de traitement, des manifestations indésirables graves ont été signalées chez 39,2 % des patients du groupe traité par IMFINZI en association avec une chimiothérapie et 31,7 % des patients du groupe recevant un placebo en association avec une chimiothérapie. Les manifestations indésirables graves les plus fréquentes survenues chez ≥ 1 % des patients de l'un ou l'autre des groupes de traitement (IMFINZI + chimiothérapie vs placebo + chimiothérapie) ont été la pneumonie (5,7 % vs 4,5 %), l'anémie (1,7 % vs 1,3 %), la COVID-19 (1,7 % vs 1,3 %), la pneumonite (1,7 % vs 0,3 %), la myélosuppression (1,5 % vs 0,5 %), les vomissements (1,2 % vs 0,5 %), les lésions hépatiques d'origine médicamenteuse (1,2 % vs 0,3 %), le pneumothorax (1,0 % vs 2,3 %), l'embolie pulmonaire (0,7 % vs 1,0 %) et l'insuffisance cardiaque (0 vs 1,0 %). Des manifestations indésirables ayant entraîné le décès sont survenues chez 23 patients (5,7 %) sous IMFINZI + chimiothérapie et 15 patients (3,8 %) sous placebo + chimiothérapie. Le chercheur a estimé que les manifestations indésirables ayant eu une issue fatale chez 7 patients (1,7 %) du groupe IMFINZI + chimiothérapie et 2 patients (0,5 %) du groupe placebo + chimiothérapie étaient possiblement liées à l'un des traitements de l'étude. Dans le groupe IMFINZI + chimiothérapie, les manifestations indésirables ayant eu une issue fatale (possiblement liées à l'un des traitements de l'étude) ont été les suivantes : 2 cas de pneumopathie interstitielle et 1 cas chacun de myocardite, d'hémoptysie, de pneumopathie d'origine immunitaire, de diminution de l'appétit et de pneumonite.

Au cours de la période globale de traitement, des manifestations indésirables entraînant le report ou l'interruption de l'administration du traitement à l'étude ont été signalées chez 42,9 % des patients traités par IMFINZI en association avec une chimiothérapie comparativement à 32,9 % des patients recevant un placebo en association avec une chimiothérapie. La proportion de patients qui ont présenté des manifestations indésirables ayant entraîné l'interruption du traitement à l'étude ou la réduction de la dose a été de 48,4 % dans le groupe traité par l'association IMFINZI + chimiothérapie et de 37,2 % dans le groupe recevant l'association placebo + chimiothérapie. Des manifestations indésirables menant à l'arrêt de l'un des traitements à l'étude ont été signalées chez 19,5 % des patients sous IMFINZI + chimiothérapie et 9,8 % des patients sous placebo + chimiothérapie.

Au cours de la période globale de traitement, des manifestations indésirables d'origine immunitaire ont été rapportées chez 25,4 % des patients du groupe traité par IMFINZI en association avec une chimiothérapie (manifestations de grade 3 ou 4 : 4,5 %) et 10,3 % des patients du groupe recevant un placebo en association avec une chimiothérapie (manifestations de grade 3 ou 4 : 2,5 %). Des effets indésirables d'origine immunitaire nécessitant l'administration de corticostéroïdes par voie générale ont été signalés chez 15,5 % des patients du groupe IMFINZI + chimiothérapie et 6,3 % des patients du groupe placebo + chimiothérapie. Des manifestations indésirables d'origine immunitaire menant à l'arrêt du traitement à l'étude ont été signalées chez 4,7 % des patients sous IMFINZI + chimiothérapie et 1,0 % des patients sous placebo + chimiothérapie.

Phase de traitement néoadjuvant

Au total, 401 patients du groupe sous IMFINZI + chimiothérapie et 398 patients du groupe sous placebo + chimiothérapie ont reçu au moins 1 dose du traitement néoadjuvant. La durée médiane de l'exposition à IMFINZI à 1500 mg toutes les 3 semaines pendant la phase néoadjuvante a été de 12 semaines (plage : 0 à 13,3 semaines).

Des manifestations indésirables graves ont été rapportées chez 20,7 % des patients du groupe traité par IMFINZI en association avec une chimiothérapie comparativement à 16,6 % des patients du groupe recevant un placebo en association avec une chimiothérapie. Les manifestations indésirables graves les plus fréquentes survenues chez ≥ 1 % des patients de l'un ou l'autre des groupes de traitement (IMFINZI + chimiothérapie vs placebo + chimiothérapie) ont été la pneumonie (2,5 % vs 2,0 %), l'anémie (1,5 % vs 1,3 %), la myélosuppression (1,5 % vs 0,5 %) et les vomissements (1,2 % vs 0,5 %).

Des manifestations indésirables menant à l'arrêt de l'un des traitements à l'étude ont été signalées chez 13,5 % des patients sous IMFINZI + chimiothérapie et 7,5 % des patients sous placebo + chimiothérapie. La manifestation indésirable ayant le plus fréquemment entraîné l'arrêt de l'un des traitements à l'étude chez ≥ 1 % des patients de l'un ou l'autre des groupes de traitement (IMFINZI + chimiothérapie vs placebo + chimiothérapie) a été l'anémie (1,5 % vs 0 %).

Des manifestations indésirables d'origine immunitaire ont été rapportées chez 8,2 % des patients du groupe IMFINZI + chimiothérapie (manifestations de grade 3 ou 4 : 1,5 %) et 4,8 % des patients du groupe placebo + chimiothérapie (manifestations de grade 3 ou 4 : 1,3 %). Des effets indésirables d'origine immunitaire nécessitant l'administration de corticostéroïdes par voie générale ont été signalés chez 6,2 % des patients du groupe IMFINZI + chimiothérapie et 3,8 % des patients du groupe placebo + chimiothérapie. Des manifestations indésirables d'origine immunitaire menant à l'arrêt du traitement à l'étude ont été signalées chez 2,0 % des patients sous IMFINZI + chimiothérapie et 0,3 % des patients sous placebo + chimiothérapie.

Sur les 401 patients du groupe IMFINZI + chimiothérapie et les 398 patients du groupe placebo + chimiothérapie qui ont reçu un traitement néoadjuvant, 1,7 % (n = 7) vs 1,0 % (n = 4) ont présenté des manifestations indésirables les empêchant de subir l'intervention chirurgicale, et 3,7 % (n = 15) vs 4 % (n = 16) ont présenté des manifestations indésirables entraînant le report de l'intervention chirurgicale (plus de 40 jours après la dernière dose du traitement à l'étude pendant la période néoadjuvante).

Parmi les 325 patients du groupe IMFINZI + chimiothérapie et les 326 patients du groupe placebo + chimiothérapie ayant subi une intervention chirurgicale, 0,6 % (n = 2) vs 0,3 % (n = 1) ont présenté des manifestations indésirables entraînant un report du traitement adjuvant, tandis que 6,5 % (n = 21) vs 5,8 % (n = 19) ont présenté des manifestations indésirables les empêchant de recevoir le traitement adjuvant.

Phase de traitement adjuvant

Au total, 266 patients du groupe sous IMFINZI et 254 patients du groupe sous placebo ont reçu au moins 1 dose du traitement adjuvant. La durée médiane de l'exposition à IMFINZI à 1500 mg toutes les 4 semaines pendant la phase adjuvante a été de 48 semaines (plage : 4 à 52,3 semaines).

Des manifestations indésirables graves ont été rapportées chez 15,4 % des patients du groupe IMFINZI et 10,2 % des patients du groupe placebo. Les manifestations indésirables graves les plus fréquentes survenues chez ≥ 1 % des patients de l'un ou l'autre des groupes de traitement (IMFINZI vs placebo) ont été la pneumonie (1,5 % vs 1,2 %), la COVID-19 (1,1 % vs 0,4 %) et la pneumonite (1,1 % vs 0 %).

Des manifestations indésirables menant à l'arrêt de l'un des traitements à l'étude ont été signalées chez 9,8 % des patients du groupe IMFINZI et 3,9 % des patients du groupe placebo. La manifestation indésirable ayant le plus fréquemment entraîné l'arrêt de l'un des traitements à l'étude chez ≥ 1 % des patients de l'un ou l'autre des groupes de traitement (IMFINZI vs placebo) a été la pneumonite (1,9 % vs 0,4 %).

Des manifestations indésirables d'origine immunitaire ont été signalées chez 22,9 % des patients du groupe IMFINZI (manifestations de grade 3 ou 4 : 2,3 %) et 8,3 % des patients du groupe placebo (manifestations de grade 3 ou 4 : 1,6 %). Des effets indésirables d'origine immunitaire nécessitant l'administration de corticostéroïdes par voie générale ont été signalés chez 11,3 % des patients du groupe IMFINZI et 3,9 % des patients du groupe placebo. Des manifestations indésirables d'origine immunitaire menant à l'arrêt du traitement à l'étude ont été signalées chez 4,5 % des patients sous IMFINZI et 1,2 % des patients sous placebo.

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

Tableau 8 – Effets indésirables des médicaments (fréquence ≥ 1 %) chez les patients atteints d'un CPNPC traités par IMFINZI en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine

Classification par système et organe/ Terme privilégié	IMFINZI + chimiothérapie (n = 401)		Placebo + chimiothérapie (n = 398)	
	Tout grade n (%)	Grades 3 et 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grades 3 et 4 n (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique				
Anémie	140 (34,9)	26 (6,5)	128 (32,2)	26 (6,5)
Neutropénie ^a	128 (31,9)	76 (19,0)	127 (31,9)	82 (20,6)
Leucopénie ^b	60 (15,0)	14 (3,5)	61 (15,3)	22 (5,5)
Thrombocytopénie ^c	55 (13,7)	14 (3,5)	60 (15,1)	22 (5,5)
Neutropénie fébrile	4 (1,0)	3 (0,7)	6 (1,5)	5 (1,3)
Troubles endocriniens				
Hypothyroïdie ^d	50 (12,5)	0	16 (4,0)	0
Hyperthyroïdie ^e	19 (4,7)	0	11 (2,8)	0
Insuffisance surrénalienne ^f	4 (1,0)	0	0	0
Troubles gastro-intestinaux				
Constipation	104 (25,9)	1 (0,2)	90 (22,6)	0
Nausées	103 (25,7)	1 (0,2)	119 (29,9)	3 (0,8)
Diarrhée ^g	58 (14,5)	4 (1,0)	55 (13,8)	5 (1,3)
Vomissements	45 (11,2)	4 (1,0)	44 (11,1)	5 (1,3)
Stomatite ^h	25 (6,2)	1 (0,2)	25 (6,3)	1 (0,3)
Douleurs abdominales ⁱ	18 (4,5)	0	31 (7,8)	1 (0,3)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue ^j	103 (25,7)	0	101 (25,4)	6 (1,5)
Pyrexie	26 (6,5)	1 (0,2)	36 (9,0)	1 (0,3)
Œdème périphérique ^k	15 (3,7)	0	14 (3,5)	0
Troubles hépatobiliaires				
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase ou hausse du taux d'alanine aminotransférase ^l	47 (11,7)	5 (1,2)	33 (8,3)	4 (1,0)
Hépatite ^m	6 (1,5)	3 (0,7)	1 (0,3)	1 (0,3)
Infections et infestations				
COVID-19 ⁿ	58 (14,5)	1 (0,2)	48 (12,1)	3 (0,8)
Pneumonie ^o	47 (11,7)	15 (3,7)	43 (10,8)	13 (3,3)
Infection des voies respiratoires supérieures ^p	25 (6,2)	0	28 (7,0)	1 (0,3)
Grippe	5 (1,2)	1 (0,2)	5 (1,3)	0
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions				
Réaction liée à la perfusion ^q	8 (2,0)	0	5 (1,3)	0
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Diminution de l'appétit	74 (18,5)	1 (0,2)	73 (18,3)	1 (0,3)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Douleur musculosquelettique ^r	109 (27,2)	5 (1,2)	121 (30,4)	3 (0,8)

Classification par système et organe/ Terme privilégié	IMFINZI + chimiothérapie (n = 401)		Placebo + chimiothérapie (n = 398)	
	Tout grade n (%)	Grades 3 et 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grades 3 et 4 n (%)
Troubles du système nerveux				
Neuropathie périphérique ^s	67 (16,7)	2 (0,5)	91 (22,9)	3 (0,8)
Troubles psychiatriques				
Insomnie	43 (10,7)	0	48 (12,1)	0
Troubles rénaux et urinaires				
Hausse de la créatininémie	14 (3,5)	0	16 (4,0)	2 (0,5)
Dysurie	7 (1,7)	0	3 (0,8)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux/toux productive	47 (11,7)	1 (0,2)	53 (13,3)	0
Pneumonite ^t	21 (5,2)	5 (1,2)	6 (1,5)	1 (0,3)
Dysphonie	13 (3,2)	1 (0,2)	4 (1,0)	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^u	97 (24,2)	2 (0,5)	59 (14,8)	1 (0,3)
Alopécie	69 (17,2)	0	64 (16,1)	1 (0,3)
Prurit	51 (12,7)	1 (0,2)	26 (6,5)	0

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

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

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

^d Comprend : hausse du taux sanguin de thyroïdostimuline et hypothyroïdie.

^e Comprend : maladie de Graves (aussi appelée maladie de Basedow), baisse du taux sanguin de thyroïdostimuline, hyperthyroïdie et hyperthyroïdie d'origine immunitaire.

^f Comprend : insuffisance surrénalienne

^g Comprend : colite, diarrhée, entérite et proctite.

^h Comprend : inflammation des muqueuses et stomatite.

ⁱ Comprend : douleurs abdominales, douleurs abdominales basses, douleurs abdominales hautes et douleurs au flanc.

^j Comprend : fatigue et asthénie.

^k Comprend : œdème périphérique et enflure périphérique.

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

^m Comprend : hépatite auto-immune, cytolysé hépatique, hépatite et hépatite d'origine immunitaire.

ⁿ Comprend : COVID-19 et pneumonie liée à la COVID-19. Cinq manifestations de grade 5 dans le groupe IMFINZI et une manifestation de grade 5 dans le groupe placebo.

^o Comprend : infection des voies respiratoires inférieures, abcès pulmonaire, pneumonie associée à une tumeur pulmonaire, pneumonie, pneumonie par aspiration, pneumonie bactérienne, pneumonie à *Chlamydia*, pneumonie cryptococcique, pneumonie fongique, pneumonie à *Pseudomonas*, pneumonie streptococcique, pneumonie virale et pneumonie post-opératoire. Cinq manifestations de grade 5 dans le groupe IMFINZI et quatre manifestations de grade 5 dans le groupe placebo.

^p Comprend : rhinopharyngite, pharyngite, rhinite, sinusite et infection des voies respiratoires supérieures.

^q Comprend : réaction liée à la perfusion et urticaire apparaissant le jour de l'administration ou le lendemain.

^r Comprend : arthralgie, arthrite, dorsalgie, douleur osseuse, douleur thoracique, douleur thoracique musculosquelettique, douleur musculosquelettique, malaise musculosquelettique, raideur musculosquelettique, myalgie, douleur au cou, douleur thoracique non cardiaque, douleur dans les extrémités et douleur à la colonne vertébrale.

^s Comprend : dysesthésie, hypoesthésie, névralgie, neuropathie périphérique, paresthésie, neuropathie périphérique sensorielle et polyneuropathie.

- ^t Comprend : pneumopathie d'origine immunitaire et pneumonite.
- ^u Comprend : dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite médicamenteuse, eczéma, eczéma astéatotique, érythème, érythrodysesthésie palmo-plantaire (ou syndrome mains-pieds), pemphigoïde, éruption cutanée, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculeuse, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée pustuleuse, exfoliation cutanée et dermatite urticarienne.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Le tableau 9 présente la fréquence des manifestations indésirables survenues au cours du traitement qui ont été rapportées chez au moins 5 % des patients de l'étude PACIFIC sans égard au lien de causalité évalué par le chercheur.

Tableau 9 – Manifestations indésirables survenues au cours du traitement chez des patients atteints d'un CPNPC de stade III localement avancé et inopérable et recevant IMFINZI à raison de 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou un placebo dans le cadre de l'étude PACIFIC

Classification par système et organe/ Terme privilégié	IMFINZI (N = 475)			Placebo (N = 234)		
	Tout grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique						
Anémie	36 (7,6)	14 (2,9)	0	25 (10,7)	8 (3,4)	0
Troubles endocriniens						
Hyperthyroïdie ^{a*}	39 (8,2)	0	0	5 (2,1)	0	0
Hypothyroïdie ^{b*}	55 (11,6)	1 (0,2)	0	4 (1,7)	0	0
Troubles gastro-intestinaux						
Douleur abdominale ^{c*}	48 (10,1)	2 (0,4)	0	14 (6,0)	1 (0,4)	0
Constipation	56 (11,8)	1 (0,2)	0	20 (8,5)	0	0
Diarrhée [*]	87 (18,3)	3 (0,6)	0	44 (18,8)	3 (1,3)	0
Nausées	66 (13,9)	0	0	31 (13,2)	0	0
Vomissements	37 (7,8)	1 (0,2)	0	19 (8,1)	0	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Asthénie	51 (10,7)	3 (0,6)	0	31 (13,2)	1 (0,4)	0
Œdème périphérique [*]	37 (7,8)	0	0	9 (3,8)	0	0
Fatigue	113 (23,8)	1 (0,2)	0	48 (20,5)	3 (1,3)	0
Douleur thoracique non cardiaque	35 (7,4)	1 (0,2)	0	22 (9,4)	1 (0,4)	0
Pyrexie [*]	70 (14,7)	1 (0,2)	0	21 (9,0)	0	0

Classification par système et organe/ Terme privilégié	IMFINZI (N = 475)			Placebo (N = 234)		
	Tout grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Troubles hépatobiliaires						
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase ou hausse du taux d'alanine aminotransférase ^{d*}	29 (6,1)	9 (1,9)	0	4 (1,7)	0	0
Infections et infestations						
Bronchite	33 (6,9)	1 (0,2)	0	19 (8,1)	1 (0,4)	0
Rhinopharyngite	41 (8,6)	0	0	14 (6,0)	0	0
Pneumonie ^{e*}	81 (17,1)	30 (6,3)	1 (0,2)	27 (11,5)	13 (5,6)	0
Infection des voies respiratoires supérieures ^{f*}	124 (26,1)	2 (0,4)	0	45 (19,2)	0	0
Infection des voies urinaires	28 (5,9)	0	0	13 (5,6)	0	0
Troubles métaboliques et nutritionnels						
Diminution de l'appétit	68 (14,3)	1 (0,2)	0	30 (12,8)	1 (0,4)	1 (0,4)
Hypokaliémie	24 (5,1)	5 (1,1)	0	12 (5,1)	5 (2,1)	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif						
Arthralgie	59 (12,4)	0	0	26 (11,1)	0	0
Dorsalgie	50 (10,5)	1 (0,2)	0	27 (11,5)	1 (0,4)	0
Douleur thoracique musculosquelettique	25 (5,3)	0	0	18 (7,7)	0	0
Douleur musculosquelettique	39 (8,2)	3 (0,6)	0	24 (10,3)	1 (0,4)	0
Myalgie [*]	38 (8,0)	1 (0,2)	0	10 (4,3)	0	0
Douleur aux extrémités	32 (6,7)	0	0	12 (5,1)	1 (0,4)	0
Troubles du système nerveux						
Étourdissements	33 (6,9)	1 (0,2)	0	21 (9,0)	0	0
Céphalées	52 (10,9)	1 (0,2)	0	21 (9,0)	2 (0,9)	0
Paresthésie	20 (4,2)	0	0	12 (5,1)	0	0
Troubles psychiatriques						
Insomnie	45 (9,5)	0	0	16 (6,8)	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Toux/toux productive [*]	191 (40,2)	3 (0,6)	0	71 (30,3)	1 (0,4)	0
Dyspnée	106 (22,3)	7 (1,5)	0	56 (23,9)	6 (2,6)	0
Pneumonite ^{g*} /pneumonie radique	161 (33,9)	16 (3,4)	0	58 (24,8)	7 (3,0)	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané						
Sécheresse de la peau	37 (7,8)	0	0	12 (5,1)	0	0
Prurit ^{h*}	59 (12,4)	0	0	13 (5,6)	0	0
Éruption cutanée ^{i*}	103 (21,7)	3 (0,6)	0	28 (12,0)	0	0
Troubles vasculaires						
Hypertension	27 (5,7)	9 (1,9)	1 (0,2)	8 (3,4)	2 (0,9)	0

MedDRA v 19.1

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

Cancer du poumon non à petites cellules métastatique

L'innocuité d'IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de sels de platine chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique a été évaluée dans le cadre de l'étude POSEIDON, une étude multicentrique à répartition aléatoire menée en mode ouvert et contrôlée par un agent actif (voir 14 Études cliniques).

Dans le groupe recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie, la durée médiane de l'exposition a été de 29,8 semaines pour IMFINZI (plage : 1,1 à 189,6 semaines), de 20,0 semaines pour le trémélimumab (plage : 1,1 à 38,3 semaines), de 12,1 semaines pour la chimiothérapie durant la phase d'association (plage : 1,1 à 50,9 semaines), et de 32,0 semaines pour la chimiothérapie durant la phase d'entretien (plage : 2,9 à 177,3 semaines).

Les manifestations indésirables les plus souvent rapportées (tous grades confondus; survenues chez ≥ 10 % des patients) dans le groupe recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie ont été l'anémie, les nausées, la neutropénie, la diminution de l'appétit, la fatigue, la diarrhée, l'éruption cutanée, la constipation, la thrombocytopénie, les vomissements, l'asthénie, la pyrexie, la pneumonie, la hausse du taux d'alanine aminotransférase, la hausse du taux d'aspartate aminotransférase, la leucopénie, l'arthralgie, la baisse du nombre de neutrophiles, l'hypothyroïdie, les céphalées, le prurit, la toux et l'alopécie.

Des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez 53,3 % des patients du groupe traité par IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie et 51,7 % des patients du groupe recevant une chimiothérapie seule. Les manifestations de grade 3 ou 4 les plus souvent rapportées (survenues chez ≥ 5 % des patients) dans le groupe sous IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie ont été l'anémie, la neutropénie, la baisse du nombre de neutrophiles, la pneumonie et la thrombocytopénie.

Des manifestations indésirables graves ont été rapportées chez 44,2 % des patients du groupe traité par IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie et 35,1 % des patients du groupe recevant une chimiothérapie seule. Les manifestations indésirables graves les plus fréquentes (survenues chez > 2 % des patients) dans le groupe sous IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie ont été la pneumonie, l'anémie, la diarrhée, la pyrexie, la thrombocytopénie et la neutropénie fébrile.

Des manifestations indésirables entraînant le report ou l'interruption de l'administration du traitement à l'étude ont été signalées chez 57,3 % des patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie et 42,9 % des patients recevant une chimiothérapie seule. Les manifestations indésirables les plus fréquentes entraînant le report ou l'interruption de l'administration du traitement (survenues chez ≥ 3 % des patients) ont été la pneumonie, l'anémie, la leucopénie, la neutropénie, la thrombocytopénie, la diarrhée, la hausse du taux d'alanine aminotransférase, la hausse du taux d'amylase, la hausse du taux de lipase, la diminution du nombre de neutrophiles et la diminution du nombre de globules blancs. Des manifestations indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement à l'étude ont été rapportées chez 22,1 % des patients du groupe traité par IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie et 15,3 % des patients du groupe recevant une chimiothérapie seule. Les manifestations indésirables les plus fréquentes (survenues chez ≥ 1 % des patients) ayant entraîné l'arrêt du traitement par IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie ont été la pneumonie, l'anémie, l'atteinte rénale aiguë et la hausse de la créatininémie. Les manifestations indésirables les plus fréquentes (survenues chez ≥ 1 % des patients) ayant entraîné l'arrêt du traitement par une chimiothérapie seule ont été la pneumonie, l'anémie et l'embolie pulmonaire. Le traitement par IMFINZI ou par le trémélimumab a été arrêté en raison de manifestations indésirables chez 17,3 % des patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie, et la pneumonie (2,1 %) a été la manifestation indésirable la plus fréquente.

Des manifestations indésirables d'issue fatale sont survenues chez 12,4 % des patients du groupe sous IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie et 9,0 % des patients du groupe sous chimiothérapie.

Des manifestations indésirables d'origine immunitaire ont été rapportées chez 33,6 % des patients du groupe sous IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie (manifestations de grade 3 ou 4 : 10,0 %) et 5,1 % des patients du groupe sous chimiothérapie (manifestations de grade 3 ou 4 : 1,5 %). Dans le groupe sous IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie, les effets indésirables d'origine immunitaire ayant nécessité l'administration de corticostéroïdes à action générale ou d'une endocrinothérapie ont été signalés dans 26,4 % et 11,8 % des cas, respectivement. Des manifestations indésirables d'origine immunitaire ayant entraîné l'arrêt du traitement à l'étude ont été rapportées chez 5,8 % des patients du groupe traité par IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie et 0,6 % des patients du groupe recevant une chimiothérapie seule.

Le tableau 10 présente la liste des effets indésirables des médicaments signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude POSEIDON, sans égard au lien de causalité évalué par le chercheur.

Tableau 10 – Effets indésirables des médicaments (fréquence $\geq 1\%$) chez les patients atteints d'un CPNPC métastatique et recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de sels de platine comparativement à une chimiothérapie à base de sels de platine dans l'étude POSEIDON

Classification par système et organe/ Terme privilégié	IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de sels de platine (N = 330)		Chimiothérapie à base de sels de platine (N = 333)	
	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique				
Anémie ^a	164 (49,7)	68 (20,6)	163 (48,9)	75 (22,5)
Neutropénie ^{a,b}	136 (41,2)	79 (23,9)	134 (40,2)	66 (19,8)
Thrombocytopénie ^{a,c}	81 (24,5)	27 (8,2)	83 (24,9)	34 (10,2)
Leucopénie ^{a,d}	64 (19,4)	18 (5,5)	64 (19,2)	20 (6,0)
Neutropénie fébrile ^a	10 (3,0)	7 (2,1)	5 (1,5)	2 (0,6)
Pancytopénie ^a	6 (1,8)	2 (0,6)	3 (0,9)	2 (0,6)
Troubles endocriniens				
Hypothyroïdie ^e	44 (13,3)	0	7 (2,1)	0
Hyperthyroïdie ^f	22 (6,7)	0	3 (0,9)	0
Insuffisance surrénalienne	7 (2,1)	2 (0,6)	-	-
Hypopituitarisme/hypophysite	5 (1,5)	1 (0,3)	-	-
Thyroïdite ^g	4 (1,2)	0	1 (0,3)	0
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées ^a	137 (41,5)	6 (1,8)	122 (36,6)	7 (2,1)
Diarrhée	71 (21,5)	5 (1,5)	51 (15,3)	5 (1,5)
Constipation ^a	63 (19,1)	0	79 (23,7)	2 (0,6)
Vomissements ^a	60 (18,2)	4 (1,2)	45 (13,5)	5 (1,5)
Stomatite ^{a,h}	32 (9,7)	0	20 (6,0)	1 (0,3)
Hausse du taux d'amylase	28 (8,5)	12 (3,6)	16 (4,8)	6 (1,8)
Douleurs abdominales ⁱ	24 (7,3)	0	18 (5,4)	0
Hausse du taux de lipase	21 (6,4)	13 (3,9)	7 (2,1)	6 (1,8)
Colite ^j	18 (5,5)	7 (2,1)	1 (0,3)	1 (0,3)
Pancréatite ^k	7 (2,1)	1 (0,3)	2 (0,6)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue ^{a,l}	119 (36,1)	17 (5,2)	106 (31,8)	15 (4,5)
Pyrexie	53 (16,1)	0	23 (6,9)	0
Œdème périphérique ^m	28 (8,5)	0	30 (9,0)	0
Troubles hépatobiliaires				

Classification par système et organe/ Terme privilégié	IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de sels de platine (N = 330)		Chimiothérapie à base de sels de platine (N = 333)	
	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase ou du taux d'alanine aminotransférase ⁿ	58 (17,6)	7 (2,1)	51 (15,3)	8 (2,4)
Hépatite ^o	13 (3,9)	3 (0,9)	2 (0,6)	0
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures ^p	51 (15,5)	2 (0,6)	29 (8,7)	3 (0,9)
Pneumonie ^q	49 (14,8)	24 (7,3)	33 (9,9)	10 (3,0)
Grippe	11 (3,3)	0	4 (1,2)	0
Candidose buccale	8 (2,4)	1 (0,3)	6 (1,8)	0
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions				
Réaction liée à la perfusion ^r	13 (3,9)	1 (0,3)	5 (1,5)	0
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Diminution de l'appétit ^a	93 (28,2)	5 (1,5)	82 (24,6)	4 (1,2)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Myalgie	14 (4,2)	0	9 (2,7)	0
Troubles du système nerveux				
Neuropathie périphérique ^{a,s}	21 (6,4)	0	30 (9,0)	1 (0,3)
Troubles rénaux et urinaires				
Hausse de la créatininémie	21 (6,4)	1 (0,3)	12 (3,6)	0
Dysurie	5 (1,5)	0	7 (2,1)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux/toux productive	40 (12,1)	0	28 (8,4)	1 (0,3)
Pneumonite ^t	14 (4,2)	4 (1,2)	1 (0,3)	1 (0,3)
Dysphonie	8 (2,4)	0	3 (0,9)	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^u	85 (25,8)	5 (1,5)	29 (8,7)	2 (0,6)
Prurit	36 (10,9)	0	15 (4,5)	0
Alopécie ^a	33 (10,0)	0	20 (6,0)	0

- a Il s'agit uniquement d'un effet indésirable de la chimiothérapie survenu au cours de l'étude POSEIDON.
- b Comprend : neutropénie et baisse du nombre de neutrophiles.
- c Comprend : baisse du nombre de plaquettes et thrombocytopénie.
- d Comprend : leucopénie et baisse du nombre de globules blancs.
- e Comprend : hausse du taux sanguin de thyroïdostimuline et hypothyroïdie.
- f Comprend : baisse du taux sanguin de thyroïdostimuline et hyperthyroïdie.
- g Comprend : thyroïdite auto-immune et thyroïdite.
- h Comprend : inflammation des muqueuses et stomatite.
- i Comprend : douleurs abdominales, douleurs abdominales basses, douleurs abdominales hautes et douleurs au flanc.
- j Comprend : colite, entérite et entérocolite.
- k Comprend : pancréatite auto-immune et pancréatite.
- l Comprend : asthénie et fatigue.
- m Comprend : œdème périphérique et enflure périphérique.
- n Comprend : hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse du taux d'enzymes hépatiques et hausse du taux de transaminases.
- o Comprend : hépatite auto-immune, hépatite, hépatotoxicité et hépatite d'origine immunitaire.
- p Comprend : laryngite, rhinopharyngite, pharyngite, rhinite, sinusite, amygdalite, trachéobronchite et infection des voies respiratoires supérieures.
- q Comprend : pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie, pneumonie bactérienne, et pneumonie à *Klebsiella*.
- r Comprend : réaction liée à la perfusion et urticaire.
- s Comprend : neuropathie périphérique, paresthésie et neuropathie sensorielle périphérique.
- t Comprend : pneumonite d'origine immunitaire et pneumonite.
- u Comprend : eczéma, érythème, éruption cutanée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse et éruption pustuleuse.

Cancer du poumon à petites cellules de stade limité

L'innocuité d'IMFINZI chez des patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules de stade limité (CPPC-SL) dont la maladie n'avait pas progressé après une chimioradiothérapie concomitante à base de sels de platine dans les 42 jours précédant le début de l'administration du médicament à l'étude a été évaluée dans le cadre de l'étude ADRIATIC, une étude multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo (voir 14 Études cliniques). Les patients ont reçu IMFINZI à 1500 mg (n = 262) ou un placebo (n = 265) toutes les 4 semaines. Le traitement par IMFINZI s'est poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'effets toxiques inacceptables ou pendant un maximum de 24 mois.

La durée médiane de l'exposition à IMFINZI a été de 9,2 mois (plage : 0,92 à 24,9 mois).

Les manifestations indésirables les plus souvent signalées (tous grades confondus; survenues chez ≥ 10 % des patients) dans le groupe traité par IMFINZI ont été la pneumonite ou la pneumonite radique, la diminution de l'appétit, l'hypothyroïdie, la toux, le prurit, les nausées, les étourdissements, la fatigue, la diarrhée, la pneumonie, les éruptions cutanées, la constipation et l'hyperthyroïdie.

Des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 sont survenues chez 24,4 % des patients du groupe traité par IMFINZI et 24,2 % des patients du groupe placebo. La proportion de patients ayant présenté des manifestations indésirables entraînant le report ou l'interruption de l'administration du traitement a été plus élevée dans le groupe IMFINZI (34,7 %) que dans le groupe placebo (28,7 %). La proportion de patients ayant présenté des manifestations indésirables entraînant l'abandon du traitement à l'étude a été plus élevée dans le groupe IMFINZI (16,4 %) que dans le groupe placebo (10,6 %). Les manifestations indésirables les plus fréquemment signalées ayant entraîné l'abandon d'IMFINZI (chez ≥ 1 % des patients) ont été la pneumonite ou la pneumonite radique (8,8 %) et la pneumonie (1,5 %).

Des manifestations indésirables graves ont été rapportées chez 29,8 % des patients du groupe traité par IMFINZI et 24,2 % des patients du groupe placebo. Les manifestations indésirables graves les plus fréquentes (survenues chez ≥ 2 % des patients) dans le groupe sous IMFINZI ont été la pneumonite ou la pneumonite radique (11,8 %) et la pneumonie (5,3 %). Des manifestations indésirables d'issue fatale sont survenues chez 2,7 % des patients du groupe sous IMFINZI et 1,9 % des patients du groupe placebo. Les manifestations indésirables d'issue fatale chez les patients traités par IMFINZI comprenaient la pneumonie (1,5 %), l'insuffisance cardiaque, l'encéphalopathie et la pneumonite (0,4 % chacune).

Des manifestations indésirables d'origine immunitaire ont été rapportées chez 32,1 % des patients du groupe traité par IMFINZI et 10,2 % des patients du groupe placebo. Dans le groupe sous IMFINZI, 19,1 % des patients ont eu besoin de corticostéroïdes à action générale (13,7 % ont reçu ≥ 40 mg d'équivalents de prednisone) et 15,6 % ont eu besoin d'une endocrinothérapie. La proportion de patients ayant présenté des manifestations indésirables d'origine immunitaire entraînant l'abandon d'IMFINZI a été de 7,3 %.

Le tableau 11 présente la fréquence des effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients de l'étude ADRIATIC.

Tableau 11 – Effets indésirables survenus chez les patients atteints d'un CPPC-SL et recevant IMFINZI dans le cadre de l'étude ADRIATIC

Classification par système et organe/ Terme privilégié	IMFINZI (N = 262)		Placebo (N = 265)	
	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Troubles endocriniens				
Hypothyroïdie ^a	45 (17,2)	0	13 (4,9)	0
Hyperthyroïdie ^b	32 (12,2)	0	5 (1,9)	0
Insuffisance surrénalienne	3 (1,1)	1 (0,4)	0	0
Thyroïdite ^c	3 (1,1)	0	0	0
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	33 (12,6)	0	29 (10,9)	0
Diarrhée	29 (11,1)	5 (1,9)	22 (8,3)	0
Constipation	27 (10,3)	0	26 (9,8)	0
Douleur abdominale ^d	12 (4,6)	0	19 (7,2)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue ^e	56 (21,4)	1 (0,4)	53 (20,0)	6 (2,3)
Pyrexie	11 (4,2)	0	13 (4,9)	0
Œdème périphérique ^f	8 (3,1)	0	5 (1,9)	0
Troubles hépatobiliaires				
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase ou hausse du taux d'alanine aminotransférase ^g	17 (6,5)	3 (1,1)	14 (5,3)	0
Hépatite ^h	4 (1,5)	1 (0,4)	3 (1,1)	1 (0,4)
Infections et infestations				

Classification par système et organe/ Terme privilégié	IMFINZI (N = 262)		Placebo (N = 265)	
	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Pneumonie ⁱ	34 (13,0)	8 (3,1)	24 (9,1)	11 (4,2)
Infection des voies respiratoires supérieures ^j	19 (7,3)	1 (0,4)	21 (7,9)	1 (0,4)
Candidose buccale	4 (1,5)	0	2 (0,8)	0
Infections dentaires et des tissus mous de la cavité buccale ^k	3 (1,1)	0	4 (1,5)	0
Grippe	3 (1,1)	0	1 (0,4)	0
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions				
Réactions liées à la perfusion ^l	4 (1,5)	0	0	0
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Diminution de l'appétit	44 (16,8)	0	34 (12,8)	2 (0,8)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Myalgie	11 (4,2)	0	10 (3,8)	0
Troubles du système nerveux				
Étourdissements ^m	36 (13,7)	0	24 (9,1)	0
Troubles rénaux et urinaires				
Hausse de la créatininémie	10 (3,8)	0	5 (1,9)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Pneumonite ⁿ ou pneumonite radique	100 (38,2)	8 (3,1)	80 (30,2)	7 (2,6)
Toux/Toux productive	45 (17,2)	0	37 (14,0)	0
Dyspnée ^o	29 (11,1)	1 (0,4)	18 (6,8)	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^p	37 (14,1)	1 (0,4)	22 (8,3)	0
Prurit	34 (13,0)	0	19 (7,2)	0
Dermatite	5 (1,9)	0	6 (2,3)	0

^a Comprend : hausse du taux sanguin de thyroïdostimuline, hypothyroïdie et baisse du taux de thyroxine libre.

^b Comprend : baisse du taux sanguin de thyroïdostimuline, hyperthyroïdie, hausse du taux de thyroxine libre, hausse du taux de thyroxine, hausse du taux de triiodothyronine libre et hausse du taux de triiodothyronine.

^c Comprend : thyroïdite et thyroïdite subaiguë.

^d Comprend : douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes et douleurs au flanc.

^e Comprend : fatigue et asthénie.

^f Comprend : œdème périphérique et enflure périphérique.

^g Comprend : hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux d'aspartate aminotransférase et hausse des transaminases.

^h Comprend : hépatite et hépatite d'origine immunitaire.

ⁱ Comprend : pneumonie, pneumonie atypique, infection des voies respiratoires inférieures, pneumonie bactérienne, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, légionellose et pneumonie virale.

- j Comprend : rhinopharyngite, pharyngite, rhinite, sinusite et infection des voies respiratoires supérieures.
- k Comprend : gingivite, parodontite, pulpite dentaire, abcès dentaire et infection dentaire.
- l Comprend : réactions liées à la perfusion et urticaire.
- m Comprend : étourdissements, étourdissements orthostatiques, vertiges et vertiges otolithiques.
- n Comprend : maladie pulmonaire d'origine immunitaire, pneumonite, pneumopathie interstitielle, pneumonite radique et fibrose radique pulmonaire.
- o Comprend : dyspnée et dyspnée d'effort.
- p Comprend : eczéma, éruption cutanée, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse et éruption prurigineuse.

Cancer du poumon à petites cellules de stade étendu

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

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

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

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

Des manifestations indésirables graves sont survenues chez 30,9 % des patients traités par IMFINZI en association avec une chimiothérapie contre 36,1 % des patients traités par la chimiothérapie seule. Les manifestations indésirables graves les plus fréquemment rapportées chez au moins 1 % des patients dans le groupe sous IMFINZI + chimiothérapie étaient la neutropénie fébrile (4,5 %), la pneumonie (2,3 %), l'anémie (1,9 %), la pancytopenie (1,5 %), la maladie pulmonaire obstructive chronique (1,1 %) et la pneumonite (1,1 %). Des manifestations indésirables graves ayant entraîné un décès sont survenues chez 4,9 % des patients dans le groupe sous IMFINZI + chimiothérapie et chez 5,6 % des patients dans le groupe

chimiothérapie. Les manifestations indésirables d'issue fatale survenues dans le groupe IMFINZI + chimiothérapie comprennent les suivantes : sepsis, choc septique, pancytopénie, déshydratation, arrêt cardiaque, insuffisance respiratoire aiguë, aspiration, hypoxie, thrombose artérielle pulmonaire, embolie pulmonaire, hépatotoxicité (1 patient dans chaque cas) et mort subite (2 patients).

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

Le tableau 12 présente la fréquence des effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients de l'étude CASPIAN.

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

Tableau 12 – Effets indésirables (≥ 1 %) survenus chez les patients atteints d'un CPPC-SE et recevant IMFINZI en association avec l'étoposide et le carboplatine ou le cisplatine dans le cadre de l'étude CASPIAN

Classification par système et organe/ Terme privilégié ^a	IMFINZI avec étoposide et carboplatine ou cisplatine (N = 265)		Étoposide et carboplatine ou cisplatine (N = 266)	
	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique				
Neutropénie ^b	129 (48,7)	77 (29,1)	150 (56,4)	104 (39,1)
Anémie	102 (38,5)	24 (9,1)	125 (47,0)	48 (18,0)
Thrombocytopénie ^c	56 (21,1)	18 (6,8)	66 (24,8)	31 (11,7)
Leucopénie ^d	53 (20,0)	21 (7,9)	49 (18,4)	20 (7,5)
Neutropénie fébrile	17 (6,4)	14 (5,3)	17 (6,4)	17 (6,4)
Pancytopénie ^e	8 (3,0)	4 (1,5)	3 (1,1)	2 (0,8)
Troubles endocriniens				
Hyperthyroïdie	26 (9,8)	0	1 (0,4)	0
Hypothyroïdie	25 (9,4)	0	4 (1,5)	0
Thyroïdite ^f	4 (1,5)	0	-	-
Insuffisance surrénalienne	3 (1,1)	0	-	-
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	89 (33,6)	1 (0,4)	89 (33,5)	5 (1,9)
Constipation	44 (16,6)	2 (0,8)	51 (19,2)	0
Vomissements	39 (14,7)	0	44 (16,5)	3 (1,1)
Diarrhée	26 (9,8)	3 (1,1)	30 (11,3)	3 (1,1)
Douleur abdominale ^g	23 (8,7)	1 (0,4)	12 (4,5)	0
Stomatite ^h	16 (6,0)	1 (0,4)	12 (4,5)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				

Classification par système et organe/ Terme privilégié ^a	IMFINZI avec étoposide et carboplatine ou cisplatine (N = 265)		Étoposide et carboplatine ou cisplatine (N = 266)	
	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Fatigue ⁱ	85 (32,1)	9 (3,4)	84 (31,6)	6 (2,3)
Pyrexie	22 (8,3)	0	17 (6,4)	1 (0,4)
Œdème périphérique ^j	17 (6,4)	2 (0,8)	11 (4,1)	0
Troubles hépatobiliaires				
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase ou hausse du taux d'alanine aminotransférase ^k	23 (8,7)	5 (1,9)	15 (5,6)	4 (1,5)
Hépatite ^{e,l}	5 (1,9)	3 (1,1)	1 (0,4)	0
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures ^m	24 (9,1)	1 (0,4)	16 (6,0)	0
Pneumonie ⁿ	15 (5,7)	5 (1,9)	22 (8,3)	11 (4,1)
Infections dentaires et des tissus mous de la cavité buccale ^o	3 (1,1)	0	3 (1,1)	0
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions				
Réactions liées à la perfusion ^p	5 (1,9)	1 (0,4)	3 (1,1)	0
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Diminution de l'appétit	48 (18,1)	2 (0,8)	46 (17,3)	2 (0,8)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Myalgie	9 (3,4)	0	6 (2,3)	0
Troubles rénaux et urinaires				
Hausse de la créatininémie	5 (1,9)	0	6 (2,3)	0
Dysurie	5 (1,9)	0	6 (2,3)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux/toux productive ^q	39 (14,7)	2 (0,8)	23 (8,6)	0
Pneumonite	7 (2,6)	2 (0,8)	5 (1,9)	1 (0,4)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Alopécie	83 (31,3)	3 (1,1)	91 (34,2)	2 (0,8)
Éruption cutanée ^r	25 (9,4)	0	15 (5,6)	0
Prurit	20 (7,5)	0	10 (3,8)	0
Dermatite	4 (1,5)	0	0	0

MedDRA Version 21.1

^a Ce tableau présente les effets indésirables rapportés sans égard à l'évaluation de la relation avec le traitement faite par le chercheur.

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

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

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

^e Comprend : issue fatale.

^f Comprend : thyroïdite auto-immune et thyroïdite.

- ^g Comprend : douleurs abdominales, douleurs abdominales basses, douleurs abdominales hautes et douleurs au flanc.
- ^h Comprend : stomatite et inflammation des muqueuses.
- ⁱ Comprend : fatigue et asthénie.
- ^j Comprend : œdème périphérique et enflure périphérique.
- ^k Comprend : hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse du taux d'enzymes hépatiques et hausse du taux de transaminases.
- ^l Comprend : hépatite, lésion hépatocellulaire et hépatotoxicité.
- ^m Comprend : rhinopharyngite, pharyngite, rhinite, sinusite, amygdalite, trachéobronchite et infection des voies respiratoires supérieures.
- ⁿ Comprend : infection pulmonaire, pneumonie et pneumonie bactérienne.
- ^o Comprend : parodontite, pulpite dentaire, abcès dentaire et infection dentaire.
- ^p Comprend : réaction liée à la perfusion et l'urticaire dont l'apparition est survenue le jour de l'administration ou le lendemain.
- ^q Comprend : toux et toux productive.
- ^r Comprend : éruption érythémateuse, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse et éruption cutanée.

Cancer des voies biliaires localement avancé ou métastatique

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

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

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

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

l'insomnie (9,5 % vs 10,5 %) et la hausse du taux d'alanine aminotransférase (8,6 % vs 10,2 %).

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

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

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

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

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

IMFINZI + chimiothérapie ont été l'hypothyroïdie (5,6 %), les éruptions maculopapuleuses (1,8 %) et l'insuffisance surrénalienne (1,2 %).

Tableau 13 – Effets indésirables des médicaments chez les patients atteints d'un CVB traités par IMFINZI en association avec une chimiothérapie

Classification par système et organe/ Terme privilégié	IMFINZI, gemcitabine et cisplatine (N = 338)		Placebo, gemcitabine et cisplatine (N = 342)	
	Tout grade	Grade 3 ou 4	Tout grade	Grade 3 ou 4
Troubles hématologiques et du système lymphatique				
Neutropénie ^{a,b}	191 (56,5)	135 (39,9)	197 (57,6)	154 (45,0)
Anémie ^a	163 (48,2)	80 (23,7)	153 (44,7)	77 (22,5)
Thrombocytopénie ^{a,c}	113 (33,4)	49 (14,5)	119 (34,8)	46 (13,5)
Leucopénie ^{a,d}	51 (15,1)	22 (6,5)	61 (17,8)	23 (6,7)
Neutropénie fébrile ^a	4 (1,2)	4 (1,2)	6 (1,8)	6 (1,8)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe				
Acouphène ^a	10 (3,0)	0	3 (0,9)	0
Troubles endocriniens				
Hypothyroïdie ^e	25 (7,4)	0	11 (3,2)	0
Hyperthyroïdie ^f	9 (2,7)	0	4 (1,2)	0
Insuffisance surrénalienne	4 (1,2)	0	1 (0,3)	0
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées ^a	136 (40,2)	5 (1,5)	117 (34,2)	6 (1,8)
Constipation ^a	108 (32,0)	2 (0,6)	99 (28,9)	1 (0,3)
Douleur abdominale ^g	80 (23,7)	2 (0,6)	80 (23,4)	10 (2,9)
Vomissements ^a	62 (18,3)	5 (1,5)	62 (18,1)	7 (2,0)
Diarrhée	57 (16,9)	4 (1,2)	51 (14,9)	6 (1,8)
Stomatite ^{a,h}	23 (6,8)	0	22 (6,4)	0
Hausse du taux d'amylase ^{a,i}	16 (4,7)	3 (0,9)	16 (4,7)	4 (1,2)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue ^{a,j}	133 (39,3)	21 (6,2)	134 (39,2)	19 (5,6)
Pyrexie	68 (20,1)	5 (1,5)	56 (16,4)	2 (0,6)
Œdème périphérique ^k	30 (8,9)	0	20 (5,8)	0
Frissons ^a	11 (3,3)	0	8 (2,3)	0
Œdème ^a	11 (3,3)	1 (0,3)	5 (1,5)	0
Malaise ^a	10 (3,0)	0	14 (4,1)	0
Troubles hépatobiliaires				
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase ou hausse du taux d'alanine aminotransférase ^l	41 (12,1)	10 (3,0)	44 (12,9)	6 (1,8)
Hausse du taux sanguin de bilirubine ^{a,m}	13 (3,8)	6 (1,8)	28 (8,2)	14 (4,1)
Hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase ^a	12 (3,6)	3 (0,9)	18 (5,3)	8 (2,3)
Hépatite ⁿ	10 (3,0)	3 (0,9)	3 (0,9)	1 (0,3)
Infections et infestations				

Classification par système et organe/ Terme privilégié	IMFINZI, gemcitabine et cisplatine (N = 338)		Placebo, gemcitabine et cisplatine (N = 342)	
	Tout grade	Grade 3 ou 4	Tout grade	Grade 3 ou 4
Infection des voies respiratoires supérieures ^o	22 (6,5)	0	19 (5,6)	0
Pneumonie ^p	15 (4,4)	10 (3,0)	10 (2,9)	6 (1,8)
Sepsis ^a	15 (4,4)	12 (3,6)	9 (2,6)	8 (2,3)
Candidose buccale	4 (1,2)	0	0	0
Lésions, intoxications et complications liées à une intervention				
Réaction liée à la perfusion ^q	9 (2,7)	0	5 (1,5)	0
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Diminution de l'appétit ^a	87 (25,7)	7 (2,1)	79 (23,1)	3 (0,9)
Hypomagnésémie ^{a,r}	33 (9,8)	6 (1,8)	33 (9,6)	3 (0,9)
Hypokaliémie ^a	28 (8,3)	10 (3,0)	17 (5,0)	4 (1,2)
Hyponatrémie ^{a,s}	23 (6,8)	7 (2,1)	22 (6,4)	8 (2,3)
Déshydratation ^a	9 (2,7)	0	7 (2,0)	1 (0,3)
Hypocalcémie ^{a,t}	7 (2,1)	1 (0,3)	8 (2,3)	2 (0,6)
Hypophosphatémie ^a	6 (1,8)	0	1 (0,3)	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Dorsalgie ^a	29 (8,6)	1 (0,3)	23 (6,7)	1 (0,3)
Myalgie	15 (4,4)	0	19 (5,6)	0
Spasmes musculaires ^a	4 (1,2)	0	5 (1,5)	0
Troubles du système nerveux				
Céphalées ^a	23 (6,8)	0	14 (4,1)	0
Neuropathie périphérique ^{a,u}	29 (8,6)	1 (0,3)	28 (8,2)	1 (0,3)
Troubles psychiatriques				
Insomnie ^a	32 (9,5)	0	36 (10,5)	0
Troubles rénaux et urinaires				
Lésions rénales aiguës ^a	13 (3,8)	11 (3,3)	7 (2,0)	5 (1,5)
Hausse de la créatininémie	10 (3,0)	0	34 (9,9)	1 (0,3)
Dysurie	4 (1,2)	0	6 (1,8)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux/toux productive	26 (7,7)	1 (0,3)	20 (5,8)	0
Dyspnée ^a	22 (6,5)	4 (1,2)	19 (5,6)	1 (0,3)
Embolie pulmonaire ^a	16 (4,7)	8 (2,4)	13 (3,8)	7 (2,0)
Hoquet ^a	11 (3,3)	1 (0,3)	6 (1,8)	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^v	62 (18,3)	3 (0,9)	42 (12,3)	0
Prurit	38 (11,2)	0	28 (8,2)	0
Alopécie ^a	28 (8,3)	1 (0,3)	15 (4,4)	0
Dermatite	6 (1,8)	0	1 (0,3)	0
Troubles vasculaires				
Hypotension ^a	6 (1,8)	2 (0,6)	5 (1,5)	2 (0,6)

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

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

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

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

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

- f Comprend : hyperthyroïdie et baisse du taux sanguin de thyroïdostimuline.
- g Comprend : douleurs abdominales, douleurs abdominales basses, douleurs abdominales hautes et douleurs au flanc.
- h Comprend : stomatite et inflammation des muqueuses.
- i Comprend : hausse du taux d'amylase et hyperamylasémie.
- j Comprend : fatigue et asthénie.
- k Comprend : œdème périphérique et enflure périphérique.
- l Comprend : hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse du taux d'enzymes hépatiques et hausse du taux de transaminases.
- m Comprend : hausse du taux sanguin de bilirubine et hyperbilirubinémie.
- n Comprend : hépatite, hépatite d'origine immunitaire, hépatite auto-immune, cytolysé hépatique et hépatotoxicité.
- o Comprend : rhinopharyngite, rhinite, sinusite, amygdalite et infection des voies respiratoires supérieures.
- p Comprend : pneumonie et pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*.
- q Comprend : réaction liée à la perfusion et urticaire dont l'apparition est survenue le jour de l'administration ou le lendemain.
- r Comprend : baisse du taux sanguin de magnésium et hypomagnésémie.
- s Comprend : baisse du taux sanguin de sodium et hyponatrémie.
- t Comprend : hypocalcémie et baisse de la calcémie.
- u Comprend : neuropathie périphérique, paresthésie et neuropathie sensorielle périphérique.
- v Comprend : éruption cutanée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption pustuleuse, éruption érythémateuse, eczéma et érythème.

Carcinome hépatocellulaire inopérable

L'innocuité d'IMFINZI en monothérapie et d'IMFINZI en association avec le trémélimumab chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) inopérable a été évaluée dans l'étude HIMALAYA, une étude multicentrique à répartition aléatoire et menée en mode ouvert. Les patients ont reçu IMFINZI en association avec le trémélimumab (N = 388), IMFINZI en monothérapie (N = 388) ou le sorafénib par voie orale à raison de 400 mg deux fois par jour (N = 374). Les patients traités par l'association IMFINZI plus trémélimumab ont reçu une dose unique de 300 mg de trémélimumab en association avec 1500 mg d'IMFINZI, suivis de 1500 mg d'IMFINZI en monothérapie toutes les 4 semaines. Les patients traités par IMFINZI en monothérapie ont reçu 1500 mg d'IMFINZI toutes les 4 semaines. Les patients ont été traités jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. L'ensemble des 388 patients du groupe traité par IMFINZI en association avec le trémélimumab ont reçu une dose unique initiale de trémélimumab; la durée médiane de l'exposition au trémélimumab en association avec le durvalumab a été de 5,5 mois (plage : 0,4 à 41,9). Chez les patients du groupe traité par IMFINZI en monothérapie, la durée médiane de l'exposition à IMFINZI a été de 5,5 mois (plage : 0,2 à 44,4).

Chez les patients traités par IMFINZI en association avec le trémélimumab, les manifestations indésirables les plus souvent rapportées (par ≥ 10 % des patients) étaient les suivantes : prurit, diarrhée, éruptions cutanées, fatigue, diminution de l'appétit, pyrexie, hausse du taux d'ASAT, hypothyroïdie, nausées, douleurs abdominales, insomnie et asthénie. Chez les patients traités par IMFINZI en monothérapie, les manifestations indésirables les plus souvent rapportées (par ≥ 10 % des patients) étaient les suivantes : diarrhée, prurit, hausse du taux d'ASAT, diminution de l'appétit, asthénie, hausse du taux d'ALAT, éruptions cutanées et constipation.

Chez les patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab, 50,5 % ont signalé des manifestations indésirables de grade 3 ou 4, et les manifestations indésirables les plus fréquentes (survenues chez ≥ 5 % des patients) ont été la hausse des taux de lipases et d'ASAT. Chez les patients recevant IMFINZI en monothérapie, 37,1 % ont signalé des manifestations indésirables de grade 3 ou 4, et la manifestation indésirable la plus fréquente (survenue chez ≥ 5 % des patients) a été la hausse du taux d'ASAT. Chez les patients recevant le sorafénib, 52,4 % ont signalé des manifestations indésirables de grade 3 ou 4, et les manifestations indésirables les plus fréquentes (survenues chez ≥ 5 % des patients) ont été l'hypertension et le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire.

Chez les patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab, 34,5 % ont signalé des manifestations indésirables ayant conduit au report de l'administration de la dose ou à l'interruption de l'un des traitements à l'étude, et les manifestations indésirables les plus fréquentes (survenues chez ≥ 3 % des patients) ont été la hausse du taux d'ALAT, la hausse du taux d'amylase, la diarrhée et la hausse du taux d'ASAT. Chez les patients recevant IMFINZI en monothérapie, 24,5 % ont signalé des manifestations indésirables ayant conduit au report de l'administration de la dose ou à l'interruption de l'un des traitements à l'étude, et les manifestations indésirables les plus fréquentes (survenues chez ≥ 3 % des patients) ont été la hausse du taux d'ASAT et la hausse du taux d'ALAT. Chez les patients recevant le sorafénib, 47,6 % ont signalé des manifestations indésirables ayant conduit au report de l'administration de la dose ou à l'interruption de l'un des traitements à l'étude, et la manifestation indésirable la plus fréquente (survenues chez ≥ 3 % des patients) a été le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire.

Chez les patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab, 13,7 % ont déclaré avoir abandonné le traitement en raison des manifestations indésirables, et les plus fréquentes (survenues chez ≥ 1 % des patients) ont été l'hépatite et la hausse du taux d'ASAT. Chez les patients recevant IMFINZI en monothérapie, 8,2 % ont déclaré avoir abandonné le traitement en raison des manifestations indésirables. Chez les patients recevant le sorafénib, 16,8 % ont déclaré avoir abandonné le traitement en raison des manifestations indésirables, et les plus fréquentes (survenues chez ≥ 1 % des patients) ont été le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, la diarrhée et les douleurs abdominales.

Des manifestations indésirables graves sont survenues chez 40,5 % des patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab, et les manifestations indésirables graves les plus souvent rapportées (chez ≥ 1 % des patients) ont été la pneumonie (1,8 %), l'anémie (1,3 %), le diabète sucré (1 %), la pneumonite (1 %), l'ascite (1 %), l'hémorragie du tractus gastro-intestinal supérieur (1,8 %), le sepsis (2,1 %), la diarrhée (2,3 %), le décès (1 %) et la pyrexie (1 %). Des manifestations indésirables graves sont survenues chez 29,6 % des patients recevant IMFINZI en monothérapie, et les manifestations les plus souvent rapportées (chez ≥ 1 % des patients) ont été le sepsis (1 %), l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (1,3 %), l'hémorragie de varices œsophagiennes (1 %), le décès (2,1 %), l'anomalie de la fonction hépatique (1,3 %) et la pyrexie (1,5 %). Des manifestations indésirables graves sont survenues chez 29,7 % des patients recevant le sorafénib, et les manifestations les plus souvent rapportées (chez ≥ 1 % des patients) ont été la pneumonie (2,1 %), l'infection des voies urinaires (1,1 %), la dyspnée (1,1 %), les douleurs abdominales (1,6 %), la diarrhée (1,6 %), l'hémorragie du tractus gastro-intestinal supérieur (1,1 %), l'insuffisance hépatique (1,3 %) et le décès (1,3 %).

Des manifestations indésirables ayant eu une issue fatale sont survenues chez 7,7 % des patients traités par IMFINZI en association avec le trémélimumab par rapport à 6,7 % des patients traités par IMFINZI en monothérapie et à 7,2 % des patients traités par le sorafénib. Des manifestations indésirables d'issue fatale évaluées par le chercheur comme étant

possiblement liées au traitement par IMFINZI en association avec le trémélimumab sont survenues chez 2,3 % des patients et comprenaient l'hépatite, la myocardite, l'hépatite d'origine immunitaire (2 patients), la pneumonite, la myasthénie grave, des troubles du système nerveux, le syndrome de détresse respiratoire aiguë et l'insuffisance hépatique. La majorité de ces manifestations ont été attribuées à la progression de la maladie, à la présence de métastases ou à l'étiologie virale, mais le rôle du traitement à l'étude n'a pas pu être définitivement exclu. Chez les patients traités par IMFINZI en monothérapie, aucune manifestation d'issue fatale n'a été jugée comme étant possiblement liée au traitement.

Des effets indésirables d'origine immunitaire ont été rapportés chez 35,8 % des patients traités par IMFINZI en association avec le trémélimumab (12,6 % étant des manifestations de grade 3 ou 4) et 16,5 % des patients traités par IMFINZI seul (6,4 % étant des manifestations de grade 3 ou 4). Dans le groupe IMFINZI plus trémélimumab, des effets indésirables d'origine immunitaire ayant nécessité l'administration de corticostéroïdes à action générale ou d'une endocrinothérapie ont été signalés chez 24,7 % et 17 % des patients, respectivement. Dans le groupe IMFINZI en monothérapie, des effets indésirables d'origine immunitaire ayant nécessité l'administration de corticostéroïdes à action générale ou d'une endocrinothérapie ont été signalés chez 10,8 % et 6,7 % des patients, respectivement.

Le tableau 14 présente la fréquence des effets indésirables des médicaments survenus chez au moins 1 % des patients atteints d'un CHC inopérable et traités par IMFINZI en association avec le trémélimumab ou IMFINZI en monothérapie dans l'étude HIMALAYA.

Tableau 14 – Effets indésirables des médicaments survenus chez ≥ 1 % des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire et traités par IMFINZI en association avec le trémélimumab ou IMFINZI en monothérapie comparativement au sorafénib dans l'étude HIMALAYA

Classification par système et organe/ Terme privilégié	IMFINZI + trémélimumab (N = 388)		IMFINZI en monothérapie (N = 388)		Sorafénib (N = 374)	
	Tout grade	Grade 3 ou 4	Tout grade	Grade 3 ou 4	Tout grade	Grade 3 ou 4
Troubles endocriniens						
Insuffisance surrénalienne	6 (1,5 %)	0	6 (1,5 %)	3 (0,8 %)	0	0
Hyperthyroïdie ^a	38 (9,8 %)	1 (0,3 %)	10 (2,6 %)	0	2 (0,5 %)	0
Hypothyroïdie ^b	52 (13,4 %)	0	27 (7,0 %)	0	21 (5,6 %)	0
Thyroïdite ^c	8 (2,1 %)	0	4 (1,0 %)	0	2 (0,5 %)	-
Troubles gastro-intestinaux						
Douleur abdominale ^d	75 (19,3 %)	7 (1,8 %)	62 (16,0 %)	8 (2,1 %)	87 (23,2 %)	15 (4,0 %)
Hausse du taux d'amylase ^e	29 (7,5 %)	14 (3,6 %)	9 (2,3 %)	3 (0,8 %)	10 (2,7 %)	3 (0,8 %)
Colite ^f	10 (2,6 %)	6 (1,5 %)	3 (0,8 %)	0	2 (0,5 %)	0
Diarrhée	103 (26,5 %)	17 (4,4 %)	58 (14,9 %)	6 (1,5 %)	167 (44,7 %)	16 (4,3 %)
Hausse du taux de lipase ^e	34 (8,8 %)	24 (6,2 %)	23 (5,9 %)	16 (4,1 %)	15 (4,0 %)	11 (2,9 %)
Pancréatite ^g	5 (1,3 %)	2 (0,5 %)	1 (0,3 %)	0	2 (0,5 %)	1 (0,3 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						

Œdème périphérique ^h	36 (9,3 %)	2 (0,5 %)	24 (6,2 %)	1 (0,3 %)	24 (6,4 %)	0
Pyrexie	50 (12,9 %)	1 (0,3 %)	36 (9,3 %)	7 (1,8)	33 (8,8 %)	0
Troubles hépatobiliaires						
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase ou hausse du taux d'alanine aminotransférase ⁱ	58 (14,9 %)	25 (6,4 %)	67 (17,3 %)	30 (7,7 %)	35 (9,4 %)	15 (4,0 %)
Hépatite ^j	23 (5,9 %)	7 (1,8 %)	9 (2,3 %)	2 (0,5 %)	1 (0,3 %)	0
Infections et infestations						
Infections dentaires et des tissus mous ^k	6 (1,5 %)	0	3 (0,8 %)	0	2 (0,5 %)	-
Grippe	10 (2,6 %)	0	7 (1,8 %)	1 (0,3 %)	4 (1,1 %)	1 (0,3 %)
Pneumonie ^l	17 (4,4 %)	4 (0,1 %)	15 (3,9 %)	3 (0,8 %)	13 (3,5 %)	6 (1,6 %)
Infection des voies respiratoires supérieures ^m	32 (8,2 %)	0	21 (5,4 %)	0	15 (4,0 %)	-
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions						
Réactions liées à la perfusion ⁿ	6 (1,5 %)	0	4 (1,0 %)	0	2 (0,5 %)	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif						
Myalgie	12 (3,1 %)	1 (0,3 %)	8 (2,1 %)	0	10 (2,7 %)	0
Troubles rénaux et urinaires						
Hausse de la créatininémie	14 (3,6 %)	1 (0,3 %)	8 (2,1 %)	0	5 (1,3 %)	1 (0,3 %)
Dysurie	6 (1,5 %)	0	3 (0,8 %)	0	3 (0,8 %)	-
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Toux/toux productive	34 (8,8 %)	0	35 (9,0 %)	0	26 (7,0 %)	1 (0,3 %)
Dysphonie	3 (0,8 %)	0	4 (1,0 %)	0	26 (7,0 %)	0
Pneumonite	10 (2,6 %)	0	5 (1,3 %)	0	2 (0,5 %)	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané						
Dermatite ^o	6 (1,5 %)	0	4 (1,0 %)	0	6 (1,6 %)	1 (0,3 %)
Sueurs nocturnes	4 (1,0 %)	0	3 (0,8 %)	0	2 (0,5 %)	-
Prurit	89 (22,9 %)	0	56 (14,4 %)	0	24 (6,4 %)	1 (0,3 %)
Éruptions cutanées ^p	116 (29,9 %)	9 (2,3 %)	55 (14,2 %)	1 (0,3 %)	80 (21,4 %)	8 (2,1 %)

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

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

^c Comprend : thyroïdite auto-immune, thyroïdite d'origine immunitaire, thyroïdite et thyroïdite subaiguë.

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

^e Effet indésirable uniquement pour l'association IMFINZI + trémélimumab.

^f Comprend : colite, entérite et entérocolite.

^g Comprend : pancréatite et pancréatite aiguë.

^h Comprend : œdème périphérique et enflure périphérique.

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

- j Comprend : hépatite auto-immune, hépatite, lésion hépatocellulaire, hépatotoxicité et hépatite d'origine immunitaire.
- k Comprend : parodontite, pulpite dentaire, abcès dentaire et infection dentaire.
- l Comprend : pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* et pneumonie.
- m Comprend : rhinopharyngite, pharyngite, rhinite, trachéobronchite et infection des voies respiratoires supérieures.
- n Comprend : réaction liée à la perfusion et urticaire.
- o Comprend : dermatite et dermatite d'origine immunitaire.
- p Comprend : eczéma, érythème, éruption cutanée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse et éruption prurigineuse.

Cancer de l'endomètre avancé ou récidivant avec déficience du système de réparation des mésappariements (dMMR)

Les effets indésirables observés lorsque le durvalumab ou la chimiothérapie sont administrés pourraient se produire durant le traitement par ces produits médicaux administrés en association, même si ces effets n'ont pas été signalés dans le cadre des essais cliniques sur le traitement d'association. Veuillez consulter les renseignements posologiques locaux pour obtenir plus d'information concernant la chimiothérapie.

L'innocuité d'IMFINZI en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine suivie d'IMFINZI en monothérapie a été évaluée chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre primitif avancé ou récidivant dans l'étude DUO-E (voir 14 Études cliniques). Les patientes ont reçu IMFINZI à 1120 mg en association avec le carboplatine et le paclitaxel toutes les 3 semaines pendant un maximum de 6 cycles de 21 jours, puis IMFINZI à 1500 mg toutes les 4 semaines (n = 44), ou uniquement le carboplatine et le paclitaxel toutes les 3 semaines pendant un maximum de 6 cycles de 21 jours (n = 46). Parmi les 44 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avec dMMR traitées par IMFINZI + carboplatine et paclitaxel, la durée médiane de l'exposition à IMFINZI a été de 14,8 mois (plage : 0,7 à 31,7).

Dans l'ensemble, les manifestations indésirables les plus souvent signalées (tous grades confondus; survenues chez ≥ 20 % des patientes) dans le groupe sous IMFINZI + carboplatine et paclitaxel ont été les suivantes : nausées, alopecie, anémie, arthralgie, constipation, fatigue, diarrhée, vomissements, neuropathie périphérique, hypomagnésémie, toux, neuropathie sensorielle périphérique, céphalées, éruption cutanée, douleur dans les extrémités et dyspnée.

Dans l'ensemble, des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez 52,3 % des patientes du groupe sous IMFINZI + carboplatine et paclitaxel et chez 60,9 % des patientes du groupe sous placebo + carboplatine et paclitaxel.

Des manifestations indésirables graves sont survenues chez 29,5 % des patientes du groupe sous IMFINZI + carboplatine et paclitaxel comparativement à 32,6 % des patientes sous placebo + carboplatine et paclitaxel.

Des manifestations indésirables entraînant un décès sont survenues chez 0 % des patientes du groupe sous IMFINZI + carboplatine et paclitaxel et chez 2,2 % des patientes du groupe sous placebo + carboplatine et paclitaxel.

On a mis fin à l'administration d'IMFINZI chez 11,4 % des patientes du groupe sous IMFINZI + carboplatine et paclitaxel en raison des manifestations indésirables et on a mis fin à l'administration du placebo chez 10,9 % des patientes du groupe sous placebo + carboplatine et paclitaxel en raison des manifestations indésirables. L'administration d'IMFINZI + carboplatine et paclitaxel a été reportée en raison des manifestations indésirables chez 52,3 % des patientes. Dans le groupe de comparaison, l'administration du placebo a été reportée en raison des manifestations indésirables chez 39,1 % des patientes.

Des manifestations indésirables d'origine immunitaire ont été rapportées chez 20,5 % des patientes du groupe sous IMFINZI + carboplatine et paclitaxel (manifestations de grade 3 ou 4 : 6,8 %) et chez 8,7 % des patientes sous placebo + carboplatine et paclitaxel (manifestations de grade 3 ou 4 : 2,2 %). Des effets indésirables d'origine immunitaire nécessitant l'administration de corticostéroïdes par voie générale ont été rapportés chez 11,4 % des patientes du groupe sous IMFINZI + carboplatine et paclitaxel. La fréquence d'abandons du traitement à l'étude en raison d'effets indésirables d'origine immunitaire a été de 4,5 % chez les patientes du groupe sous IMFINZI + carboplatine et paclitaxel.

Tableau 15 – Effets indésirables des médicaments (≥ 1 %) chez les patientes avec dMMR traitées par IMFINZI en association avec le carboplatine et le paclitaxel, puis par IMFINZI en monothérapie dans le cadre de l'étude DUO-E

Classification par système et organe/Terme privilégié	IMFINZI + carboplatine et paclitaxel* (N = 44)		Placebo + carboplatine et paclitaxel (N = 46)	
	Tout grade	Grade 3 ou 4	Tout grade	Grade 3 ou 4
Troubles hématologiques et du système lymphatique				
Anémie	18 (40,9)	3 (6,8)	25 (54,3)	10 (21,7)
Neutropénie ^a	13 (29,5)	6 (13,6)	18 (39,1)	13 (28,3)
Thrombocytopénie ^b	12 (27,3)	3 (6,8)	10 (21,7)	3 (6,5)
Leucopénie ^c	9 (20,5)	2 (4,5)	6 (13,0)	1 (2,2)
Troubles endocriniens				
Hypothyroïdie	5 (11,4)	0	2 (4,3)	0
Hyperthyroïdie	2 (4,5)	0	3 (6,5)	0
Thyroïdite ^d	2 (4,5)	0	0	0
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	26 (59,1)	0	22 (47,8)	1 (2,2)
Constipation	16 (36,4)	1 (2,3)	16 (34,8)	1 (2,2)
Diarrhée	12 (27,3)	1 (2,3)	11 (23,9)	1 (2,2)
Vomissements	12 (27,3)	0	10 (21,7)	2 (4,3)
Douleur abdominale ^e	15 (34,1)	0	11 (23,9)	1 (2,2)
Stomatite	2 (4,5)	0	2 (4,3)	0
Colite	1 (2,3)	1 (2,3)	0	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Asthénie et fatigue	18 (40,9)	2 (4,5)	26 (56,5)	5 (10,9)
Œdème périphérique ^f	7 (15,9)	0	6 (13,0)	1 (2,2)
Pyrexie	3 (6,8)	1 (2,3)	7 (15,2)	0
Troubles hépatobiliaires				
Hausses des taux d'ASAT/d'ALAT ^g	6 (13,6)	1 (2,3)	3 (6,5)	1 (2,2)
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures ^h	6 (1,6)	0	2 (4,3)	0
Infection dentaire et des tissus mous de la cavité buccale ⁱ	2 (4,5)	0	1 (2,2)	0
Lésions, intoxications et complications liées à une intervention				
Réaction liée à la perfusion ^j	3 (6,8)	0	3 (6,5)	1 (2,2)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Myalgie	5 (11,4)	0	9 (19,6)	0

Classification par système et organe/Terme privilégié	IMFINZI + carboplatine et paclitaxel* (N = 44)		Placebo + carboplatine et paclitaxel (N = 46)	
	Tout grade	Grade 3 ou 4	Tout grade	Grade 3 ou 4
Myosite	1 (2,3)	0	0	0
Douleur musculosquelettique ^k	26 (59,1)	1 (2,3)	24 (52,2)	1 (2,2)
Troubles du système nerveux				
Neuropathie périphérique ^l	12 (27,3)	0	17 (37,0)	1 (2,2)
Étourdissements	6 (13,6)	0	5 (10,9)	0
Dysgueusie	6 (13,6)	0	4 (8,7)	0
Céphalées	10 (22,7)	0	8 (17,4)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux/toux productive	12 (27,3)	0	9 (19,6)	0
Pneumonite	2 (4,5)	0	0	0
Dyspnée ^m	11 (25,0)	1 (2,3)	4 (8,7)	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ⁿ	15 (34,1)	1 (2,3)	8 (17,4)	1 (2,2)
Prurit	7 (15,9)	0	5 (10,9)	0

* Étude globale de la phase de chimiothérapie comportant jusqu'à 6 cycles de 21 jours de carboplatine et de paclitaxel en association avec IMFINZI, suivie d'une phase de traitement d'entretien avec IMFINZI en monothérapie.

a Comprend : neutropénie fébrile, neutropénie et baisse du nombre de neutrophiles.

b Comprend : thrombocytopénie et baisse du nombre de plaquettes.

c Comprend : leucopénie et baisse du nombre de globules blancs.

d Comprend : thyroïdite d'origine immunitaire et thyroïdite.

e Comprend : douleurs abdominales, douleurs abdominales basses, douleurs au flanc et douleurs abdominales hautes.

f Comprend : œdème périphérique et enflure périphérique.

g Comprend : hausse du taux d'ALAT, hausse du taux d'ASAT et hausse du taux d'enzymes hépatiques.

h Comprend : rhinopharyngite, rhinite, sinusite et infection des voies respiratoires supérieures.

i Comprend : gingivite, abcès dentaire et infection dentaire.

j Comprend : réaction liée à la perfusion et urticaire.

k Comprend : arthralgie, arthrite, dorsalgie, douleur osseuse, douleur musculosquelettique, myalgie, douleur au cou, douleur dans les extrémités et douleur thoracique non cardiaque.

l Comprend : neuropathie sensorielle périphérique et neuropathie motrice périphérique.

m Comprend : dyspnée et dyspnée d'effort.

n Comprend : eczéma, éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption maculopapuleuse et éruption pustuleuse.

Adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne opérable

Les effets indésirables observés lorsqu'IMFINZI ou la chimiothérapie FLOT sont administrés seuls pourraient se produire durant le traitement par ces produits médicaux administrés en association, même si ces effets n'ont pas été signalés dans l'étude MATTERHORN. Veuillez consulter les renseignements thérapeutiques complets des agents chimiothérapeutiques appropriés, dans leur monographie respective.

L'innocuité d'IMFINZI en association avec la chimiothérapie FLOT comme traitement néoadjuvant et adjuvant suivi d'IMFINZI en monothérapie a été évaluée chez des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne (AG/AJGO) opérable dans le cadre de l'étude MATTERHORN (voir 14 Études cliniques). Les patients ont reçu IMFINZI et la chimiothérapie FLOT suivis d'IMFINZI en monothérapie (n = 475) ou un placebo et la chimiothérapie FLOT suivis d'un placebo (n = 469). Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression ou la récurrence de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Les patients du groupe IMFINZI + FLOT ont reçu IMFINZI à 1500 mg en association avec la chimiothérapie FLOT toutes les 4 semaines pendant les 2 cycles précédant et suivant l'intervention chirurgicale, suivis d'IMFINZI à 1500 mg toutes les 4 semaines pendant 10 cycles supplémentaires.

La durée médiane de l'exposition à IMFINZI pendant la phase néoadjuvante (n = 475) a été de 8 semaines (plage : 1,4 à 13 semaines). La durée médiane de l'exposition à IMFINZI pendant la phase adjuvante (n = 361) a été de 49 semaines (plage : 1,9 à 68 semaines). Le nombre médian de cycles de traitement par IMFINZI ou par le placebo a été de 2 pendant la phase néoadjuvante et de 12 pendant la phase adjuvante.

Les manifestations indésirables les plus souvent signalées chez les patients recevant IMFINZI en association avec la chimiothérapie FLOT (tous grades confondus; survenues chez ≥ 10 % des patients) ont été la diarrhée, les nausées, la neutropénie, l'alopécie, la diminution de l'appétit, la fatigue, les vomissements, l'anémie, la baisse du nombre de neutrophiles, la neuropathie sensorielle périphérique, l'asthénie, la pyrexie, la COVID-19, les douleurs abdominales, la dysgueusie, la constipation, la neuropathie périphérique, la perte de poids, les éruptions cutanées, la stomatite et le prurit.

Dans l'ensemble de la population de l'étude, des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 sont survenues chez 71,6 % des patients du groupe sous IMFINZI + FLOT et 71,2 % des patients du groupe sous placebo + FLOT. Les manifestations de grade 3 ou 4 les plus fréquentes (survenues chez > 3 % des patients) dans le groupe sous IMFINZI + FLOT ont été la neutropénie, la baisse du nombre de neutrophiles, la diarrhée, la baisse du nombre de globules blancs, l'anémie, la neutropénie fébrile et la diminution de l'appétit.

La proportion de patients qui ont présenté des manifestations indésirables ayant entraîné le report ou l'interruption de l'administration d'IMFINZI ou du placebo était de 56,4 % dans le groupe sous IMFINZI + FLOT et de 51,4 % dans le groupe sous placebo + FLOT. Les manifestations indésirables les plus fréquentes entraînant le report ou l'interruption de l'administration d'IMFINZI (survenues chez ≥ 5 % des patients) dans le groupe sous IMFINZI + FLOT ont été la neutropénie, la baisse du nombre de neutrophiles et la COVID-19.

La proportion de patients qui ont présenté des manifestations indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement par IMFINZI ou du placebo était de 10,1 % dans le groupe sous IMFINZI + FLOT et de 6,4 % dans le groupe sous placebo + FLOT. Les manifestations indésirables ayant mené à l'abandon d'IMFINZI survenues chez au moins deux patients ($\geq 0,4$ %) du groupe sous IMFINZI + FLOT ont été la pneumonite, l'hépatite d'origine immunitaire, l'acidocétose diabétique, la néphrite d'origine immunitaire, la colite et l'éruption cutanée.

Dans l'ensemble de la population de l'étude, des manifestations indésirables graves ont été rapportées chez 48,2 % des patients du groupe sous IMFINZI + FLOT et 44,1 % des patients du groupe sous placebo + FLOT. Les manifestations indésirables graves les plus fréquentes (survenues chez ≥ 2 % des patients) dans le groupe sous IMFINZI + FLOT ont été la pneumonie, la neutropénie fébrile, la neutropénie et les vomissements.

Des manifestations indésirables survenues en cours de traitement et ayant eu une issue fatale ont été rapportées chez 5,1 % des patients du groupe sous IMFINZI + FLOT et chez 4,3 % des patients du groupe sous placebo + FLOT. La manifestation indésirable d'issue fatale rapportée le plus souvent dans le groupe sous IMFINZI + FLOT a été le choc septique (1,3 %). Les manifestations indésirables d'issue fatale évaluées par le chercheur comme étant possiblement liées au traitement par IMFINZI dans le groupe sous IMFINZI + FLOT ont été l'acidocétose diabétique, la perforation intestinale et la pneumonite (1 patient dans chaque cas). Les manifestations indésirables d'issue fatale évaluées par le chercheur comme étant possiblement liées au traitement par la chimiothérapie FLOT dans le groupe sous IMFINZI + FLOT ont été le syndrome coronarien aigu, l'insuffisance cardiaque, l'ischémie myocardique et le choc septique (1 patient dans chaque cas). Les manifestations indésirables d'issue fatale évaluées par le chercheur comme étant possiblement liées à l'intervention chirurgicale dans le groupe sous IMFINZI + FLOT ont été l'insuffisance cardiopulmonaire, les lésions alvéolaires diffuses, le volvulus de l'intestin grêle, le sepsis abdominal, la pneumonie postopératoire et le choc septique (1 patient dans chaque cas).

Des manifestations indésirables d'origine immunitaire ont été rapportées chez 23,2 % des patients du groupe sous IMFINZI + FLOT (7,2 % de manifestations de grade 3 ou 4) comparativement à 7,2 % des patients du groupe sous placebo + FLOT (3,6 % de manifestations de grade 3 ou 4). Dans le groupe sous IMFINZI + FLOT, 14,1 % des patients ont reçu des corticostéroïdes à action générale et 10,7 % ont reçu une endocrinothérapie. La proportion de patients qui ont présenté des manifestations indésirables d'origine immunitaire ayant entraîné l'arrêt d'un traitement à l'étude était de 5,1 % dans le groupe sous IMFINZI + FLOT et de 3,0 % dans le groupe sous placebo + FLOT.

Parmi les 475 patients traités par IMFINZI et les 469 patients ayant reçu un placebo dans le cadre du traitement néoadjuvant, 3 patients (0,6 %) du groupe sous IMFINZI et 2 patients (0,4 %) du groupe sous placebo n'ont pu subir l'intervention chirurgicale en raison de manifestations indésirables. Un total de 4 patients (0,8 %) du groupe traité par IMFINZI et de 7 patients (1,5 %) du groupe ayant reçu un placebo n'ont pas subi l'intervention chirurgicale en raison d'une manifestation indésirable ayant eu une issue fatale.

Parmi les 431 patients traités par IMFINZI et les 428 patients ayant reçu un placebo qui ont subi la chirurgie, l'intervention avait été reportée (par définition, > 8 semaines après la dernière dose de traitement néoadjuvant) chez 13 patients (3,0 %) du groupe sous IMFINZI et 14 patients (3,3 %) du groupe sous placebo en raison de manifestations indésirables ou de la persistance d'effets toxiques résultant des traitements antérieurs de l'étude.

Parmi les 412 patients traités par IMFINZI et les 400 patients ayant reçu un placebo qui ont subi la chirurgie, 13 patients (3,2 %) du groupe sous IMFINZI et 9 patients (2,3 %) du groupe sous placebo n'ont pu recevoir le traitement adjuvant en raison de manifestations indésirables. Un total de 3 patients (0,7 %) du groupe sous IMFINZI et 4 patients (1,0 %) du groupe sous placebo n'ont pas reçu le traitement adjuvant en raison d'une manifestation indésirable ayant eu une issue fatale.

Tableau 16 – Effets indésirables (≥ 1 %) chez les patients atteints d'un AG/AJGO traités par IMFINZI en association avec la chimiothérapie FLOT dans l'étude MATTERHORN

Terme	IMFINZI + chimiothérapie FLOT (n = 475)		Placebo + chimiothérapie FLOT (n = 469)	
	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique				
Neutropénie ^a	263 (55,4)	193 (40,6)	283 (60,3)	204 (43,5)
Anémie	119 (25,1)	24 (5,1)	147 (31,3)	24 (5,1)
Leucopénie ^b	72 (15,2)	31 (6,5)	92 (19,6)	37 (7,9)
Thrombocytopénie ^c	61 (12,8)	4 (0,8)	52 (11,1)	5 (1,1)
Neutropénie fébrile	17 (3,6)	17 (3,6)	17 (3,6)	16 (3,4)
Troubles endocriniens				
Hypothyroïdie ^d	42 (8,8)	1 (0,2)	9 (1,9)	0
Hyperthyroïdie ^e	22 (4,6)	0	9 (1,9)	0
Insuffisance surrénalienne	7 (1,5)	2 (0,4)	1 (0,2)	0
Thyroïdite ^f	6 (1,3)	1 (0,2)	2 (0,4)	0
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	296 (62,3)	30 (6,3)	270 (57,6)	28 (6,0)
Nausées	241 (50,7)	12 (2,5)	237 (50,5)	7 (1,5)
Vomissements	124 (26,1)	9 (1,9)	120 (25,6)	14 (3,0)
Douleurs abdominales ^g	108 (22,7)	9 (1,9)	117 (24,9)	6 (1,3)
Stomatite ^h	84 (17,7)	5 (1,1)	66 (14,1)	2 (0,4)
Constipation	77 (16,2)	0	81 (17,3)	4 (0,9)
Colite ⁱ	16 (3,4)	7 (1,5)	9 (1,9)	6 (1,3)
Pancréatite ^j	7 (1,5)	4 (0,8)	2 (0,4)	1 (0,2)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue ^k	224 (47,2)	23 (4,8)	213 (45,4)	24 (5,1)
Pyrexie	95 (20,0)	4 (0,8)	71 (15,1)	6 (1,3)
Œdème périphérique ^l	35 (7,4)	0	32 (6,8)	0
Troubles hépatobiliaires				
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase/Hausse du taux d'alanine aminotransférase ^m	44 (9,3)	8 (1,7)	38 (8,1)	9 (1,9)
Hépatite ⁿ	13 (2,7)	8 (1,7)	9 (1,9)	5 (1,1)
Infections et infestations				
COVID-19	85 (17,9)	8 (1,7)	74 (15,8)	3 (0,6)
Pneumonie ^o	35 (7,4)	13 (2,7)	33 (7,0)	14 (3,0)
Infection des voies respiratoires supérieures ^p	31 (6,5)	1 (0,2)	30 (6,4)	1 (0,2)
Grippe	8 (1,7)	0	3 (0,6)	0
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions				
Réaction liée à la perfusion ^q	34 (7,2)	5 (1,1)	18 (3,8)	1 (0,2)

Terme	IMFINZI + chimiothérapie FLOT (n = 475)		Placebo + chimiothérapie FLOT (n = 469)	
	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Examens				
Perte de poids	70 (14,7)	10 (2,1)	88 (18,8)	16 (3,4)
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Diminution de l'appétit	145 (30,5)	15 (3,2)	141 (30,1)	9 (1,9)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Douleur musculosquelettique ^r	88 (18,5)	5 (1,1)	79 (16,8)	2 (0,4)
Myalgie	19 (4,0)	1 (0,2)	13 (2,8)	0
Troubles du système nerveux				
Neuropathie périphérique ^s	195 (41,1)	10 (2,1)	176 (37,5)	10 (2,1)
Dysgueusie	78 (16,4)	0	61 (13,0)	0
Troubles rénaux et urinaires				
Dysurie	8 (1,7)	0	4 (0,9)	0
Hausse de la créatininémie	5 (1,1)	0	7 (1,5)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux/Toux productive	47 (9,9)	0	46 (9,8)	0
Pneumonite	15 (3,2)	1 (0,2)	5 (1,1)	2 (0,4)
Dysphonie	13 (2,7)	0	6 (1,3)	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Alopécie	145 (30,5)	0	149 (31,8)	0
Éruption cutanée ^t	95 (20,0)	5 (1,1)	56 (11,9)	0
Prurit	51 (10,7)	0	25 (5,3)	0
Dermatite	9 (1,9)	0	8 (1,7)	1 (0,2)

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

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

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

^d Comprend : hausse du taux sanguin de thyroïdostimuline, hypothyroïdie, hypothyroïdie centrale et hypothyroïdie primaire.

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

^f Comprend : thyroïdite auto-immune, thyroïdite et hashitoxicose.

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

^h Comprend : stomatite et inflammation des muqueuses.

ⁱ Comprend : colite, entérite, entérocolite et proctite.

^j Comprend : pancréatite, pancréatite nécrosante et pancréatite aiguë.

^k Comprend : fatigue et asthénie.

^l Comprend : œdème périphérique et enflure périphérique.

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

ⁿ Comprend : hépatite auto-immune, cytolysé hépatique, hépatite, hépatite aiguë, hépatotoxicité et hépatite à médiation immunitaire.

^o Comprend : pneumonie et pneumonie bactérienne.

^p Comprend : rhinopharyngite, pharyngite, rhinite, sinusite, trachéobronchite et infection des voies respiratoires supérieures.

- ^q Comprend : réaction liée à la perfusion et urticaire dont l'apparition est survenue le jour de l'administration ou le lendemain.
- ^r Comprend : arthralgie, douleur musculosquelettique, dorsalgie, douleur osseuse, douleur au flanc, syndrome douloureux du grand trochanter, douleur thoracique musculosquelettique, douleur au cou, ostéite, douleur aux extrémités, douleur à la mâchoire, trouble rhumatismal, douleur au sacrum, douleur à la colonne vertébrale et douleurs aux tendons.
- ^s Comprend : neuropathie périphérique, paresthésie et neuropathie sensorielle périphérique.
- ^t Comprend : eczéma, érythème, éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse et éruption prurigineuse.

Renseignements additionnels sur certains effets indésirables

Les données relatives aux effets indésirables d'origine immunitaire suivants, définis comme des effets ayant nécessité l'utilisation de corticostéroïdes à action générale ou d'une hormonothérapie substitutive sans autre étiologie claire, reflètent l'exposition à IMFINZI en monothérapie dans l'ensemble de données groupées provenant de patients atteints de différents types de cancer (n = 3006) inscrits dans 9 études, y compris l'étude 1108 (cohorte atteinte d'un carcinome urothélial [n = 191]) et l'étude PACIFIC (n = 475). Pour IMFINZI en association avec le trémélimumab, les données concernant les effets indésirables suivants dans la population regroupée de patients atteints d'un CHC sont fondées sur les résultats de 462 patients traités au cours de l'étude HIMALAYA et de l'étude 22 (N = 74), une étude multicentrique en plusieurs parties menée en mode ouvert; les données sur les effets indésirables observés dans la population regroupée de patients atteints de différents types de cancer sont fondées sur l'ensemble de données groupées sur l'innocuité obtenues de patients atteints de différents types de cancer qui ont été traités à la dose de 75 mg toutes les 4 semaines (n = 2280) (voir 14 Études cliniques). Les lignes directrices pour la prise en charge de ces effets indésirables sont décrites dans les sections 7 Mises en garde et précautions et 4 Posologie et administration.

Pneumonite d'origine immunitaire

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

Dans l'étude PACIFIC, chez des patients atteints d'un CPNPC de stade III localement avancé et inopérable (n = 475 dans le groupe traité par IMFINZI et n = 234 dans le groupe recevant le placebo) qui avaient terminé une chimioradiothérapie de 1 à 42 jours avant le début du traitement à l'étude, une pneumonite d'origine immunitaire est survenue chez 47 patients (9,9 %) du groupe traité par IMFINZI et 14 patients (6,0 %) du groupe recevant le placebo, y compris des cas de grade 3 chez 9 patients (1,9 %) traités par IMFINZI et 6 patients (2,6 %) recevant le placebo et des cas de grade 5 chez 4 patients (0,8 %) traités par IMFINZI et 3 patients (1,3 %) recevant le placebo. Le délai médian avant l'apparition de la pneumonite a été de 46 jours (plage : 2 à 342 jours) dans le groupe traité par IMFINZI et de 57 jours (plage : 26 à 253 jours) dans le groupe recevant le placebo. Dans le groupe traité par IMFINZI, 30 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou

l'équivalent chaque jour) et 2 patients ont également reçu de l'infliximab. Dans le groupe recevant le placebo, 12 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour) et 1 patient a également reçu du cyclophosphamide et du tacrolimus. La pneumonite s'est résorbée chez 29 patients du groupe traité par IMFINZI comparativement à 6 patients du groupe recevant le placebo.

Chez les patients atteints d'un CPPC-SL traités par IMFINZI à 1500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie après la fin d'une chimioradiothérapie concomitante (n = 262), une pneumonite d'origine immunitaire est survenue chez 31 patients (11,8 %), y compris des cas de grade 3 chez 5 patients (1,9 %) et un cas de grade 5 chez 1 patient (0,4 %). Le délai médian avant l'apparition de la pneumonite a été de 55 jours (plage : 1 à 375 jours). Au total, 25 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour) et 1 patient a également reçu de l'infliximab. Le traitement a été arrêté chez 13 patients. La pneumonite s'est résorbée chez 18 patients.

IMFINZI + trémélimumab (population regroupée de patients atteints de différents types de cancers)

Chez les patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab (n = 2280), une pneumonite d'origine immunitaire est survenue chez 86 patients (3,8 %), y compris des cas de grade 3 (30 patients; 1,3 %), de grade 4 (1 patient; < 0,1 %) et de grade 5 (7 patients; 0,3 %). Le délai médian avant l'apparition de la pneumonite a été de 57 jours (plage : 8 à 912 jours). Tous les patients ont reçu une corticothérapie à action générale et 79 des 86 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour). Sept patients ont également reçu d'autres immunosuppresseurs. Le traitement a été arrêté chez 39 patients (1,7 %). La pneumonite s'est résorbée chez 51 patients.

Population regroupée de patients atteints d'un CHC

Chez les patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab pour le CHC inopérable, une pneumonite d'origine immunitaire est survenue chez 6 patients (1,3 %), y compris des cas de grade 3 (1 patient; 0,2 %) et de grade 5 (mortel) (1 patient; 0,2 %). Le délai médian avant l'apparition de la pneumonite a été de 29 jours (plage : 5 à 774 jours). Tous les patients ont reçu une corticothérapie à action générale et 5 des 6 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour). Un patient a également reçu d'autres immunosuppresseurs. Le traitement a été arrêté chez 2 patients. La pneumonite s'est résorbée chez 3 patients.

Hépatite d'origine immunitaire

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

IMFINZI + trémélimumab (population regroupée de patients atteints de différents types de cancers)

Chez les patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab (n = 2280), une hépatite d'origine immunitaire est survenue chez 80 patients (3,5 %), y compris des cas de grade 3 (48 patients; 2,1 %), de grade 4 (8 patients; 0,4 %) et de grade 5 (2 patients; < 0,1 %). Le délai médian avant l'apparition de l'hépatite a été de 36 jours (plage : 1 à 533 jours). Tous les patients ont reçu des corticostéroïdes à action générale; 68 des 80 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour). Huit

patients ont également reçu d'autres immunosuppresseurs. Le traitement a été arrêté chez 27 patients (1,2 %). L'hépatite s'est résorbée chez 47 patients.

Population regroupée de patients atteints d'un CHC

Chez les patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab pour le CHC inopérable, une hépatite d'origine immunitaire est survenue chez 34 patients (7,4 %), y compris des cas de grade 3 (20 patients; 4,3 %), de grade 4 (1 patient; 0,2 %) et de grade 5 (mortel) (3 patients; 0,6 %). Le délai médian avant l'apparition de l'hépatite a été de 29 jours (plage : 13 à 313 jours). Tous les patients ont reçu des corticostéroïdes à action générale; 32 des 34 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour). Neuf patients ont également reçu d'autres immunosuppresseurs. Le traitement a été arrêté chez 10 patients. L'hépatite s'est résorbée chez 13 patients.

Colite d'origine immunitaire

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

IMFINZI + trémélimumab (population regroupée de patients atteints de différents types de cancers)

Chez les patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab (n = 2280), une colite ou une diarrhée d'origine immunitaire est survenue chez 167 patients (7,3 %), y compris des cas de grade 3 (76 patients; 3,3 %) et de grade 4 (3 patients; 0,1 %). Le délai médian avant l'apparition de la colite ou de la diarrhée a été de 57 jours (plage : 3 à 906 jours). Tous les patients ont reçu une corticothérapie à action générale et 151 des 167 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour). Vingt-deux patients ont également reçu d'autres immunosuppresseurs. Le traitement a été arrêté chez 54 patients (2,4 %). La colite ou la diarrhée s'est résorbée chez 141 patients.

Des cas de perforations intestinales ont été rapportés chez les patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab.

Population regroupée de patients atteints d'un CHC

Chez les patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab pour le CHC inopérable, une colite ou une diarrhée d'origine immunitaire est survenue chez 31 patients (6,7 %), y compris des cas de grade 3 chez 17 patients (3,7 %). Le délai médian avant l'apparition de la colite ou de la diarrhée a été de 23 jours (plage : 2 à 479 jours). Tous les patients ont reçu des corticostéroïdes à action générale; 28 des 31 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour). Quatre patients ont également reçu d'autres immunosuppresseurs. Le traitement a été arrêté chez 5 patients. La colite ou la diarrhée s'est résorbée chez 29 patients.

On n'a pas observé de perforations intestinales chez les patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab pour le CHC inopérable, mais celles-ci ont été constatées au cours des essais cliniques menés chez des patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab.

Endocrinopathies d'origine immunitaire

Hypothyroïdie d'origine immunitaire

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

IMFINZI + trémélimumab (population regroupée de patients atteints de différents types de cancers)

Chez les patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab (n = 2280), une hypothyroïdie d'origine immunitaire est survenue chez 209 patients (9,2 %), y compris des cas de grade 3 (6 patients; 0,3 %). Le délai médian avant l'apparition de l'hypothyroïdie a été de 85 jours (plage : 1 à 624 jours). Treize patients ont reçu une corticothérapie à action générale et 8 des 13 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour). Deux cent cinq patients ont eu besoin d'une endocrinothérapie. Le traitement a été arrêté chez 3 patients (0,1 %). L'hypothyroïdie s'est résorbée chez 52 patients. L'hypothyroïdie d'origine immunitaire a été précédée d'une hyperthyroïdie d'origine immunitaire chez 25 patients ou d'une thyroïdite d'origine immunitaire chez 2 patients.

Population regroupée de patients atteints d'un CHC

Chez les patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab pour le CHC inopérable, une hypothyroïdie d'origine immunitaire est survenue chez 46 patients (10,0 %). Le délai médian avant l'apparition de l'hypothyroïdie a été de 85 jours (plage : 26 à 763 jours). Un patient a reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour). Tous les patients ont eu besoin d'un autre traitement (thiamazole, carbimazole, propylthio-uracile, perchlorate, bloqueur des canaux calciques ou bêta-bloquant). L'hypothyroïdie s'est résorbée chez 6 patients. L'hypothyroïdie d'origine immunitaire a été précédée d'une hyperthyroïdie d'origine immunitaire chez 4 patients.

Hyperthyroïdie d'origine immunitaire

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

IMFINZI + trémélimumab (population regroupée de patients atteints de différents types de cancers)

Chez les patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab (n = 2280), une hyperthyroïdie d'origine immunitaire est survenue chez 62 patients (2,7 %), y compris des cas de grade 3 (5 patients; 0,2 %). Le délai médian avant l'apparition de l'hyperthyroïdie a été de 33 jours (plage : 4 à 176 jours). Dix-huit patients ont reçu une corticothérapie à action générale

et 11 des 18 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour). Cinquante-trois patients ont eu besoin d'un autre traitement (thiamazole, carbimazole, propylthio-uracile, perchlorate, bloqueur des canaux calciques ou bêta-bloquant). Le traitement a été arrêté chez 1 patient (< 0,1 %). L'hyperthyroïdie s'est résorbée chez 47 patients.

Population regroupée de patients atteints d'un CHC

Chez les patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab pour le CHC inopérable, une hyperthyroïdie d'origine immunitaire est survenue chez 21 patients (4,5 %), y compris un cas de grade 3 (1 patient; 0,2 %). Le délai médian avant l'apparition de l'hyperthyroïdie a été de 30 jours (plage : 13 à 60 jours). Quatre patients ont reçu des corticostéroïdes à action générale et une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour). Vingt patients ont eu besoin d'un autre traitement (thiamazole, carbimazole, propylthio-uracile, perchlorate, bloqueur des canaux calciques ou bêta-bloquant). Le traitement a été arrêté chez 1 patient en raison d'une hyperthyroïdie. L'hyperthyroïdie s'est résorbée chez 17 patients.

Thyroïdite d'origine immunitaire

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

IMFINZI + trémélimumab (population regroupée de patients atteints de différents types de cancers)

Chez les patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab (n = 2280), une thyroïdite d'origine immunitaire est survenue chez 15 patients (0,7 %), y compris un cas de grade 3 (1 patient; < 0,1 %). Le délai médian d'apparition de la thyroïdite a été de 57 jours (plage : 22 à 141 jours). Cinq patients ont reçu une corticothérapie à action générale et 2 des 5 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour). Treize patients ont eu besoin d'un autre traitement, notamment d'une hormonothérapie substitutive, de thiamazole, de carbimazole, de propylthio-uracile, de perchlorate, d'un bloqueur des canaux calciques ou d'un bêta-bloquant. Aucun patient n'a cessé le traitement en raison d'une thyroïdite d'origine immunitaire. La thyroïdite s'est résorbée chez 5 patients.

Population regroupée de patients atteints d'un CHC

Chez les patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab pour le CHC inopérable, une thyroïdite d'origine immunitaire est survenue chez 6 patients (1,3 %). Le délai médian avant l'apparition de la thyroïdite a été de 56 jours (plage : 7 à 84 jours). Deux patients ont reçu une corticothérapie à action générale et 1 des 2 patients a reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour). Tous les patients ont eu besoin d'un autre traitement, notamment d'une hormonothérapie substitutive, de thiamazole, de carbimazole, de propylthio-uracile, de perchlorate, d'un bloqueur des canaux calciques ou d'un bêta-bloquant. La thyroïdite s'est résorbée chez 2 patients.

Insuffisance surrénalienne d'origine immunitaire

Chez les patients recevant IMFINZI en monothérapie, une insuffisance surrénalienne d'origine immunitaire est survenue chez 14 patients (0,5 %), y compris des cas de grade 3 (3 patients; < 0,1 %). Le délai médian avant l'apparition de l'insuffisance surrénalienne a été de 146 jours

(plage : 20 à 547 jours). Les 14 patients ont reçu des corticostéroïdes à action générale; 4 des 14 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour). Aucun patient n'a cessé le traitement par IMFINZI en raison d'une insuffisance surrénalienne d'origine immunitaire. L'insuffisance surrénalienne s'est résorbée chez 3 patients.

IMFINZI + trémélimumab (population regroupée de patients atteints de différents types de cancers)

Chez les patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab (n = 2280), une insuffisance surrénalienne d'origine immunitaire est survenue chez 33 patients (1,4 %), y compris des cas de grade 3 (16 patients; 0,7 %) et de grade 4 (1 patient; < 0,1 %). Le délai médian avant l'apparition de l'insuffisance surrénalienne a été de 105 jours (plage : 20 à 428 jours). Trente-deux patients ont reçu des corticostéroïdes à action générale et 11 des 32 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour). Sept patients ont eu besoin d'une endocrinothérapie. Le traitement a été arrêté chez 1 patient (< 0,1 %). L'insuffisance surrénalienne s'est résorbée chez 11 patients.

Population regroupée de patients atteints d'un CHC

Chez les patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab pour le CHC inopérable, une insuffisance surrénalienne d'origine immunitaire est survenue chez 6 patients (1,3 %), y compris un cas de grade 3 (1 patient; 0,2 %). Le délai médian avant l'apparition de l'insuffisance surrénalienne a été de 64 jours (plage : 43 à 504 jours). Tous les patients ont reçu une corticothérapie à action générale et 1 des 6 patients a reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour). L'insuffisance surrénalienne s'est résorbée chez 2 patients.

Hypophysite/hypopituitarisme d'origine immunitaire

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

IMFINZI + trémélimumab (population regroupée de patients atteints de différents types de cancers)

Chez les patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab (n = 2280), une hypophysite/un hypopituitarisme d'origine immunitaire est survenu chez 16 patients (0,7 %), y compris des cas de grade 3 (8 patients; 0,4 %). Le délai médian avant l'apparition de l'hypophysite/l'hypopituitarisme a été de 123 jours (plage : 63 à 388 jours). Tous les patients ont reçu une corticothérapie à action générale et 8 des 16 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour). Quatre patients ont également eu besoin d'une endocrinothérapie. Le traitement a été arrêté chez 2 patients (< 0,1 %). L'hypophysite/l'hypopituitarisme s'est résorbé chez 7 patients.

Population regroupée de patients atteints d'un CHC

Chez les patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab pour le CHC inopérable, une hypophysite/un hypopituitarisme d'origine immunitaire est survenu chez 5 patients (1,1 %). Le délai médian avant l'apparition de ces effets a été de 149 jours (plage : 27 à 242 jours). Quatre patients ont reçu des corticostéroïdes à action générale et 1 des 4 patients a reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour). Trois patients ont également eu besoin d'une endocrinothérapie. L'hypophysite ou l'hypopituitarisme s'est résorbé chez 2 patients.

Diabète de type 1 d'origine immunitaire

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

IMFINZI + trémélimumab (population regroupée de patients atteints de différents types de cancers)

Chez les patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab (n = 2280), un diabète de type 1 d'origine immunitaire est survenu chez 6 patients (0,3 %), y compris des cas de grade 3 (1 patient; < 0,1 %) et de grade 4 (2 patients; < 0,1 %). Le délai médian avant l'apparition du diabète de type 1 a été de 58 jours (plage : 7 à 220 jours). Tous les patients ont eu besoin d'insuline. Le traitement a été arrêté chez 1 patient < 0,1 %. Le diabète de type 1 s'est résorbé chez 1 patient.

Population regroupée de patients atteints d'un CHC

On n'a pas observé de diabète de type 1 d'origine immunitaire chez les patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab pour le CHC inopérable, mais celui-ci a été constaté au cours des essais cliniques menés chez des patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab.

Néphrite d'origine immunitaire

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

IMFINZI + trémélimumab (population regroupée de patients atteints de différents types de cancers)

Chez les patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab (n = 2280), une néphrite d'origine immunitaire est survenue chez 9 patients (0,4 %), y compris un cas de grade 3 (1 patient; < 0,1 %). Le délai médian d'apparition de la néphrite a été de 79 jours (plage : 39 à 183 jours). Tous les patients ont reçu des corticostéroïdes à action générale et 7 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour). Le traitement a été arrêté chez 3 patients (0,1 %). La néphrite s'est résorbée chez 5 patients.

Population regroupée de patients atteints d'un CHC

Chez les patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab pour le CHC inopérable, une néphrite d'origine immunitaire est survenue chez 4 patients (0,9 %), y compris des cas de grade 3 (2 patients; 0,4 %). Le délai médian avant l'apparition de la néphrite a été de 53 jours (plage : 26 à 242 jours). Tous les patients ont reçu des corticostéroïdes à action générale et 3 des 4 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour). Le traitement a été arrêté chez 2 patients. La néphrite s'est résorbée chez 3 patients.

Éruption cutanée d'origine immunitaire

Chez les patients recevant IMFINZI en monothérapie, une éruption cutanée ou une dermatite d'origine immunitaire (y compris la pemphigoïde) est survenue chez 50 patients (1,7 %), y compris des cas de grade 3 (12 patients; 0,4 %). Le délai médian avant l'apparition de l'éruption

cutanée ou de la dermatite a été de 43 jours (plage : 4 à 333 jours). Vingt-quatre des 50 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour). Le traitement par IMFINZI a été arrêté chez 3 patients. L'éruption ou la dermatite s'est résorbée chez 31 patients.

IMFINZI + trémélimumab (population regroupée de patients atteints de différents types de cancers)

Chez les patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab (n = 2280), une éruption cutanée ou une dermatite d'origine immunitaire (y compris la pemphigoïde) est survenue chez 112 patients (4,9 %), y compris des cas de grade 3 (17 patients; 0,7 %). Le délai médian avant l'apparition de l'éruption cutanée ou de la dermatite a été de 35 jours (plage : 1 à 778 jours). Tous les patients ont reçu une corticothérapie à action générale et 59 des 112 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour). Le traitement a été arrêté chez 10 patients (0,4 %). L'éruption cutanée ou la dermatite s'est résorbée chez 65 patients.

Population regroupée de patients atteints d'un CHC

Chez les patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab pour le CHC inopérable, une éruption cutanée ou une dermatite d'origine immunitaire (y compris la pemphigoïde) est survenue chez 26 patients (5,6 %), y compris des cas de grade 3 (9 patients; 1,9 %) et de grade 4 (1 patient; 0,2 %). Le délai médian d'apparition de l'éruption cutanée ou de la dermatite a été de 25 jours (plage : 2 à 933 jours). Tous les patients ont reçu des corticostéroïdes à action générale et 14 des 26 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour). Un patient a reçu d'autres immunosuppresseurs. Le traitement a été arrêté chez 3 patients. L'éruption cutanée ou la dermatite s'est résorbée chez 19 patients.

Pancréatite d'origine immunitaire

Population regroupée de patients atteints d'un CHC

Chez les patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab pour le CHC inopérable, une pancréatite d'origine immunitaire est survenue chez 9 patients (1,9 %), y compris des cas de grades 3-4 chez 7 patients (1,5 %). Le délai médian d'apparition de la pancréatite a été de 37 jours (plage : 27 à 534 jours). Tous les patients ont reçu des corticostéroïdes à action générale et 7 des 9 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour). La pancréatite s'est résorbée chez 6 patients.

Autres effets indésirables d'origine immunitaire

Population regroupée de patients atteints d'un CHC

Les effets indésirables d'origine immunitaire suivants, significatifs sur le plan clinique, sont survenus chez moins de 1 % des 462 patients atteints d'un CHC inopérable traités par IMFINZI en association avec le trémélimumab lors des essais cliniques : myocardite (mortelle), myosite, myasthénie grave (mortelle), syndrome de Stevens-Johnson et hypoparathyroïdie.

L'effet indésirable d'origine immunitaire suivant est survenu à une fréquence inférieure à 1 % lors des essais cliniques menés auprès de patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab : syndrome de Guillain-Barré.

Réactions liées à la perfusion

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

IMFINZI + trémélimumab (population regroupée de patients atteints de différents types de cancers)

Chez les patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab (n = 2280), des réactions liées à la perfusion sont survenues chez 45 patients (2,0 %), y compris des cas de grade 3 (2 patients; < 0,1 %). Aucun cas de grade 4 ou 5 n'a été observé.

Population regroupée de patients atteints d'un CHC

Chez les patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab pour le CHC inopérable, des réactions liées à la perfusion sont survenues chez 7 patients (1,5 %).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

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

Les effets indésirables additionnels suivants ont été rapportés chez moins de 1 % des patients atteints de CVEM opérable et traités par IMFINZI en association avec la gemcitabine et le cisplatine dans l'étude NIAGARA.

Troubles hématologiques et du système lymphatique : pancytopénie (0,6 %)

Troubles cardiaques : myocardite (0,2 %)

Troubles endocriniens : hypopituitarisme/hypophysite (0,6 %), thyroïdite (0,4 %), insuffisance surrénalienne (0,4 %)

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite (0,4 %)

Troubles hépatobiliaires : hépatite (0,8 %)

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

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myosite (0,9 %), arthrite d'origine immunitaire (0,2 %)

Troubles du système nerveux : myasthénie grave (0,2 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pneumopathie interstitielle (0,2 %)

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : dermatite (0,9 %), sueurs nocturnes (0,6 %), pemphigoïde (0,2 %)

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

Les effets indésirables additionnels suivants ont été rapportés chez moins de 1 % des patients traités par IMFINZI en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine dans l'étude AEGEAN.

Troubles hématologiques et du système lymphatique : pancytopénie (0,2 %)

Troubles cardiaques : myocardite (0,2 %)

Troubles endocriniens : thyroïdite (0,7 %), hypopituitarisme/hypophysite (0,5 %), diabète de type 1 (0,2 %)

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite (0,7 %)

Infections et infestations : candidose buccale (0,7 %), infections dentaires et des tissus mous de la cavité buccale (0,7 %)

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthrite d'origine immunitaire (0,2 %)

Troubles du système nerveux : encéphalite (0,2 %), myasthénie grave (0,2 %)

Troubles rénaux et urinaires : néphrite (0,5 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pneumopathie interstitielle (0,7 %)

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

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

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

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

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

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

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

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myosite (0,4 %)

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

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

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

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

Les effets indésirables additionnels suivants ont été rapportés chez moins de 1 % des patients traités par IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de sels de platine dans l'étude POSEIDON.

Troubles hématologiques et du système lymphatique : thrombocytopénie immunitaire (0,3 %)

Troubles cardiaques : myocardite (0,3 %)

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

Infections et infestations : infections dentaires et des tissus mous de la cavité buccale (0,6 %)

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myosite (0,3 %), polymyosite (0,3 %)

Troubles du système nerveux : encéphalite (0,6 %)

Troubles rénaux et urinaires : néphrite (0,6 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pneumopathie interstitielle (0,6 %)

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

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

Les effets indésirables additionnels suivants ont été rapportés chez moins de 1 % des patients atteints d'un CPPC-SL et traités par IMFINZI dans l'étude ADRIATIC.

Troubles cardiaques : myocardite (0,4 %)

Troubles endocriniens : hypopituitarisme/hypophysite (0,8 %), diabète de type 1 (0,4 %)

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite (0,4 %)

Troubles du système nerveux : encéphalite (0,4 %)
Troubles rénaux et urinaires : dysurie (0,4 %), néphrite (0,4 %)

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

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

Troubles endocriniens : diabète de type 1 (0,8 %)
Troubles gastro-intestinaux : colite (comprend colite, entérite et proctite) (0,8 %)
Infections et infestations : candidose buccale (0,8 %), grippe (0,4 %)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthrite d'origine immunitaire (0,8 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dysphonie (0,8 %), pneumopathie interstitielle (0,8 %)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : sueurs nocturnes (0,4 %)

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

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

Troubles cardiaques : tachycardie (0,6 %)
Troubles endocriniens : thyroïdite (0,3 %), diabète de type 1 (0,3 %)
Troubles gastro-intestinaux : pancréatite (0,9 %), colite (0,3 %)
Infections et infestations : infections dentaires et des tissus mous de la cavité buccale (0,9 %)
Troubles rénaux et urinaires : protéinurie (0,9 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pneumonite (0,9 %), dysphonie (0,9 %), pneumopathie interstitielle (0,3 %)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : sueurs nocturnes (0,6 %), pemphigoïde (0,3 %)

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

Les effets indésirables additionnels suivants, considérés comme liés au médicament, ont été rapportés chez moins de 1 % des patients traités par IMFINZI en association avec le trémélimumab dans l'étude HIMALAYA. Les effets indésirables présentés ailleurs sont exclus.

Troubles cardiovasculaires : myocardite (0,5 %)
Troubles endocriniens : hypopituitarisme/hypophysite (0,8 %)
Troubles oculaires : décollement de la rétine (0,5 %)
Infections et infestations : candidose buccale (0,8 %)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myosite (0,8 %), polymyosite (0,3 %)
Troubles du système nerveux : myasthénie grave (0,5 %)
Troubles rénaux et urinaires : néphrite (0,8 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pneumopathie interstitielle (0,3 %)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : pemphigoïde (0,3 %)

Les effets indésirables additionnels suivants, considérés comme liés au médicament, ont été rapportés chez moins de 1 % des patients traités par IMFINZI en monothérapie dans l'étude HIMALAYA. Les effets indésirables présentés ailleurs sont exclus.

Troubles cardiovasculaires : myocardite (0,3 %)

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

Troubles du système nerveux : myasthénie grave (0,3 %)

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

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

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

Les effets indésirables additionnels suivants ont été rapportés chez moins de 1 % des patients traités par IMFINZI en association avec la chimiothérapie FLOT dans l'étude MATTERHORN.

Troubles cardiovasculaires : myocardite (0,2 %)

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

Infections et infestations : candidose buccale (0,8 %), infections dentaires et des tissus mous de la cavité buccale (0,8 %)

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myosite (0,2 %), arthrite d'origine immunitaire (0,2 %)

Troubles du système nerveux : syndrome de Guillain-Barré (0,2 %)

Troubles rénaux et urinaires : néphrite (0,8 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pneumopathie interstitielle (0,6 %)

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : sueurs nocturnes (0,4 %), pemphigoïde (0,3 %), syndrome de Stevens-Johnson (0,2 %)*

* Un cas de syndrome de Stevens-Johnson est survenu 183 jours après l'instauration du traitement par IMFINZI + FLOT et 29 jours après l'administration de bêta-lactamines pour une infection liée à un dispositif médical considérée par le chercheur comme liée au traitement.

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

Résultats des études cliniques

Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique

Les changements dans les paramètres de laboratoire étaient principalement de grade 1 ou 2, et la fréquence d'aggravation au grade 3 ou 4 était généralement faible (tableau 17).

Tableau 17 – Aggravation des résultats anormaux aux examens de laboratoire par rapport au départ survenue chez ≥ 1 % (grade 3 ou 4) des patients atteints d'un carcinome urothélial et traités par IMFINZI (étude 1108)

Analyses de laboratoire	IMFINZI (N = 191)			
	n	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 ou 4 ^a n (%)
Anémie	180	25 (13,9)	38 (21,1)	22 (12,2)
Hyponatrémie	179	62 (34,6)	0	19 (10,6)
Diminution du nombre de lymphocytes	180	20 (11,1)	41 (22,8)	19 (10,6)
Hypermagnésémie	176	13 (7,4)	0	7 (4,0)
Hausse du taux de phosphatase alcaline	179	28 (15,6)	15 (8,4)	7 (3,9)

Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	179	35 (19,6)	5 (2,8)	7 (3,9)
Hypercalcémie	176	16 (9,1)	4 (2,3)	6 (3,4)
Hyperglycémie	178	47 (26,4)	26 (14,6)	6 (3,4)
Hausse du taux sanguin de bilirubine	179	9 (5,0)	6 (3,4)	4 (2,2)
Hyperkaliémie	179	21 (11,7)	8 (4,5)	4 (2,2)
Hausse de la créatininémie	180	40 (22,2)	16 (8,9)	4 (2,2)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	180	27 (15,0)	6 (3,3)	2 (1,1)
Baisse de la numération des neutrophiles	178	5 (2,8)	7 (3,9)	2 (1,1)
Hypoalbuminémie	179	34 (19,0)	31 (17,3)	2 (1,1)
Hypokaliémie	179	16 (8,9)	0	2 (1,1)

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

Cancer de la vessie avec envahissement musculaire opérable

Les variations des résultats anormaux aux examens de laboratoire s'étant aggravés par rapport aux valeurs initiales chez les patients atteints d'un CVEM opérable sont présentées au tableau 18.

Tableau 18 – Aggravation des résultats anormaux aux examens de laboratoire par rapport au départ survenue chez ≥ 20 % des patients atteints de CVEM opérable de l'étude NIAGARA

Résultats de laboratoire anormaux	IMFINZI + gemcitabine et cisplatine (N = 530)		Gemcitabine et cisplatine (N = 526)	
	Tout grade (%)	Grade [†] 3 ou 4 (%) [‡]	Tout grade (%)	Grade [†] 3 ou 4 (%) [‡]
Hausse de la créatininémie	63,3	9,5	58,0	6,7
Baisse du taux de sodium	54,3	9,5	55,5	10,4
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	53,4	2,3	54,0	4,0
Baisse du taux de calcium	51,8	1,3	42,7	1,2
Hausse du taux de potassium	50,8	4,2	49,2	4,4
Hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase	46,7	4,1	43,8	3,8
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	42,0	1,5	38,8	2,1
Hausse du taux de lipase	39,8	13,9	40,0	13,1

Baisse du taux de magnésium	37,7	1,9	36,6	2,3
Hausse du taux d'amylase	35,9	7,5	33,4	3,4
Hausse du taux de phosphatase alcaline	25,7	0,8	24,9	0,4
Hématologie				
Anémie	88,1	13,4	87,3	13,4
Leucopénie	81,8	10,8	82,1	12,3
Neutropénie	75,9	31,3	74,0	33,8
Thrombocytopénie	52,1	6,1	49,5	6,7
Lymphocytopénie	44,0	10,2	40,0	7,5

* On détermine si la fréquence seuil est atteinte ou non en tenant compte de tout changement de grade par rapport au départ.

† Classées en fonction de la version 5.0 des CTCAE du NCI.

‡ La fréquence de chaque résultat anormal est fondée sur le nombre de patients pour lesquels on disposait à la fois d'une mesure effectuée au départ et d'au moins une mesure effectuée pendant l'étude : IMFINZI + gemcitabine et cisplatine (page : 482 à 528) et gemcitabine et cisplatine (page : 467 à 521).

Cancer du poumon non à petites cellules opérable

Le tableau 19 présente la fréquence des résultats anormaux aux examens de laboratoire rapportés chez les patients atteints d'un CPNPC opérable dans l'étude AEGEAN.

Tableau 19 – Aggravation des résultats anormaux aux examens de laboratoire par rapport au départ chez les patients traités par IMFINZI dans l'étude AEGEAN (période globale de traitement; survenant chez ≥ 20 % des patients)

Résultats de laboratoire anormaux ^a	IMFINZI + chimiothérapie (n = 401) ^b		Placebo + chimiothérapie (n = 398) ^c	
	Tout grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tout grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Hématologie				
Anémie	78,7	9,5	75,4	8,8
Leucopénie	62,7	11,0	65,1	10,6
Neutropénie	52,4	25,1	56,5	27,9
Thrombocytopénie	46,5	6,8	44,2	7,5
Lymphopénie	47,9	11,0	42,5	9,8
Chimie				
Hypocalcémie	52,3	3,0	52,8	4,0
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	50,0	5,8	43,4	2,0
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	48,2	3,5	39,4	1,8
Hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase	36,3	4,7	35,7	2,4
Hyponatrémie	35,9	5,3	33,8	6,1
Hyperkaliémie	35,7	1,8	30,1	1,8
Hausse du taux de créatinine	31,7	1,3	28,3	2,8

Résultats de laboratoire anormaux ^a	IMFINZI + chimiothérapie (n = 401) ^b		Placebo + chimiothérapie (n = 398) ^c	
	Tout grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tout grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Hausse du taux d'amylase	25,3	5,5	24,4	3,9
Hausse du taux de lipase	24,1	5,4	25,8	7,5
Hypomagnésémie	22,1	2,8	19,9	3,4
Hypokaliémie	16,6	3,5	21,3	5,3

^a Classées en fonction de la version 5 des CTCAE du NCI.

^b Le dénominateur utilisé pour calculer le taux variait de 349 à 399 selon le nombre de patients pour lesquels il y avait une valeur au départ et au moins une autre valeur après le début du traitement.

^c Le dénominateur utilisé pour calculer le taux variait de 333 à 398 selon le nombre de patients pour lesquels il y avait une valeur au départ et au moins une autre valeur après le début du traitement.

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

Le tableau 20 présente la fréquence des résultats anormaux aux examens de laboratoire rapportés chez les patients atteints d'un CPNPC de stade III localement avancé et inopérable dans l'étude PACIFIC.

Tableau 20 – Aggravation des résultats anormaux aux examens de laboratoire par rapport au départ et ont été observés plus souvent (fréquence de ≥ 5 % plus élevée que sous placebo) chez les patients atteints d'un CPNPC de stade III localement avancé et inopérable traités par IMFINZI dans le cadre de l'étude PACIFIC

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

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

TSH = thyroïdostimuline

Cancer du poumon non à petites cellules métastatique

Le tableau 21 présente la fréquence des résultats de laboratoire anormaux rapportés chez les patients atteints d'un CPNPC métastatique dans l'étude POSEIDON.

Tableau 21 – Aggravation des résultats anormaux aux épreuves de laboratoire par rapport au départ chez les patients traités par IMFINZI dans l'étude POSEIDON (survenue chez ≥ 20 % des patients)

Résultats de laboratoire anormaux*	IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de sels de platine†		Chimiothérapie à base de sel de platine§	
	Tout grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tout grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Paramètres biochimiques				
Hausse de la créatininémie	88,6	4,0	82,6	1,9
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	63,6	6,2	56,4	4,7
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	63,3	5,2	55,5	2,2
Hypocalcémie	58,4	0,9	48,7	0,9
Hyponatrémie	54,8	12,7	49,8	11,0
Hyperkaliémie	48,6	2,2	35,0	2,8
Hyperglycémie	42,5	6,2	37,0	3,1
Hausse du taux d'amylase	40,7	9,4	24,7	5,8
Hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase	37,8	2,2	34,9	4,7
Hausse du taux de lipase	35,5	13,6	25,1	5,2
Hausse du taux de phosphatase alcaline	33,4	3,4	25,9	1,2
Baisse du taux d'albumine	26,9	1,9	18,2	0,9
Hypokaliémie	20,7	6,5	17,2	2,8
Hypomagnésémie	12,2	4,1	22,9	0
Hématologie				
Anémie	84,0	23,6	83,6	25,1
Leucopénie	76,7	21,5	81,4	18,3
Neutropénie	70,6	36,8	68,7	31,6
Lymphocytopénie	66,6	19,6	60,4	18,6
Thrombocytopénie	52,8	10,7	54,5	11,8

* Classés en fonction de la version 4.03 des CTCAE du NCI.

† Le dénominateur utilisé pour calculer le taux variait de 45 à 326 selon le nombre de patients pour lesquels il y avait une valeur au départ et au moins une autre valeur après le début du traitement.

§ Le dénominateur utilisé pour calculer le taux variait de 43 à 323 selon le nombre de patients pour lesquels il y avait une valeur au départ et au moins une autre valeur après le début du traitement.

Cancer du poumon à petites cellules de stade limité

Le tableau 22 présente la fréquence des résultats anormaux aux examens de laboratoire rapportés chez les patients atteints d'un CPPC-SL recevant IMFINZI dans l'étude ADRIATIC.

Tableau 22 – Aggravation des résultats anormaux aux examens de laboratoire par rapport au départ survenant chez ≥ 20 % des patients dans l'étude ADRIATIC

Résultats anormaux aux examens de laboratoire ^a	IMFINZI ^b		Placebo ^c	
	Tout grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tout grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Paramètres biochimiques				
Hausse de la créatininémie	86	0	81	0,8
Hypocalcémie	43	0	43	0,8
Hyperglycémie	38	3,2	45	1,5
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	36	2,3	29	2,3
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	33	2,3	28	1,5
Hausse du taux de gamma-glutamyl transférase	32	7	27	2,9
Baisse du taux de sodium	32	5	29	6,2
Hausse du taux de potassium	23	1,2	17	0,8
Hématologie				
Baisse du nombre de lymphocytes	34	10	33	10
Baisse du nombre de leucocytes	26	0,4	33	1,1

^a Classés en fonction de la version 4.03 des CTCAE du NCI.

^b Le dénominateur utilisé pour calculer le taux variait de 63 à 259 selon le nombre de patients pour lesquels il y avait une valeur au départ et au moins une autre valeur après le début du traitement.

^c Le dénominateur utilisé pour calculer le taux variait de 65 à 262 selon le nombre de patients pour lesquels il y avait une valeur au départ et au moins une autre valeur après le début du traitement.

Cancer du poumon à petites cellules de stade étendu

Le tableau 23 présente la fréquence des résultats anormaux aux examens de laboratoire rapportés chez les patients recevant IMFINZI dans l'étude CASPIAN.

Tableau 23 – Aggravation des résultats anormaux aux examens de laboratoire par rapport au départ chez les patients traités par IMFINZI dans le cadre de l'étude CASPIAN

Résultats de laboratoire anormaux	IMFINZI avec étoposide et carboplatine ou cisplatine (N = 265)		Étoposide et carboplatine ou cisplatine (N = 266)	
	Tout grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tout grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Hausse de la créatininémie	84,8	3,4	83,5	1,1

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

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

Cancer des voies biliaires localement avancé ou métastatique

Le tableau 24 présente la fréquence des résultats anormaux aux examens de laboratoire rapportés chez les patients atteints d'un CVB localement avancé ou métastatique dans l'étude TOPAZ-1.

Tableau 24 – Aggravation des résultats anormaux aux examens de laboratoire par rapport au départ chez les patients traités par IMFINZI dans le cadre de l'étude TOPAZ-1 (survenue chez ≥ 20 % des patients)

Résultats de laboratoire anormaux	IMFINZI, gemcitabine et cisplatine (N = 338)		Placebo, gemcitabine et cisplatine (N = 342)	
	Tout grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tout grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Hématologie				
Anémie	89,6	30,7	88,9	27,6
Leucopénie	83,6	27,8	80,9	28,2
Neutropénie	74,9	47,8	74,5	49,3
Thrombocytopénie	70,7	17,7	67,4	17,6
Lymphopénie	69,4	23,1	56,1	15,4
Paramètres biochimiques				
Hyponatrémie	56,1	17,6	48,8	12,9
Hypocalcémie	51,7	1,8	48,4	2,4
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	50,7	6,6	48,7	6,2

Résultats de laboratoire anormaux	IMFINZI, gemcitabine et cisplatine (N = 338)		Placebo, gemcitabine et cisplatine (N = 342)	
	Tout grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tout grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	41,0	7,5	38,1	7,9
Hypomagnésémie	40,7	4,5	37,5	2,2
Hyperkaliémie	38,8	2,1	36,8	2,1
Hausse du taux de lipase	36,1	13,8	25,6	11,0
Hypoalbuminémie	36,0	3,6	30,0	2,9
Hausse de la créatininémie	35,8	5,1	35,8	2,1
Hausse du taux d'amylase	31,4	6,3	24,4	5,9
Hyperbilirubinémie	25,4	9,6	32,0	13,5
Hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase	24,6	11,5	24,5	12,9
Hypokaliémie	21,2	7,8	20,9	4,4
Hausse du taux de phosphatase alcaline	21,0	1,8	23,9	3,8

Carcinome hépatocellulaire inopérable

Le tableau 25 présente les résultats anormaux aux examens de laboratoire obtenus par les patients traités par IMFINZI en association avec le trémélimumab ou par IMFINZI en monothérapie dans l'étude HIMALAYA.

Tableau 25 – Aggravation des résultats anormaux aux examens de laboratoire par rapport au départ survenue chez $\geq 20\%$ ¹ des patients de l'étude HIMALAYA

Résultats de laboratoire anormaux	IMFINZI + trémélimumab (N = 388)		IMFINZI en monothérapie (N = 388)		Sorafénib (N = 374)	
	Tout grade ² (%) ³	Grade 3 ² ou 4 (%) ³	Tout grade ² (%) ³	Grade 3 ² ou 4 (%) ³	Tout grade ² (%) ³	Grade 3 ² ou 4 (%) ³
Paramètres biochimiques						
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	63,1	26,8	55,1	23,1	54,6	21,1
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	56,2	17,8	51,9	13,1	52,6	12,2
Baisse du taux de sodium	46,0	15,3	37,5	6,7	39,8	11,1
Hausse du taux de bilirubine	41,4	8,2	40,9	7,5	47,4	10,5
Hausse du taux de phosphatase alcaline	41,2	8,3	39,1	8,1	44,4	5,4
Hausse de la glycémie	38,9	13,5	38,6	8,4	29,1	3,7
Baisse du taux de calcium	33,5	0	35,4	0,3	43,0	0,3
Baisse du taux d'albumine	31,3	0,5	24,1	0,5	37,1	1,7
Hausse du taux de potassium	28,4	3,8	25,5	4,6	21,3	2,6
Hausse de la créatininémie	20,9	1,3	18,8	0,3	14,8	0,9
Hématologie						
Baisse du taux d'hémoglobine	51,6	4,8	42,4	4,8	40,3	6,0
Baisse du nombre de lymphocytes	41,4	11,1	43,1	8,6	39,3	10,0
Baisse du nombre de plaquettes	28,8	1,6	29,0	2,2	34,7	3,1
Baisse du nombre de leucocytes	20,2	0,8	30,3	1,4	30,1	1,1

¹ On détermine si la fréquence seuil est atteinte ou non en tenant compte de tout changement de grade par rapport au départ chez les patients traités par IMFINZI en association avec le trémélimumab.

² Classées en fonction de la version 4.03 des CTCAE du NCI.

³ La fréquence de chaque résultat anormal est fondée sur le nombre de patients pour lesquels on disposait à la fois d'une mesure effectuée au départ et d'au moins une mesure effectuée pendant l'étude : IMFINZI et trémélimumab (page : 367 à 378) et sorafénib (page : 344 à 352).

Cancer de l'endomètre avancé ou récidivant avec déficience du système de réparation des mésappariements (dMMR)

Le tableau 26 présente les résultats anormaux aux examens de laboratoire obtenus dans l'étude DUO-E.

Tableau 26 – Aggravation des résultats anormaux aux examens de laboratoire par rapport au départ survenue chez $\geq 20\%$ des patientes avec dMMR dans le cadre de l'étude DUO-E

Résultats anormaux aux examens de laboratoire	IMFINZI + carboplatine et paclitaxel [†]		Placebo + carboplatine et paclitaxel [†]	
	Tout grade (%)	Grade 3 ou 4 (%) [‡]	Tout grade (%)	Grade 3 ou 4 (%) [‡]
Paramètres biochimiques				
Baisse du taux de magnésium	36	0	30	2,5
Hausse du taux d'ALAT	32	2,3	22	2,2
Hausse du taux d'ASAT	30	2,3	22	0
Baisse du taux de potassium	25	0	24	2,2
Hausse du taux de phosphatase alcaline	20	0	16	0

[†] La fréquence de chaque résultat anormal est fondée sur le nombre de patientes pour lesquelles on disposait à la fois d'une mesure effectuée au départ et d'au moins une mesure effectuée pendant l'étude : IMFINZI + carboplatine et paclitaxel (page : 40 à 44) et carboplatine et paclitaxel (page : 37 à 46). ALAT = alanine aminotransférase; ASAT = aspartate aminotransférase

Adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne opérable

Le tableau 27 présente les résultats anormaux aux examens de laboratoire obtenus dans l'étude MATTERHORN.

Tableau 27 – Aggravation des résultats anormaux aux examens de laboratoire par rapport au départ survenue chez $\geq 20\%$ des patients dans le cadre de l'étude MATTERHORN

Résultats anormaux aux examens de laboratoire [*]	IMFINZI + chimiothérapie FLOT [†]		Placebo + chimiothérapie FLOT ^p	
	Tout grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tout grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Paramètres biochimiques				
Hausse du taux d'ASAT	72,5	5,5	69,2	6,4
Hausse du taux d'ALAT	69,6	7,2	65,2	6,2
Hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase	57,4	10,2	51,3	6,1
Hausse du taux de lipase	54,9	15,8	54,9	15,1
Hausse du taux de phosphatase alcaline	52,7	3,2	51,2	1,5
Hypocalcémie	45,4	0,8	46,9	2,6
Hausse du taux d'amylase	41,7	6,3	38,7	4,5
Hypokaliémie	39,2	8,3	39,7	8,3
Hyponatrémie	32,8	4,4	32,3	4,7
Hypoalbuminémie	31,0	1,5	31,3	0,2
Hyperkaliémie	21,6	0,6	25,6	1,3

Résultats anormaux aux examens de laboratoire*	IMFINZI + chimiothérapie FLOT [†]		Placebo + chimiothérapie FLOT [‡]	
	Tout grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tout grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Hématologie				
Leucopénie	74,8	14,0	78,8	16,5
Neutropénie	69,9	41,1	74,2	44,4
Anémie	67,8	7,2	73,0	8,4
Lymphocytopénie	48,7	12,5	44,9	13,1
Thrombocytopénie	46,6	1,1	45,7	1,9

* Classées en fonction de la version 5.0 des CTCAE du NCI.

† Le dénominateur utilisé pour calculer le taux variait de 444 à 472 selon le nombre de patients pour lesquels il y avait une valeur au départ et au moins une autre valeur après le début du traitement.

‡ Le dénominateur utilisé pour calculer le taux variait de 443 to 468 selon le nombre de patients pour lesquels il y avait une valeur au départ et au moins une autre valeur après le début du traitement.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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

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

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : rhabdomyolyse

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

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

9.3 Interactions médicament-comportement

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

9.4 Interactions médicament-médicament

On a comparé les interactions pharmacocinétiques du durvalumab en association avec d'autres agents thérapeutiques (trémélimumab et/ou une chimiothérapie) et à celles observées avec le durvalumab dans les études CASPIAN, POSEIDON et HIMALAYA, et aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été mise en évidence.

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

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

IMFINZI est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1κ) entièrement humain à haute affinité, qui inhibe de manière sélective l'interaction du PD-L1 avec les molécules PD-1 et CD80 (B7.1) tout en laissant intacte l'interaction entre le PD-1 et le PD-L2. IMFINZI n'entraîne pas de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Le blocage sélectif des interactions entre le PD-L1 et le PD-1 et entre le PD-L1 et le CD80 lève l'inhibition de la réponse immunitaire et stimule la réponse immunitaire antitumorale.

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

L'association du durvalumab (un inhibiteur de PD-L1) et du trémélimumab (un inhibiteur de CTLA-4) stimule l'activation et la fonction des lymphocytes T anti-tumoraux à plusieurs étapes de la réponse immunitaire et maximise l'immunité anti-tumorale.

10.2 Pharmacodynamie

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

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du durvalumab a été évaluée lorsqu'IMFINZI était utilisé en monothérapie, en association avec une chimiothérapie, en association avec le trémélimumab et en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de sels de platine.

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

L'analyse pharmacocinétique de population portant sur 4043 patients a décrit le comportement pharmacocinétique du durvalumab à l'aide d'un modèle de distribution à deux compartiments intégrant des composantes de clairance linéaire et dépendante du temps. La pharmacocinétique du durvalumab en monothérapie, en association avec une chimiothérapie, en association avec le trémélimumab et en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de sels de platine est comparable.

Les propriétés pharmacocinétiques du durvalumab administré aux doses recommandées chez des patients atteints de différents types de cancers sont décrites ci-dessous.

Tableau 28 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du durvalumab

	Paramètres ^a						
	C_{max} µg/mL (CV, %)	C_{min} µg/mL (CV, %)	ASC µg·jour/mL (CV, %)	Clairance L/jour (CV, %)	Volume de distribution L (CV, %)	T_{max}	t_{1/2} Jours (CV, %)
Première dose à 1500 mg	455 (22,1)	69,7 (38,6)	4270 (22,0)	0,192 (35,5)	5,44 (13,1)	0,042	21,1 (26,3)
1500 mg toutes les 4 semaines, à l'état d'équilibre	616 (26,2)	153 (52,6)	7760 (35,1)				

^a Les paramètres sont rapportés sous forme de moyennes géométriques (CV, %), selon les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population. ASC : aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps entre la dernière dose et la dose suivante; C_{max} : concentration maximale; C_{min} : concentration minimale; CV : coefficient de variation; T_{max} : temps pour atteindre la concentration maximale observée; t_{1/2} : demi-vie d'élimination terminale.

Absorption

Le durvalumab est administré par perfusion intraveineuse (i.v.) et par conséquent, sa biodisponibilité est immédiate et complète. Le T_{max} correspond à la fin de la perfusion, soit 0,042 jour.

Distribution

Selon une analyse pharmacocinétique de population portant sur les patients qui ont reçu le durvalumab en monothérapie aux doses de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, 15 mg/kg toutes les 3 semaines ou 20 mg/kg toutes les 4 semaines, la moyenne géométrique (CV, %) du volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{eq}) était de 5,44 L (13,1 %).

Métabolisme

Le durvalumab devrait être dégradé en petits peptides et acides aminés par les voies cataboliques.

Élimination

Selon une analyse pharmacocinétique de population, la clairance du durvalumab a diminué avec le temps jusqu'à une moyenne géométrique (CV, %) de la clairance à l'état d'équilibre (CL_{eq}) de 8 mL/h (35,5 %) au jour 365; la diminution de la CL_{eq} n'a pas été considérée comme cliniquement pertinente. La moyenne géométrique (CV, %) de la demi-vie terminale (t_{1/2}) selon la clairance à l'état d'équilibre, était d'environ 21,1 jours (26,3 %).

Populations et pathologies particulières

Les covariables suivantes n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du modèle de pharmacocinétique de la population traitée par le durvalumab : taux d'albumine (4,10 à 57,1 g/L), taux de LDH (18,0 à 15 800 U/L), taux de créatinine (25,7 à 279 mL/min), taux de PD-L1 soluble (67,1 à 3470 pg/mL), type de tumeur (poumons, vessie, foie et tumeur solide) et indice fonctionnel ECOG (0, 1 ou 2).

- **Enfants et adolescents** : La pharmacocinétique du durvalumab n'a pas été évaluée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. L'utilisation de ce médicament chez les enfants et les adolescents n'est pas autorisée par Santé Canada.
- **Personnes âgées** : L'analyse pharmacocinétique de population indique que l'âge [plage : 18 à 96 ans] n'a exercé aucun effet d'importance clinique sur les paramètres pharmacocinétiques du durvalumab.
- **Sexe** : D'après l'analyse pharmacocinétique de population, aucune différence d'importance clinique dans la pharmacocinétique du durvalumab n'a été observée en fonction du sexe.
- **Origine ethnique** : D'après l'analyse pharmacocinétique de population, aucune différence d'importance clinique dans la pharmacocinétique du durvalumab n'a été observée en fonction de la race.
- **Insuffisance hépatique** : L'analyse pharmacocinétique de population indique qu'il n'y a pas de différence d'importance clinique dans la pharmacocinétique du durvalumab chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère selon les taux de bilirubine totale (BT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) (taux de BT $\leq$ limite supérieure de la normale [LSN] et taux d'ASAT $>$ LSN, ou taux de BT > 1 à $1,5 \times$ LSN et tout taux d'ASAT; $n = 1078$) ou une insuffisance hépatique modérée (taux de bilirubine $> 1,5$ à $3 \times$ LSN et tout taux d'ASAT; $n = 51$). L'effet d'une insuffisance hépatique grave (taux de bilirubine $> 3,0 \times$ LSN et tout taux d'ASAT) sur la pharmacocinétique du durvalumab est inconnu.
- **Insuffisance rénale** : L'analyse pharmacocinétique de population indique qu'il n'y a pas de différence d'importance clinique dans la pharmacocinétique du durvalumab chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [CICr] ≥ 60 à < 90 mL/min; $n = 1637$) ou modérée (CICr ≥ 30 à < 60 mL/min ; $n = 586$) sur la base de la CICr estimée par la formule de Cockcroft-Gault (C-G). L'effet d'une insuffisance rénale grave (CICr de 15 à 29 mL/min) sur la pharmacocinétique du durvalumab est inconnu.
- **Poids corporel** : L'analyse pharmacocinétique de population semble indiquer qu'il n'y a pas de différence d'importance clinique dans la pharmacocinétique du durvalumab en fonction du poids corporel (de 31 à 175 kg).

10.4 Immunogénicité

Toutes les protéines thérapeutiques sont potentiellement immunogènes.

La détection de la formation d'anticorps dépend grandement de la sensibilité et de la spécificité du test utilisé. De plus, la fréquence de production d'anticorps (y compris les anticorps neutralisants) observée dans un test peut être influencée par plusieurs facteurs, tels que la méthode d'analyse, la manipulation des échantillons, le moment du prélèvement des échantillons, les médicaments concomitants et toute maladie sous-jacente. Pour ces raisons, la comparaison de l'incidence des anticorps dans les études décrites ci-dessous avec l'incidence des anticorps dans d'autres études ou contre d'autres produits peut induire en erreur.

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

Dans l'étude NIAGARA, sur les 453 patients traités par IMFINZI à 1500 mg en association avec la gemcitabine et le cisplatine toutes les 3 semaines avant la cystectomie radicale, puis par IMFINZI à 1500 mg toutes les 4 semaines après la cystectomie radicale et chez qui la présence d'AAM était évaluable, 1,8 % des patients (8/453) ont obtenu des résultats positifs indiquant la présence d'AAM apparus en cours de traitement. Des anticorps neutralisants anti-durvalumab ont été détectés chez 1,3 % des patients (6/453). La présence d'AAM n'a pas eu d'effet apparent sur les propriétés pharmacocinétiques ni sur l'innocuité.

Dans l'étude AEGEAN, sur les 375 patients traités par IMFINZI à 1500 mg en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine toutes les 3 semaines avant l'intervention chirurgicale, puis par IMFINZI à 1500 mg toutes les 4 semaines après l'intervention chirurgicale, et chez qui la présence d'AAM était évaluable, 6,7 % des patients (25/375) ont obtenu des résultats positifs indiquant la présence d'AAM apparus en cours de traitement. Des anticorps neutralisants anti-durvalumab ont été détectés chez 0,5 % des patients (2/375). La présence d'AAM n'a pas eu d'effet apparent sur les propriétés pharmacocinétiques ni sur l'innocuité d'IMFINZI.

Dans l'étude POSEIDON, sur les 286 patients traités par IMFINZI à 1500 mg en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de sels de platine et chez qui la présence d'AAM était évaluable, 10,1 % des patients (29/286) ont obtenu des résultats positifs quant à la présence d'AAM apparus en cours de traitement. Des anticorps neutralisants dirigés contre le durvalumab ont été détectés chez 1 % des patients (3/286). Parmi les 29 patients qui ont obtenu un résultat positif indiquant la présence d'AAM apparus en cours de traitement, 6,9 % des patients (2/29) présentaient des anticorps neutralisants dirigés contre le durvalumab. Le nombre de patients ayant présenté des AAM ou des anticorps neutralisants en cours de traitement était insuffisant pour déterminer si les AAM ont un impact sur les propriétés pharmacocinétiques, l'efficacité ou l'innocuité du durvalumab.

Dans l'étude ADRIATIC, sur les 206 patients traités par IMFINZI à 1500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie et chez qui la présence d'AAM était évaluable, 3,4 % des patients (7/206) ont obtenu un résultat positif indiquant la présence d'AAM apparus en cours de traitement. Des anticorps neutralisants anti-durvalumab ont été détectés chez 1 % des patients (2/206). La présence d'AAM n'a pas eu d'effet apparent sur les propriétés pharmacocinétiques ni sur l'innocuité d'IMFINZI.

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

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

Dans l'étude HIMALAYA, sur les 294 patients traités par IMFINZI en association avec le trémélimumab et chez qui la présence d'AAM était évaluable, 3,1 % des patients (9/294) ont obtenu un résultat positif indiquant la présence d'AAM apparus en cours de traitement. Des

anticorps neutralisants anti-durvalumab ont été détectés chez 1,7 % des patients (5/294). La présence d'AAM n'a pas eu d'effet apparent sur les propriétés pharmacocinétiques ni sur l'innocuité.

Dans l'étude HIMALAYA, sur les 282 patients traités par IMFINZI en monothérapie et chez qui la présence d'AAM était évaluable, 2,8 % des patients (8/282) ont obtenu un résultat positif indiquant la présence d'AAM apparus en cours de traitement. Des anticorps neutralisants anti-durvalumab ont été détectés chez 0,7 % des patients (2/282). La présence d'AAM n'a pas eu d'effet apparent sur les propriétés pharmacocinétiques ni sur l'innocuité.

Dans l'étude DUO-E, sur les 198 patientes traitées par IMFINZI + carboplatine et paclitaxel chez qui la présence d'AAM était évaluable, 1,0 % des patients (2/198) ont obtenu un résultat positif indiquant la présence d'AAM apparus en cours de traitement. Des anticorps neutralisants anti-durvalumab ont été détectés chez 0,5 % des patients (1/198). Le nombre de patientes ayant présenté des AAM ou des anticorps neutralisants en cours de traitement était insuffisant pour déterminer si les AAM ont un impact sur les propriétés pharmacocinétiques et l'innocuité du durvalumab.

Dans l'étude MATTERHORN, sur les 441 patients traités par IMFINZI en association avec la chimiothérapie FLOT comme traitement néoadjuvant et adjuvant, puis par IMFINZI en monothérapie comme traitement adjuvant, et chez qui la présence d'AAM était évaluable, 9,1 % des patients (40/441) ont obtenu un résultat positif indiquant la présence d'AAM apparus en cours de traitement. Des anticorps neutralisants anti-durvalumab ont été détectés chez 0,5 % des patients (2/441). La présence d'AAM n'a pas eu d'effet apparent sur les propriétés pharmacocinétiques ni sur l'innocuité d'IMFINZI.

Les résultats des tests d'immunogénicité dépendent fortement de plusieurs facteurs, notamment la sensibilité et la spécificité du test, la méthode d'analyse, la manipulation des échantillons, le moment du prélèvement des échantillons, les médicaments concomitants et toute maladie sous-jacente. Pour ces raisons, la comparaison de l'incidence des anticorps dans les études décrites ci-dessous avec l'incidence des anticorps dans d'autres études ou contre d'autres produits peut induire en erreur.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

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

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

12 Instructions particulières de manipulation du produit

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

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance pharmaceutique

Dénomination commune de la substance médicamenteuse : durvalumab

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

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

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

Caractéristiques du produit

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

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique

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

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

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

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

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

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

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

Tableau 29 – Résumé des caractéristiques démographiques de la cohorte atteinte d'un carcinome urothélial de l'étude 1108 (N = 182)

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

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

Le tableau 30 résume les résultats de l'évaluation de l'efficacité selon les analyses préétablies.

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

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

Tableau 30 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité dans la cohorte atteinte d'un cancer urothélial de l'étude 1108 (N = 182) selon le profil PD-L1

Critère d'efficacité ^a	Tous les patients (N = 182)	Taux de PD-L1 élevé (n = 95)	Taux de PD-L1 faible/nul (n = 73)	PD-L1 NE (n = 14)
Nombre de réponses confirmées par ECII	32	26	3	3
Taux de réponse objective (IC à 95 %)	17,6 % (12,3 %; 23,9 %)	27,4 % (18,7 %; 37,5 %)	4,1 % (0,9 %; 11,5 %)	21,4 % (4,7 %; 50,8 %)
RC, n (%)	6 (3,3 %)	4 (4,2 %)	1 (1,4 %)	1 (7,1 %)
RP, n (%)	26 (14,3 %)	22 (23,2 %)	2 (2,7 %)	2 (14,3 %)
DDR médiane, mois, plage	NA (0,9+; 19,9+)	NA (0,9+; 19,9+)	12,25 (1,9+; 12,3)	NA (2,3+; 2,6+)

CI = cellule immunitaire; CT = cellule tumorale; DDR = durée de la réponse; ECII = examen central indépendant à l'insu; IC = intervalle de confiance; NA = non atteinte; NE = non évaluable; RC = réponse complète; RP = réponse partielle.

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

Cancer de la vessie avec envahissement musculaire (CVEM) opérable

NIAGARA est une étude clinique multicentrique de phase III à répartition aléatoire dans un rapport 1:1 et menée en mode ouvert visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité du traitement néoadjuvant par IMFINZI en association avec la gemcitabine et le cisplatine, suivi d'un traitement adjuvant par IMFINZI en monothérapie (n = 533) comparativement à un traitement néoadjuvant par la gemcitabine et le cisplatine (n = 530) chez des patients adultes (≥ 18 ans) atteints d'un CVEM opérable. Les patients soumis à la répartition aléatoire n'avaient jamais reçu de chimiothérapie à action générale ni d'immunothérapie pour le traitement du CVEM et étaient candidats à une cystectomie radicale au moment de l'inscription. Les patients devaient peser > 30 kg et avoir une ClCr ≥ 40 mg/mL.

Étaient exclus de l'étude les patients présentant une maladie de stade IIIb, une histologie non urothéliale pure, une histologie à petites cellules, ainsi qu'un cancer primitif de l'urothélium non vésical (c.-à-d. de l'uretère, de l'urètre ou du bassinnet rénal), une maladie auto-immune évolutive ou antérieure documentée, une tuberculose évolutive ou une infection par le virus de l'hépatite B ou C ou par le VIH, ayant un indice fonctionnel selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2, ayant subi un infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant la répartition aléatoire, souffrant d'une insuffisance cardiaque de classe III ou IV, ayant reçu un vaccin vivant atténué dans les 30 jours précédant l'administration de la première dose ou ayant utilisé des immunosuppresseurs dans les 14 jours précédant la première dose de durvalumab, à l'exception des corticostéroïdes à action générale employés à des doses physiologiques ou comme prémédication.

Après la répartition aléatoire, les patients ont été stratifiés en fonction du stade clinique de la tumeur (T2N0 vs > T2N0 [y compris T2N1, T3 et T4a]), de la fonction rénale (fonction rénale adéquate : clairance de la créatinine [ClCr] ≥ 60 mL/min vs fonction rénale limite) : ClCr ≥ 40 mL/min à < 60 mL/min), et de l'expression de PD-L1 (élevée vs faible/nulle).

Les tumeurs ont été évaluées selon les critères RECIST 1.1 au départ et à la fin de la période de traitement néoadjuvant. Après la cystectomie radicale, le suivi des tumeurs selon les critères RECIST 1.1 a été effectué toutes les 12 semaines pendant les 24 premiers mois, puis toutes les 24 semaines pendant 36 mois, et enfin toutes les 52 semaines, jusqu'à la progression de la maladie, la fin de l'étude ou le décès.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la survie sans événement (SSE) évaluée par examen central indépendant avec insu (ECII). Le principal critère d'évaluation secondaire était la survie globale (SG).

Tableau 31 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients de l'étude sur le cancer de la vessie avec envahissement musculaire opérable (NIAGARA)

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
D933RC00001 (NIAGARA)	Étude internationale multicentrique de phase III à répartition aléatoire menée en mode ouvert	Groupe 1 : IMFINZI + gemcitabine et cisplatine ^{a,c} ou Groupe 2 : gemcitabine et cisplatine ^{b,c}	Groupe 1 : 533 Groupe 2 : 530	Groupe 1 : 64 ans (34, 84) Groupe 2 : 65 ans (32, 83)	Groupe 1 : M : 434 (82 %) F : 96 (18 %) Groupe 2 : M : 430 (82 %) F : 96 (18 %)

- ^a IMFINZI à 1500 mg au jour 1 + gemcitabine à 1000 mg/m² les jours 1 et 8 et cisplatine à 70 mg/m² le jour 1 toutes les 3 semaines pendant 4 cycles avant l'intervention chirurgicale (traitement néoadjuvant), suivis d'IMFINZI à 1500 mg toutes les 4 semaines pendant au plus 8 cycles après l'intervention chirurgicale (traitement adjuvant).
- ^b Gemcitabine à 1000 mg/m² les jours 1 et 8 et cisplatine à 70 mg/m² le jour 1 toutes les 3 semaines pendant 4 cycles avant l'intervention chirurgicale, sans traitement postchirurgical.
- ^c Les patients ayant une fonction rénale limite (ClCr ≥ 40 mL/min à < 60 mL/min) ont reçu le cisplatine en doses fractionnées de 35 mg/m² les jours 1 et 8 de chaque cycle.

Les données démographiques des patients et les caractéristiques initiales de la maladie étaient généralement bien équilibrées entre les deux groupes de traitement (533 patients dans le groupe IMFINZI + gemcitabine et cisplatine et 530 patients dans le groupe témoin sous gemcitabine et cisplatine). Les données démographiques initiales étaient les suivantes : hommes (81,8 %); âge < 65 ans (46,9 %); Blancs (67 %), Asiatiques (27,9 %), Noirs ou Afro-Américains (0,9 %), autre race (0,8 %), Hispano-Américains ou Latino-Américains (8,0 %) et indice fonctionnel ECOG de 0 (78,4 %) ou de 1 (21,6 %). Les caractéristiques de la maladie étaient les suivantes : stade de la tumeur T2N0 (40,3 %) et > T2N0a (59,7 %); atteinte des ganglions régionaux N0 (94,5 %) et N1 (5,5 %); fonction rénale adéquate (81,1 %) et limite (18,9 %) et taux d'expression de PD-L1 élevé (73,1 %) et faible/négatif (26,9 %). Les sous-types histologiques comprenaient un carcinome urothélial (84,5 %), un carcinome urothélial à différenciation épidermoïde (8,2 %), un carcinome urothélial de variante histologique (5,0 %) et un carcinome urothélial à différenciation glandulaire (2,4 %).

Les résultats de l'évaluation de l'efficacité dans l'étude NIAGARA sont résumés au tableau 32, à la figure 1 et à la figure 2. L'étude a révélé une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante à la fois pour la SSE et la SG dans le groupe sous IMFINZI + gemcitabine et cisplatine comparativement au groupe sous gemcitabine et cisplatine.

La proportion de patients ayant subi une cystectomie radicale était plus élevée dans le groupe sous IMFINZI + gemcitabine et cisplatine (88,0 % [IC à 95 % : 84,9 à 90,6]) que dans le groupe témoin sous gemcitabine et cisplatine (83,2 % [IC à 95 % : 79,7 à 86,3]).

Tableau 32 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité dans l'étude NIAGARA

	IMFINZI + gemcitabine et cisplatine (N = 533)	Gemcitabine et cisplatine (N = 530)
SSE ^a		
Nombre d'événements (%)	187 (35,1)	246 (46,4)
SSE médiane, mois (IC à 95 %) ^b	NA (NA; NA)	46,1 (32,2; NA)
RRI (IC à 95 %) ^c	0,68 (0,56; 0,82)	
Valeur p bilatérale ^{d,e}	< 0,0001	
SG ^a		
Nombre d'événements (%)	136 (25,5)	169 (31,9)
SG médiane, mois (IC à 95 %) ^b	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)
RRI (IC à 95 %) ^c	0,75 (0,59; 0,93)	
Valeur p bilatérale ^{d,e}	0,011	

^a Les résultats sont fondés sur une deuxième analyse intermédiaire prédéfinie (date limite de collecte des données : 29 avril 2024) réalisée 68 mois après le début de l'étude.

^b Calculée en utilisant la méthode de Kaplan-Meier.

^c Fondé sur un modèle de risques proportionnels de Cox stratifié selon le stade de la tumeur (T2N0 vs > T2N0), la fonction rénale (adéquate vs limite) et l'expression de PD-L1 (élevée vs faible/nulle).

^d Fondée sur un test de Mantel-Haenszel stratifié pour tenir compte du stade de la tumeur (T2N0 vs > T2N0), de la fonction rénale (adéquate vs limite) et de l'expression de PD-L1 (élevée vs faible/nulle).

^e Les valeurs seuils de signification statistique du principal critère d'évaluation de l'efficacité (SSE) et du principal critère d'évaluation secondaire (SG) ont été déterminées au moyen d'une méthode de comparaisons multiples reposant sur une stratégie de réutilisation exhaustive de la statistique alpha. La valeur alpha allouée à la SSE et à la SG au moment de la deuxième analyse intermédiaire était fondée sur une fonction de dépense du risque alpha de Lan et DeMets d'après la méthode d'O'Brien-Fleming (SSE = 0,0412; SG = 0,0154, valeurs bilatérales)^a.

Les améliorations de la SSE en faveur des patients du groupe IMFINZI + gemcitabine et cisplatine par rapport aux patients du groupe gemcitabine et cisplatine ont concordé dans tous les sous-groupes.

Figure 1 – Courbe de Kaplan-Meier de la SSE (étude NIAGARA)

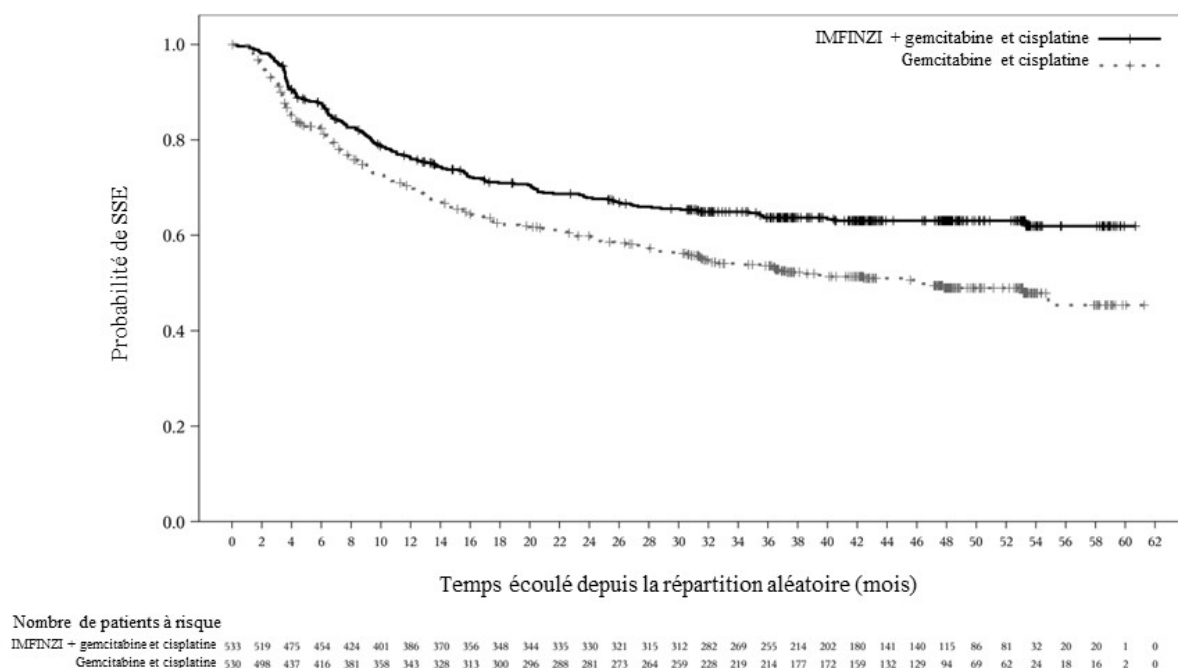
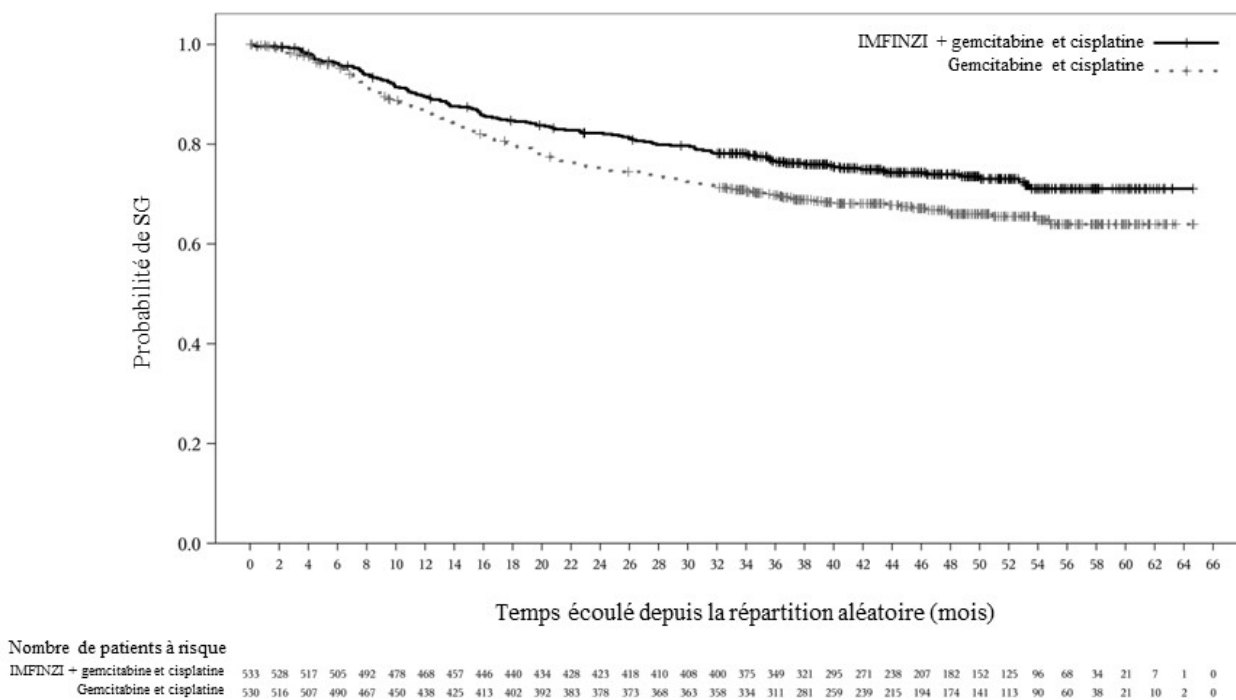


Figure 2 – Courbe de Kaplan-Meier de la SG (étude NIAGARA)



Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) opérable

L'efficacité du traitement néoadjuvant par IMFINZI en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine suivi d'une intervention chirurgicale, puis d'un traitement adjuvant par IMFINZI en monothérapie, a été évaluée chez des patients atteints d'un CPNPC épidermoïde ou non épidermoïde opérable, jamais traité (stade IIA à certaines formes de stade IIIB [T3-T4

N2] selon l'AJCC, 8^e édition), dans le cadre de l'étude multicentrique de phase III AEGEAN, une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo (n = 802). Les patients admissibles n'avaient jamais été exposés à une immunothérapie et présentaient un indice fonctionnel de l'OMS/ECOG de 0 ou 1, et au moins une lésion cible selon les critères RECIST 1.1.

Les patients présentant une maladie auto-immune évolutive ou ayant des antécédents documentés de maladie auto-immune, ou ayant reçu un traitement immunosuppresseur dans les 14 jours précédant l'administration de la première dose de durvalumab, n'étaient pas admissibles. L'analyse de l'efficacité a été réalisée sur une population selon l'intention de traiter modifiée (IDTm) dont étaient exclus les patients présentant des mutations connues du gène *EGFR* ou des réarrangements du gène *ALK* (voir le tableau 33).

Aucune permutation entre les groupes de traitement n'était autorisée. Après la répartition aléatoire, les patients ont été stratifiés en fonction du stade de la maladie (stade II ou stade III) et de l'expression de PD-L1 (cellules tumorales [CT] positives < 1 % ou CT positives ≥ 1 %).

Les patients ont été répartis au hasard (1:1) dans l'un des groupes suivants :

- Groupe de traitement 1 : traitement néoadjuvant par IMFINZI à 1500 mg une fois toutes les 3 semaines pendant un maximum de 4 cycles en association avec :

Tumeur de type épidermoïde : carboplatine (ASC de 6) et paclitaxel à 200 mg/m² le jour 1 de chaque cycle de 3 semaines, OU cisplatine à 75 mg/m² le jour 1 et gemcitabine à 1250 mg/m² les jour 1 et jour 8 de chaque cycle de 3 semaines, pendant 4 cycles.

ou

Tumeur de type non épidermoïde : pémétréxed à 500 mg/m² et cisplatine à 75 mg/m² le jour 1 de chaque cycle de 3 semaines, pendant 4 cycles OU pémétréxed à 500 mg/m² et carboplatine (ASC de 5) le jour 1 de chaque cycle de 3 semaines, pendant 4 cycles.

Après l'intervention chirurgicale, IMFINZI à 1500 mg a été administré toutes les 4 semaines pendant un maximum de 12 cycles.

- Groupe de traitement 2 : traitement néoadjuvant par un placebo en association avec une chimiothérapie adaptée au type histologique de la tumeur (*voir ci-dessus*), pendant 4 cycles.

Après l'intervention chirurgicale, un placebo a été administré toutes les 4 semaines pendant un maximum de 12 cycles.

Tableau 33 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients (population selon l'IDTm) de l'étude sur le cancer du poumon non à petites cellules de stade II à IIIb (T3-T4 N2) opérable (AEGEAN)

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
D9106C00001 (AEGEAN)	Étude multicentrique de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo	IMFINZI à 1500 mg toutes les 3 semaines + chimiothérapie avant l'intervention chirurgicale, puis IMFINZI à 1500 mg toutes les 4 semaines après l'intervention chirurgicale (voir ci-dessus) ou Placebo + chimiothérapie avant l'intervention chirurgicale, puis placebo après celle-ci (voir ci-dessus) Perfusion intraveineuse	740 IMFINZI + chimiothérapie : 366 Placebo + chimiothérapie : 374	64 ans (30 à 88 ans)	M : 530 (71,6 %) F : 210 (28,4 %)

En cas de tolérabilité défavorable, les patients qui répondaient aux critères d'admissibilité pouvaient passer du cisplatine au carboplatine à tout moment pendant l'étude. Chez les patients qui présentaient des maladies concomitantes ou les patients incapables de tolérer le cisplatine selon l'avis du chercheur, le carboplatine (ASC de 5) pouvait être administré à partir du cycle 1. L'administration d'IMFINZI ou du placebo s'est poursuivie jusqu'à l'achèvement du traitement, la progression de la maladie empêchant une chirurgie définitive, l'impossibilité de réaliser une chirurgie définitive, la récurrence de la maladie en phase adjuvante ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Les tumeurs ont été évaluées, selon les critères RECIST 1.1, au départ et à la fin de la période de traitement néoadjuvant (avant l'intervention chirurgicale). Elles ont ensuite été évaluées 5 semaines après l'intervention chirurgicale, avant le début du traitement adjuvant, puis toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 48, toutes les 24 semaines jusqu'à la semaine 192 (pendant environ 4 ans), puis toutes les 48 semaines par la suite, jusqu'à la progression de la maladie, le retrait du consentement ou le décès.

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité de l'étude étaient la réponse pathologique complète (RPC) évaluée par examen central de pathologie avec insu et la survie sans événement (SSE) évaluée par examen central indépendant avec insu (ECII). Les principaux critères d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient la réponse pathologique majeure évaluée par examen central de pathologie avec insu, la survie sans maladie (SSM) évaluée par ECII et la survie globale (SG).

L'étude n'a pas été conçue pour isoler l'effet d'IMFINZI à chaque phase (néoadjuvante ou adjuvante) du traitement.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie présentées dans le tableau 34 sont résumées ici : hommes (72 %); âge médian de 65 ans (plage : 30 à 88); âge $\geq$ 65 ans (52 %); IF de l'OMS/ECOG de 0 (68 %), IF de l'OMS/ECOG de 1 (32 %); Blancs (54 %), Asiatiques (42 %), Noirs ou Afro-Américains (0,9 %), Amérindiens ou natifs de l'Alaska (1,4 %), autre race (2,6 %); ni hispanique ni latino-américain (84 %); fumeurs actuels ou ex-fumeurs (86 %); type histologique épidermoïde (49 %) ou type histologique non épidermoïde (51 %); stade II (28 %), stade III (72 %); expression de PD-L1 dans $\geq$ 1 % des cellules tumorales (CT) (67 %), expression de PD-L1 dans $<$ 1 % des CT (33 %).

Tableau 34 – Données démographiques des patients et caractéristiques initiales de la maladie (étude AEGEAN; population selon l'IDTm)

Données démographiques/caractéristiques de la maladie	Nombre (%) de patients		
	IMFINZI + chimiothérapie (N = 366)	Placebo + chimiothérapie (N = 374)	Total (N = 740)
Âge (ans)^a			
Médiane (min.-max.)	65,0 (30-88)	65,0 (39-85)	65,0 (30-88)
Groupe d'âge (ans), n (%)^a			
$\geq$ 65 - $<$ 75	147 (40,2)	155 (41,4)	302 (40,8)
$\geq$ 75	44 (12,0)	36 (9,6)	80 (10,8)
Sexe, n (%)			
Hommes	252 (68,9)	278 (74,3)	530 (71,6)
Femmes	114 (31,1)	96 (25,7)	210 (28,4)
Race, n (%)			
Blanche	206 (56,3)	191 (51,1)	397 (53,6)
Asiatique	143 (39,1)	164 (43,9)	307 (41,5)
Amérindienne ou autochtone de l'Alaska	6 (1,6)	4 (1,1)	10 (1,4)
Noire ou afro-américaine	4 (1,1)	3 (0,8)	7 (0,9)
Autre	7 (1,9)	12 (3,2)	19 (2,6)
Groupe ethnique, n (%)			
Ni hispanique ni latino-américain	303 (82,8)	318 (85,0)	621 (83,9)
Hispanique ou latino-américain	63 (17,2)	56 (15,0)	119 (16,1)
Antécédents de tabagisme, n (%)			
N'a jamais fumé	51 (13,9)	56 (15,0)	107 (14,5)
Fumeur	315 (86,1)	318 (85,0)	633 (85,5)
Indice fonctionnel ECOG			
(0) Activité normale	251 (68,6)	255 (68,2)	506 (68,4)
(1) Capacité limitée à accomplir des activités physiques soutenues	115 (31,4)	119 (31,8)	234 (31,6)

Données démographiques/caractéristiques de la maladie	Nombre (%) de patients		
	IMFINZI + chimiothérapie (N = 366)	Placebo + chimiothérapie (N = 374)	Total (N = 740)
Stade de la maladie au moment du diagnostic, selon les données enregistrées dans le système de réponse vocale/en ligne interactif (IXRS)			
II	102 (27,9)	108 (28,9)	210 (28,4)
III	264 (72,1)	266 (71,1)	530 (71,6)
Type histologique			
Épidermoïde	169 (46,2)	191 (51,1)	360 (48,6)
Non épidermoïde	196 (53,6)	179 (47,9)	375 (50,7)
Expression de PD-L1 au départ^c (les données du laboratoire central ont été transférées dans le système IXRS et le fichier de données sources)			
CT positives < 1 % (selon les données du système IXRS et le fichier de données sources)	122 (33,3)	125 (33,4)	247 (33,4)
CT positives ≥ 1 % (selon les données du système IXRS et le fichier de données sources)	244 (66,7)	249 (66,6)	493 (66,6)

^a Déterminé selon l'âge des patients à la date de la répartition aléatoire.

^b Note : les pourcentages reposent sur le nombre de patients dans l'ensemble d'analyse (N).

^c La valeur au départ correspond à la dernière donnée obtenue avant la répartition aléatoire si disponible, ou sinon, à une donnée obtenue après la répartition aléatoire, mais avant l'administration de la première dose du traitement assigné aléatoirement.

DLCD : 10 novembre 2022

Dans la population selon l'IDTm, 295 patients (80,6 %) du groupe sous IMFINZI en association avec une chimiothérapie et 302 patients (80,7 %) du groupe sous placebo en association avec une chimiothérapie ont subi une intervention chirurgicale à visée curative. L'intervention à visée curative complète a été pratiquée chez 284 patients (77,6 %) du groupe sous IMFINZI en association avec une chimiothérapie, comparativement à 287 patients (76,7 %) du groupe sous placebo en association avec une chimiothérapie. L'état des marges de résection chez les patients de la population selon l'IDTm ayant subi l'intervention chirurgicale complète (IMFINZI + chimiothérapie vs placebo + chimiothérapie) était le suivant :

- R0 (absence de tumeur résiduelle) : 94,7 % vs 91,3 %
- R1 (tumeur résiduelle microscopique) : 4,2 % vs 7,7 %
- R2 (tumeur résiduelle macroscopique) : 0,7 % vs 0,7 %

Voir le tableau 35 et la figure 3 pour les résultats de l'essai AEGEAN, qui a atteint les principaux objectifs prédéfinis. Au moment de l'analyse intermédiaire de la SSE, la SG n'a pas été formellement évaluée.

Tableau 35 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité dans l'étude AEGEAN (population selon l'IDTm)

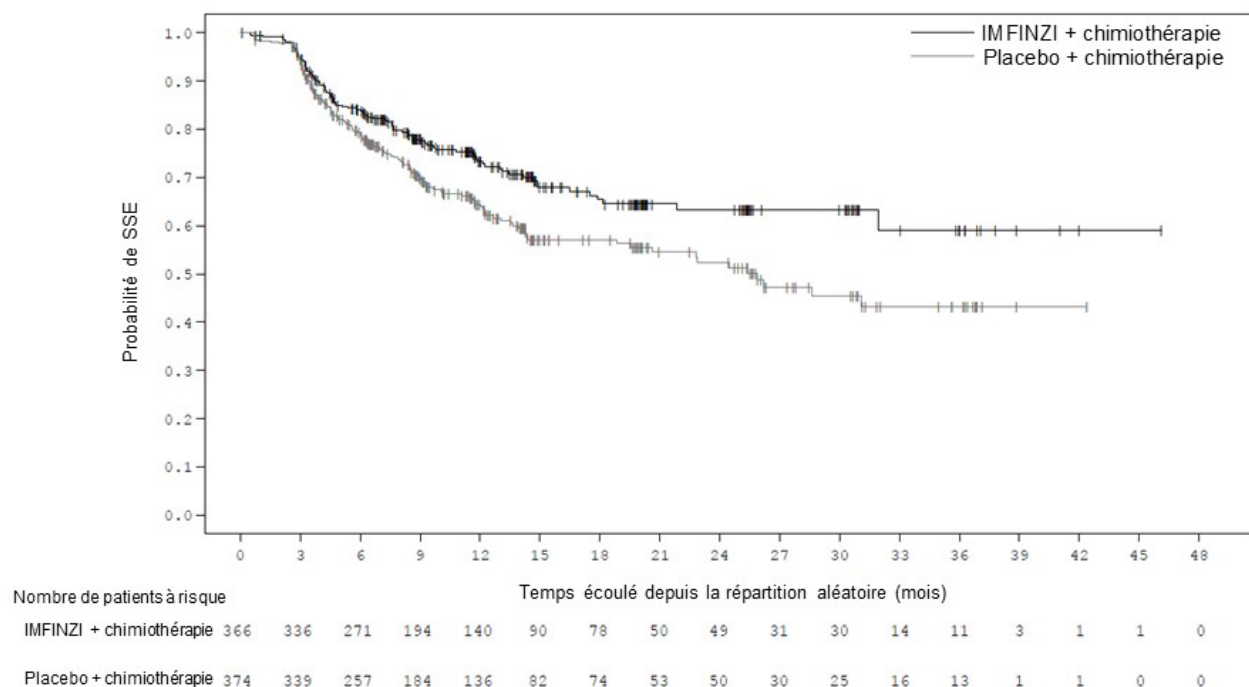
	IMFINZI + chimiothérapie (N = 366)	Placebo + chimiothérapie (N = 374)
SSE ^a		
Nombre d'événements, n (%)	98 (27)	138 (37)
SSE médiane (IC à 95 %), mois	NA (31,9; NA)	25,9 (18,9; NA)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	0,68 (0,53; 0,88)	
Valeur p bilatérale ^c	0,0039	
RPC ^a		
Nombre de patients ayant répondu au traitement	63	16
Taux de réponse (IC à 95 %), %	17,2 (13,5; 21,5)	4,3 (2,5; 6,9)
Valeur p bilatérale ^{b,c}	0,000036	

^a Les résultats sont fondés sur l'analyse intermédiaire prévue au protocole de la SSE et sur l'analyse finale de la RPC (DLCD : 10 novembre 2022) réalisées 46,3 mois après le début de l'étude. Le suivi médian de la SSE a été de 11,7 mois.

^b Fondée sur l'analyse intermédiaire prédéfinie de la RPC (DLCD : 14 janvier 2022) chez 402 patients.

^c Amélioration statistiquement significative de la SSE et du taux de RPC dans le groupe sous IMFINZI + chimiothérapie par rapport au groupe sous placebo + chimiothérapie. La valeur p bilatérale pour la RPC a été calculée au moyen d'un test de CMH stratifié. La valeur p bilatérale pour la SSE a été calculée au moyen d'un test de Mantel-Haenszel stratifié. Les facteurs de stratification comprennent l'expression de PD-L1 et le stade de la maladie. La valeur seuil de signification statistique pour chacun des critères d'efficacité a été déterminée par une fonction de dépense du risque alpha de Lan-DeMets qui se rapproche de la méthode d'O'Brien Fleming (SSE = 0,009899, RPC = 0,000082, valeurs bilatérales).

Figure 3 – Courbe de Kaplan-Meier de la SSE (étude AEGEAN; population selon l'IDTm)



L'analyse intermédiaire de l'étude a révélé une différence statistiquement significative du taux de réponse pathologique majeure (34 % vs 14 %; $p < 0,0001$).

Dans une analyse exploratoire par sous-groupes prédéfinie portant sur la SSE selon l'expression de PD-L1 au départ, réalisée au moment de l'analyse de la SSE, les rapports des risques instantanés étaient de 0,60 (IC à 95 % : 0,35 à 1,01) lorsque PD-L1 était exprimé par ≥ 50 % des cellules tumorales (CT), de 0,70 (IC à 95 % : 0,46 à 1,05) lorsque PD-L1 était exprimé par 1 à 49 % des CT, et de 0,76 (IC à 95 % : 0,49 à 1,17) lorsque PD-L1 était exprimé par < 1 % des CT.

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

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

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

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

Tableau 36 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients atteints d'un CPNPC de stade III localement avancé et inopérable (PACIFIC)

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

Les données démographiques des patients et les caractéristiques initiales de la maladie étaient bien équilibrées entre les groupes de l'étude (voir le tableau 37).

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

Tableau 37 – Données démographiques des patients et caractéristiques initiales de la maladie, PACIFIC (ensemble d'analyse intégral)

Données démographiques/caractéristiques de la maladie	PACIFIC	
	IMFINZI (N = 476)	Placebo (N = 237)
Âge (ans)		
N	476	237
Moyenne	63,0	62,6
ÉT	8,66	9,64
Médiane	64,0	64,0
Min., max.	31; 84	23; 90
Groupe d'âge (ans), n (%)		

Données démographiques/caractéristiques de la maladie	PACIFIC IMFINZI (N = 476)	Placebo (N = 237)
< 50	30 (6,3)	22 (9,3)
≥ 50 à < 65	231 (48,5)	108 (45,6)
≥ 65 à < 75	178 (37,4)	88 (37,1)
≥ 75	37 (7,8)	19 (8,0)
Sexe, n (%)		
Masculin	334 (70,2)	166 (70,0)
Féminin	142 (29,8)	71 (30,0)
Race, n (%)		
Blanche	337 (70,8)	157 (66,2)
Noire ou afro-américaine	12 (2,5)	2 (0,8)
Asiatique	120 (25,2)	72 (30,4)
Autre	5 (1,0)	6 (2,5)
Donnée manquante	1 (0,2)	0
Poids (kg)		
N	475	236
Moyenne	71,9	69,4
ÉT	17,39	15,73
Médiane	69,0	69,0
Min., max.	34; 175	38; 128
Groupe de poids (kg), n (%)		
< 70	243 (51,1)	124 (52,3)
≥ 70 à ≤ 90	174 (36,6)	93 (39,2)
> 90	58 (12,2)	19 (8,0)
Donnée manquante	1 (0,2)	1 (0,4)
Antécédents de tabagisme, n (%)		
Fumeur/ancien fumeur	433 (91,0)	216 (91,1)
Sujet n'ayant jamais fumé	43 (9,0)	21 (8,9)
Indice fonctionnel de l'OMS initial, n (%)		
0	234 (49,2)	114 (48,1)
1	240 (50,4)	122 (51,5)
2		0
Donnée manquante	2 (0,4)	1 (0,4)
Type histologique		
Épidermoïde	224 (47,1)	102 (43,0)
Non épidermoïde	252 (52,9)	135 (57,0)
Stadification		
IA/IB	1 (0,2)	2 (0,8)
IIA/IIB	7 (1,4)	3 (1,2)
IIIA	252 (52,9)	125 (52,7)
IIIB	212 (44,5)	107 (45,1)
IV	4 (0,8)	0
Concentration initiale d'hémoglobine, n (%)		
< 10 g/dL	80 (16,8)	35 (15,0)
≥ 10 g/dL	395 (83,2)	199 (85,0)
Donnée manquante	0	0

ÉT = écart-type; Max. = maximum; Min. = minimum; OMS = Organisation mondiale de la Santé

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

Selon l'analyse de la SG, le groupe traité par IMFINZI présentait une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de ce paramètre comparativement au groupe recevant le placebo (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,68; IC à 95 % : 0,53 à 0,87; p = 0,00251). La SG médiane n'a pas été atteinte dans le groupe traité par IMFINZI et elle était de 28,7 mois dans le groupe recevant le placebo. Selon l'analyse de la SSP, le groupe traité par IMFINZI présentait une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de ce paramètre comparativement au groupe recevant le placebo (RRI = 0,52; IC à 95 % : 0,42 à 0,65; p < 0,0001). La SSP médiane était de 16,8 mois dans le groupe traité par IMFINZI et de 5,6 mois dans le groupe recevant le placebo. Voir le tableau 38, la figure 4 et la figure 5.

Tableau 38 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité dans le CPNPC de stade III localement avancé et inopérable, PACIFIC (ensemble d'analyse intégral)^a

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

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

- b La SSP est définie comme l'intervalle entre la date de la répartition aléatoire et la date de la progression objective de la maladie (d'après l'ECII selon les critères RECIST 1.1) ou du décès.
 - c Résultats basés sur un sous-groupe de la population en intention de traiter (IMFINZI, n = 443; placebo, n = 213) ayant une maladie mesurable au départ selon les critères RECIST v1.1, évalués durant la période de 0 à 42 jours suivant la chimioradiothérapie concomitante et avant le début du traitement à l'étude.
 - d Par rapport à une valeur α attribuée de 0,00274 (fonction de dépense de Lan et DeMets pour l'approximation du seuil de O'Brien-Fleming) dans l'analyse intermédiaire.
 - e Par rapport à une valeur α attribuée de 0,011035 (fonction de dépense de Lan et DeMets pour l'approximation du seuil de O'Brien-Fleming) dans l'analyse intermédiaire.
 - f Par rapport à une valeur α de 0,05 après l'obtention d'une SSP et d'une SG statistiquement significatives dans les analyses intermédiaires.
- NA = non atteinte

Figure 4 – Courbe de Kaplan-Meier de la SG (PACIFIC) (ensemble d'analyse intégral)

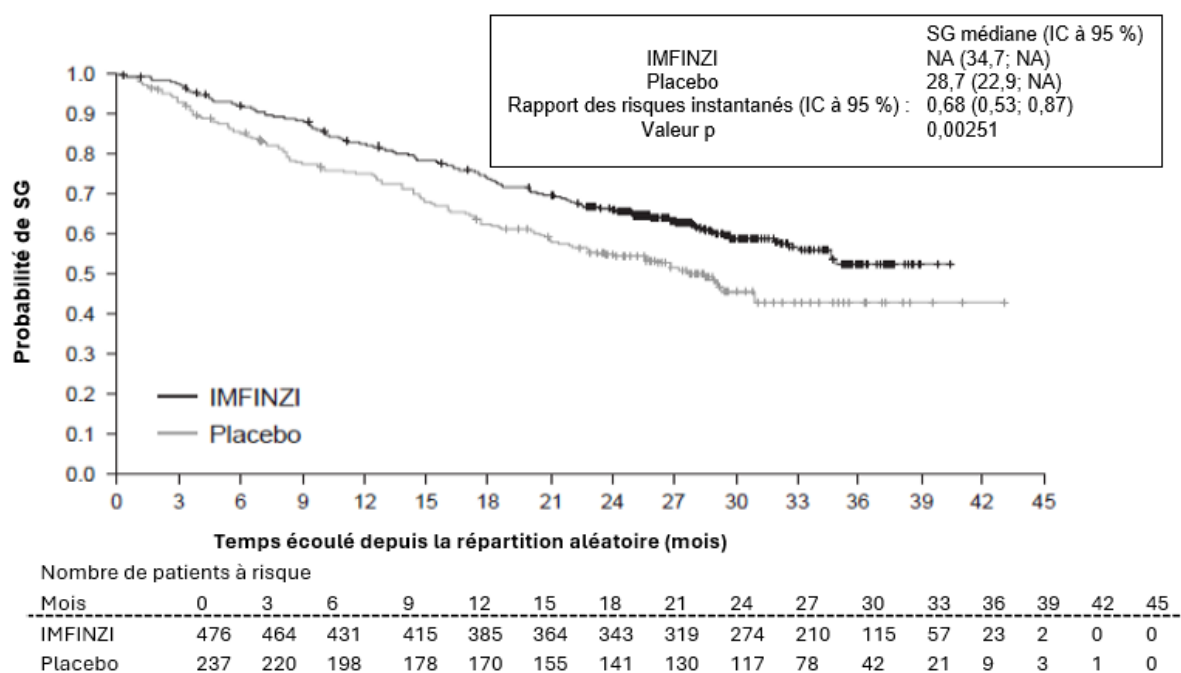
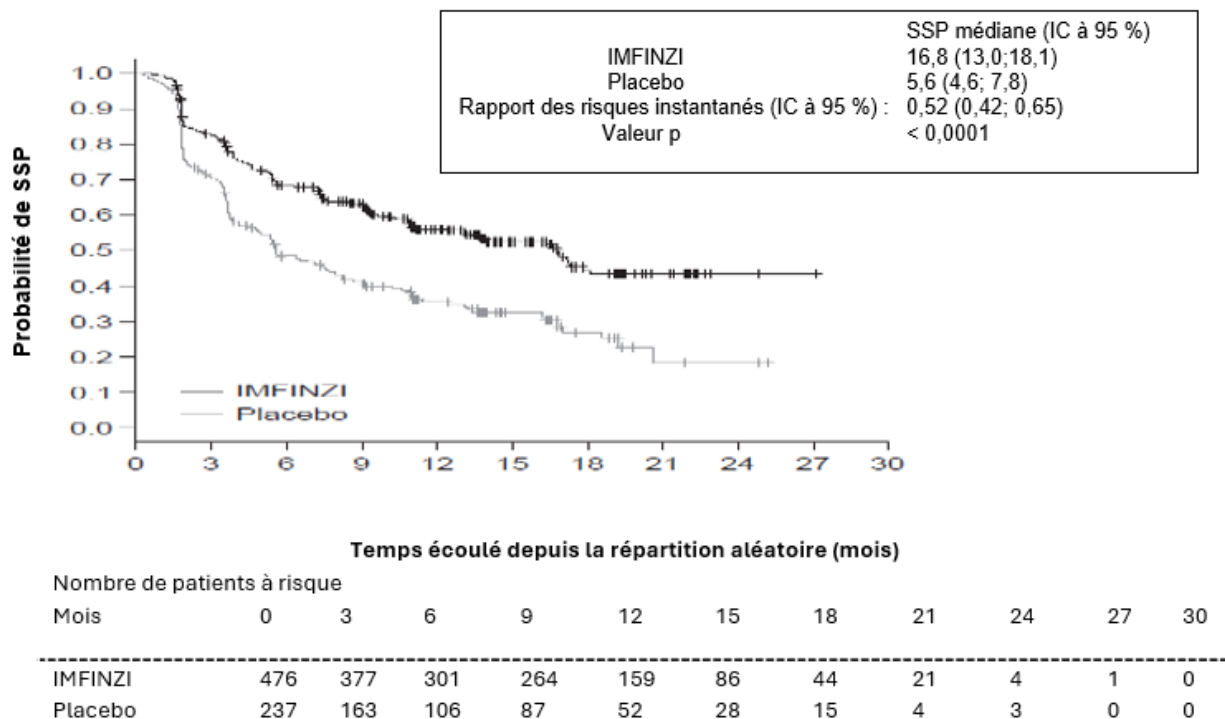


Figure 5 – Courbe de Kaplan-Meier de la SSP (PACIFIC) (ensemble d'analyse intégral)



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

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

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

D'autres analyses ultérieures exploratoires des sous-groupes ont eu pour but d'évaluer l'efficacité par expression tumorale de PD-L1 avant la chimioradiothérapie ($\geq 25\%$, de 1 à 24 %, $\geq 1\%$, $< 1\%$) et pour les patients dont le profil PD-L1 ne pouvait être établi (expression de PD-L1 inconnue). En raison de la nature exploratoire globale de cette analyse des sous-groupes effectuée sans le moindre ajustement statistique prédéfini, aucune conclusion définitive ne peut être tirée. Les résultats pour la SSP et la SG, par expression de PD-L1, sont résumés à la figure 6 et à la figure 7, respectivement.

Plusieurs limites sont associées aux analyses ultérieures exploratoires, notamment l'absence de méthodes pour contrôler le taux d'erreur de type 1, des échantillons de petite taille et le risque de faibles taux d'événements par sous-groupe. De plus, les sous-groupes ne sont pas protégés par la répartition aléatoire et peuvent être sujets à des biais dus à des déséquilibres des données démographiques et des caractéristiques de la maladie. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence. IMFINZI est indiqué pour le CPNPC de stade III localement avancé et inopérable sans égard au profil PD-L1 d'après les améliorations statistiquement significatives et cliniquement importantes de la SG et de la SSP observées dans la population en intention de traiter.

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

Figure 6 – Graphique en forêt de la SSP par expression de PD-L1

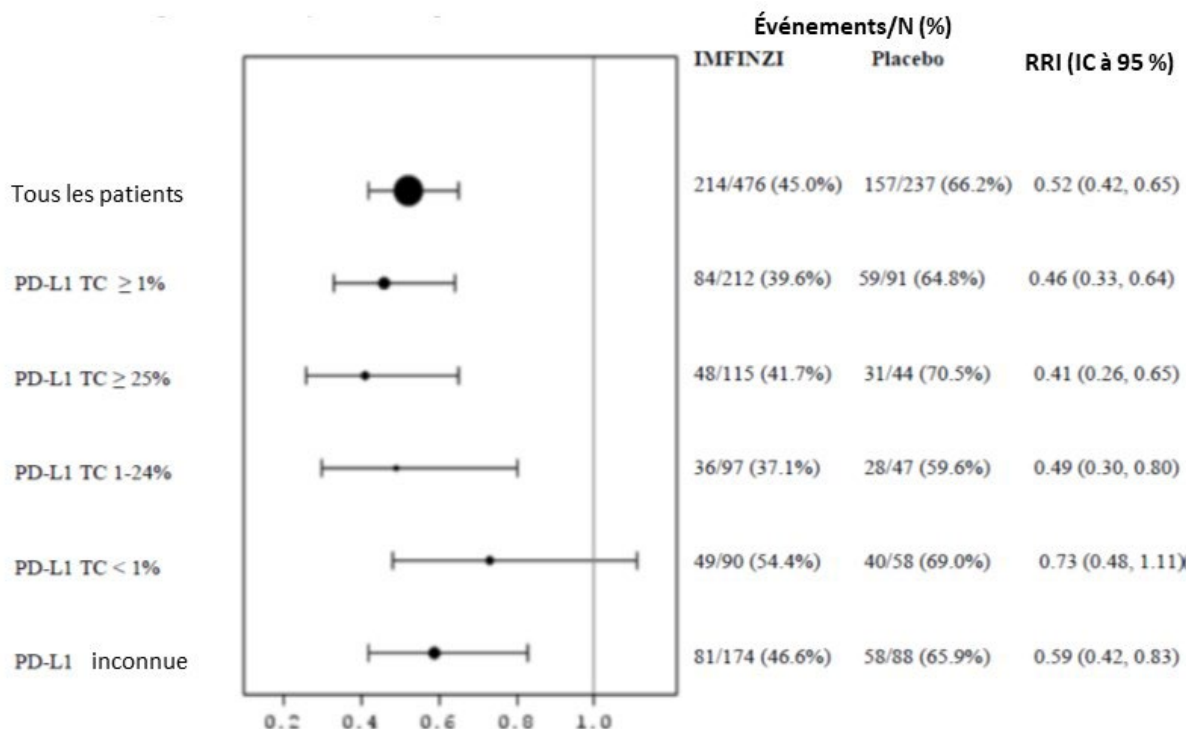
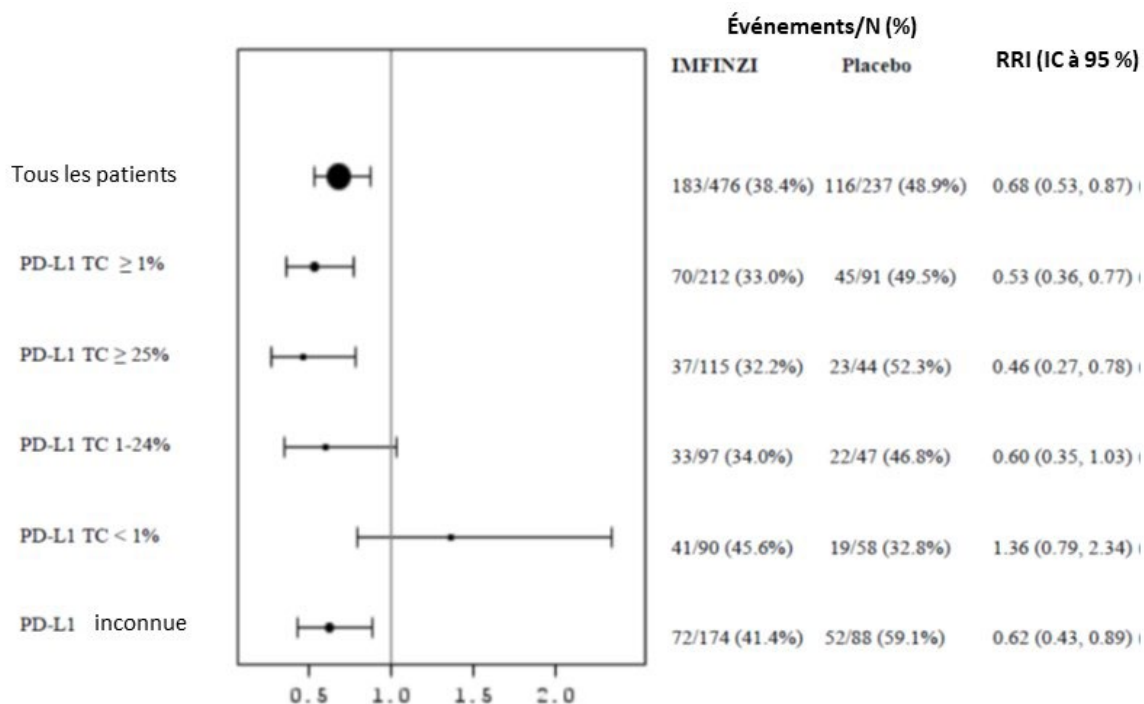


Figure 7 – Graphique en forêt de la SG par expression de PD-L1



Cancer du poumon non à petites cellules métastatique

L'efficacité d'IMFINZI avec ou sans trémélimumab en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine a été évaluée dans le cadre de l'étude POSEIDON, une étude multicentrique à répartition aléatoire menée en mode ouvert chez 1013 patients atteints d'un CPNPC métastatique ne présentant aucune mutation sensibilisante du gène *EGFR* (récepteur du facteur de croissance épidermique) ni aberration génomique tumorale du gène *ALK* (kinase du lymphome anaplasique). Les patients admis à l'étude présentaient un CPNPC métastatique documenté sur le plan histologique ou cytologique, n'avaient jamais reçu de chimiothérapie antérieure ni d'autres traitements à action générale pour le CPNPC métastatique, et avaient un indice fonctionnel de l'Organisation mondiale de la Santé/l'Eastern Cooperative Oncology Group (OMS/ECOG) de 0 ou de 1. L'expression de PD-L1 dans les tumeurs des patients a été confirmée à l'aide du test Ventana PD-L1 (SP263) avant la répartition aléatoire.

Étaient exclus de l'étude les patients qui présentaient une maladie auto-immune évolutive ou antérieure documentée, des métastases cérébrales évolutives et/ou non traitées ou des antécédents d'immunodéficience, qui avaient reçu un immunosuppresseur à action générale dans les 14 jours précédant le début du traitement par IMFINZI ou le trémélimumab, à l'exception de la dose physiologique de corticostéroïdes à action générale, qui présentaient une tuberculose évolutive, une infection par le virus de l'hépatite B ou C ou par le VIH, ainsi que les patients qui avaient reçu ou devaient recevoir un vaccin vivant atténué dans les 30 jours précédant ou suivant l'administration d'IMFINZI et/ou du trémélimumab.

Après la répartition aléatoire (voir le tableau 39), les patients ont été stratifiés en fonction de l'expression de PD-L1 dans les cellules tumorales (CT positives ≥ 50 % ou CT positives < 50 %), du stade de la maladie (stade IVA ou stade IVB) et du type histologique (non épidermoïde ou épidermoïde). Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1:1 pour recevoir IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de sels de platine ($n = 338$), un autre schéma d'association expérimental ($n = 338$), ou une chimiothérapie à base de sels de platine seule ($n = 337$). Tous les médicaments de l'étude ont été administrés par voie intraveineuse. L'évaluation de l'efficacité reposait sur la comparaison entre le traitement par IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de sels de platine (groupe 1) et une chimiothérapie à base de sels de platine seule (groupe 3).

Tableau 39 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients atteints d'un CPNPC métastatique (POSEIDON)

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (plage)	Sexe
D419MC00004 (POSEIDON)	Étude internationale et multicentrique de phase III en mode ouvert avec répartition aléatoire	Groupe 1 : IMFINZI à 1500 mg + trémélimumab à 75 mg + chimiothérapie à base de sels de platine ^{a,b,d} , par voie intraveineuse	N = 338	63,0 ans (27 à 87 ans)	M : 770 (76,0 %)
		ou	N = 338	64,5 ans (32 à 87 ans)	F : 243 (24,0 %)
		Groupe 2 : Autre schéma d'association expérimental	N = 337	64,0 ans (32 à 84 ans)	
		ou			
		Groupe 3 : Chimiothérapie à base de sels de platine ^{c,d} , par voie intraveineuse			

- a. IMFINZI à 1500 mg en association avec le trémélimumab à 75 mg et une chimiothérapie à base de sels de platine toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, suivis d'IMFINZI à 1500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Une cinquième dose de 75 mg de trémélimumab a été administrée avec la dose 6 d'IMFINZI à la semaine 16. Un maximum de 5 doses de trémélimumab a été administré, sauf en cas de progression de la maladie ou d'apparition d'effets toxiques inacceptables. Les patients ayant présenté une progression de la maladie pendant l'administration d'IMFINZI en monothérapie ont eu la possibilité d'être traités à nouveau par 4 cycles additionnels de trémélimumab et d'IMFINZI.
- b. L'administration d'IMFINZI en monothérapie était autorisée au-delà de la progression de la maladie si le patient était stable sur le plan clinique et s'il retirait des bienfaits cliniques selon le chercheur.
- c. Chimiothérapie à base de sels de platine toutes les 3 semaines pendant 4 cycles en monothérapie. Selon l'indication clinique, les patients pouvaient recevoir 2 cycles additionnels (soit un total de 6 cycles après la répartition aléatoire), à la discrétion du chercheur.
- d. Les patients des 3 groupes ont reçu un des schémas de chimiothérapie suivants selon le type histologique de leur tumeur :
- CPNPC de type non épidermoïde
 - Traitement par le pémétréxed (500 mg/m²) et le carboplatine (ASC de 5-6) ou le cisplatine (75 mg/m²) toutes les 3 semaines. Sauf si contre-indiqué selon le chercheur, le pémétréxed pouvait être administré comme traitement d'entretien jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.
 - CPNPC de type épidermoïde
 - Traitement par la gemcitabine (1000 ou 1250 mg/m²) les jours 1 et 8 et le cisplatine (75 mg/m²) ou le carboplatine (ASC de 5-6) le jour 1 toutes les 3 semaines.
 - CPNPC de type non-épidermoïde et épidermoïde
 - Traitement par le nab-paclitaxel (100 mg/m²) les jours 1, 8 et 15 et le carboplatine (ASC de 5-6) le jour 1 toutes les 3 semaines.

Les tumeurs ont été évaluées les semaines 6 et 12 suivant la répartition aléatoire, puis toutes les 8 semaines par la suite jusqu'à la progression objective confirmée de la maladie. On a évalué la survie tous les 2 mois après l'arrêt du traitement.

Les principaux critères d'évaluation de l'étude étaient la SSP et la SG des patients recevant un autre schéma d'association expérimental (groupe 2) par rapport à ceux recevant une chimiothérapie à base de sels de platine seule (groupe 3). Les principaux critères d'évaluation secondaires de l'étude étaient la SSP et la SG des patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de sels de platine (groupe 1) par rapport à ceux recevant une chimiothérapie à base de sels de platine seule (groupe 3). Les autres critères d'évaluation secondaires comprenaient le TRO et la DDR. La SSP, le TRO et la DDR ont été évalués par examen central indépendant avec insu (ECII) selon les critères RECIST v1.1. La SSP et le TRO ont été évalués lors de l'analyse principale de la SSP (date limite de la collecte des données [DLCD] : 24 juillet 2019; correspondant à la deuxième analyse intermédiaire) et la SG a été évaluée lors de l'analyse principale de la SG (DLCD : 12 mars 2021; correspondant à l'analyse finale).

Les données démographiques des patients et les caractéristiques initiales de la maladie étaient généralement bien équilibrées entre les groupes de l'étude. Les données démographiques initiales de l'ensemble de la population de l'étude étaient les suivantes : hommes (76,0 %); âge ≥ 65 ans (47,1 %), Blancs (55,9 %), Asiatiques (34,6 %), Noirs ou Afro-Américains (2,0 %), autres (7,6 %), non-Hispano-Américains ni Latino-Américains (84,2 %); fumeurs actuels ou ex-fumeurs (78,0 %), sujets n'ayant jamais fumé (21,9 %); indice fonctionnel de l'OMS/ECOG de 0 (33,4 %) et indice fonctionnel de l'OMS/ECOG de 1 (66,5 %). Les caractéristiques de la maladie étaient les suivantes : stade IVA (50,0 %), stade IVB (49,6 %); sous-types histologiques épidermoïde (36,9 %) et non épidermoïde (62,9 %); expression de PD-L1 dans les CT positives ≥ 50 % (28,8 %) et les CT positives < 50 % (71,1 %).

Les résultats de l'évaluation de l'efficacité sont présentés au tableau 40, à la figure 8 et à la figure 9.

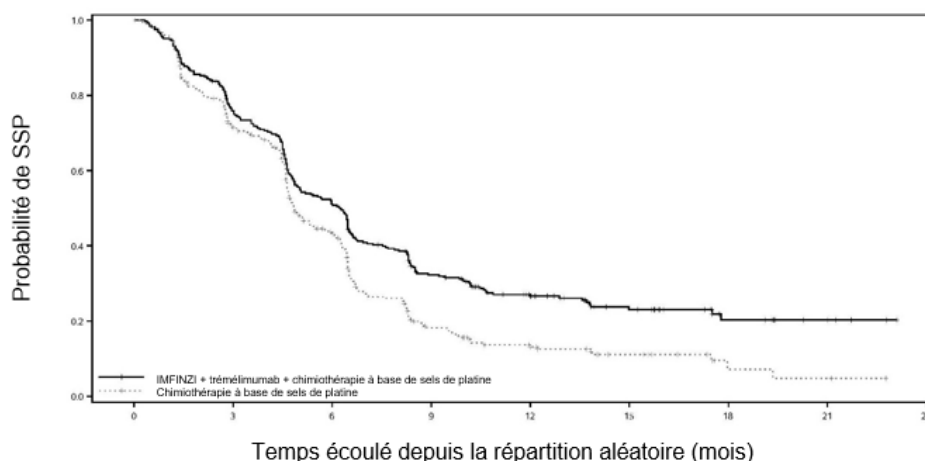
Tableau 40 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité dans l'étude POSEIDON

	IMFINZI + trémélimumab + chimiothérapie à base de sels de platine (N = 338)	Chimiothérapie à base de sels de platine (N = 337)
SSP^a		
Nombre d'événements (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
RRI (IC à 95 %) ^b Valeur p ^c	0,72 (0,60; 0,86) 0,00031 ^d	
SG^a		
Nombre de décès (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
SG médiane (mois) (IC à 95 %)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
RRI (IC à 95 %) ^b Valeur p ^c	0,77 (0,65; 0,92) 0,00304 ^d	
TRO, n (%)^e	130 (38,8)	81 (24,4)
Réponse complète, n (%)	2 (0,6)	0
Réponse partielle, n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)

- a Les résultats relatifs à la SG et à la SSP sont fondés sur les analyses planifiées qui ont été réalisées respectivement 25 et 45 mois après le début de l'étude.
 - b Le RRI et l'IC ont été estimés à l'aide d'un modèle de risques proportionnels de Cox stratifié ajusté en fonction de l'expression de PD-L1, du type histologique de la tumeur et du stade de la maladie.
 - c Les valeurs p bilatérales ont été calculées au moyen du test de Mantel-Haenszel stratifié ajusté selon l'expression de PD-L1, le type histologique de la tumeur et le stade de la maladie.
 - d Amélioration significative sur le plan statistique chez les patients traités par IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de sels de platine comparativement aux patients recevant la chimiothérapie à base de sels de platine seule. Les valeurs seuils permettant de déclarer l'efficacité du traitement (SSP : 0,00735, SG : 0,00797, valeurs bilatérales) ont été déterminées par une fonction de dépense alpha de Lan et DeMets qui se rapproche de la méthode d'O'Brien Fleming.
 - e Réponse objective confirmée.
- NA = non atteint; IC = intervalle de confiance

La durée médiane de la réponse (DDR) a été de 9,5 mois (IC à 95 % : 7,2; NA) et de 5,1 mois (IC à 95 % : 4,4; 6,0) dans le groupe traité par IMFINZI + trémélimumab et une chimiothérapie à base de sels de platine et dans le groupe ayant reçu une chimiothérapie à base de sels de platine, respectivement.

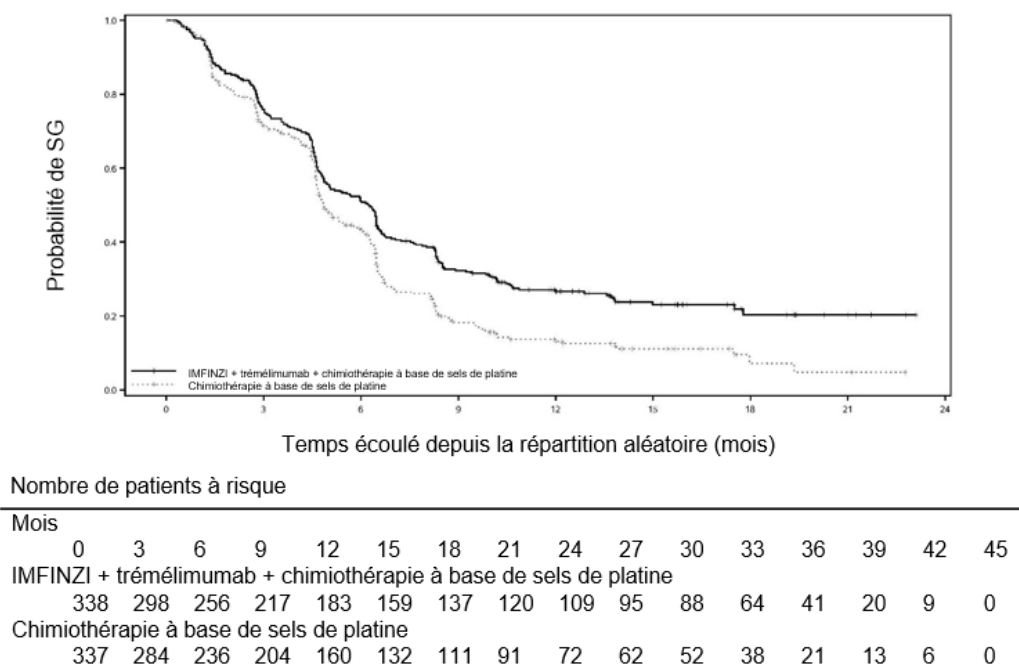
Figure 8 – Courbe de Kaplan-Meier de la SSP (POSEIDON) (ensemble d'analyse intégral; DLCD : 24 juillet 2019)



Nombre de patients à risque

Mois	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMFINZI + trémélimumab + chimiothérapie à base de sels de platine	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Chimiothérapie à base de sels de platine	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Figure 9 – Courbe de Kaplan-Meier de la SG (POSEIDON) (ensemble d'analyse intégral; DLCD : 12 mars 2021)



Cancer du poumon à petites cellules de stade limité (CPPC-SL)

L'efficacité d'IMFINZI a été évaluée dans le cadre de l'étude ADRIATIC, une étude multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo menée chez 730 patients atteints d'un CPPC-SL (stades I à III conformément à la 8^e édition de l'AJCC) confirmé sur le plan histologique ou cytologique et dont la maladie n'avait pas progressé après une chimioradiothérapie concomitante (CRTc). Les patients qui présentaient une maladie de stade I ou II devaient être inopérables, selon le chercheur. Les patients admissibles avaient reçu une CRTc comportant 4 cycles de chimioradiothérapie à base de sels de platine et une dose de rayonnement de 60 à 66 Gy une fois par jour pendant 6 semaines ou de 45 Gy deux fois par jour pendant 3 semaines dans les 42 jours précédant l'administration de la première dose d'IMFINZI ou du placebo. Une irradiation crânienne prophylactique (ICP) pouvait être effectuée après la CRTc, à la discrétion du chercheur, et devait être terminée dans les 42 jours précédant l'administration de la première dose d'IMFINZI ou du placebo.

Étaient exclus de l'étude les patients ayant une maladie auto-immune évolutive ou antérieure documentée dans les 5 ans précédant leur admission à l'étude, des antécédents d'immunodéficience primaire évolutive, des antécédents de pneumonite de grade ≥ 2 , de tuberculose évolutive, d'infection par le virus de l'hépatite B ou C ou par le VIH, ainsi que les patients présentant une pneumopathie interstitielle évolutive. Les patients dont la tumeur présentait une histologie mixte de CPPC et de CPNPC étaient également exclus.

Après la répartition aléatoire, les patients ont été stratifiés en fonction du stade (I/II vs III) et du recours à l'ICP (oui vs non) (voir le tableau 41). Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1:1 pour recevoir IMFINZI en monothérapie, IMFINZI en association avec un autre agent, ou un placebo. Tous les médicaments de l'étude ont été administrés par voie intraveineuse. L'évaluation de l'efficacité reposait sur la comparaison entre le groupe 1 (IMFINZI en monothérapie, n = 264) et le groupe 2 (placebo, n = 266).

Le traitement s'est poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'effets toxiques inacceptables ou pendant un maximum de 24 mois. Les tumeurs ont été évaluées toutes les 8 semaines pendant les 72 premières semaines, puis toutes les 12 semaines pendant un maximum de 96 semaines, et toutes les 24 semaines par la suite.

Tableau 41 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients atteints d'un CPPC-SL (ADRIATIC)

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
D933QC00001 (ADRIATIC)	Étude multicentrique de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo	Groupe 1 : IMFINZI à 1500 mg toutes les 4 semaines, par voie intraveineuse ^a ou Groupe 2 : Placebo toutes les 4 semaines, par voie intraveineuse ^b	IMFINZI : 264 patients Placebo : 266 patients	62 ans (28 à 84 ans)	F : 30,9 % M : 69,1 %

^a IMFINZI à 1500 mg en association avec le placebo toutes les 4 semaines pendant 4 cycles, suivis d'IMFINZI à 1500 mg toutes les 4 semaines, jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'effets toxiques inacceptables ou pendant un maximum de 24 mois.

^b Placebo en association avec un deuxième placebo toutes les 4 semaines pendant 4 cycles, suivis d'un placebo seul toutes les 4 semaines, jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'effets toxiques inacceptables ou pendant un maximum de 24 mois.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie des patients des groupes IMFINZI et placebo étaient les suivantes : hommes (69,1 %); âge ≥ 65 ans (39,2 %); Blancs (50,4 %), Noirs ou Afro-Américains (0,8 %), Asiatiques (47,5 %), autres races (1,3 %), Hispano-Américains ou Latino-Américains (4,2 %); fumeurs actuels (22,3 %), ex-fumeurs (68,5 %), sujets n'ayant jamais fumé (9,2 %); indice fonctionnel de l'OMS/ECOG de 0 (48,7 %), indice fonctionnel de l'OMS/ECOG de 1 (51,3 %); stade I (3,6 %), stade II (9,1 %), stade III (87,4 %).

Avant la répartition aléatoire, tous les patients avaient reçu une chimiothérapie à base de sels de platine (66,2 %, cisplatine-étoposide; 33,8 %, carboplatine-étoposide), dont 88,3 % recevant 4 cycles, 72,1 % des patients avaient reçu une radiothérapie une fois par jour (dont 92,4 % avaient reçu une dose ≥ 60 et ≤ 66 Gy une fois par jour), 27,9 % avaient reçu une radiothérapie deux fois par jour (dont 96,6 % avaient reçu une dose de 45 Gy deux fois par jour), et 53,8 % avaient reçu une ICP.

Les principaux critères d'évaluation de l'étude étaient la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) évaluées par un ECII selon les critères RECIST v1.1.

L'étude a révélé une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante à la fois pour la SG et la SSP dans le groupe traité par IMFINZI par rapport au groupe recevant un placebo. Les résultats de l'évaluation de l'efficacité sont présentés au tableau 42, à la figure 10 et à la figure 11.

Tableau 42 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité dans l'étude ADRIATIC

	IMFINZI (N = 264)	Placebo (N = 266)
SG		
Nombre de décès (%)	115 (43,6)	146 (54,9)
SG médiane (mois) (IC à 95 %) ^a	55,9 (37,3; NA)	33,4 (25,5; 39,9)
RRI (IC à 95 %) ^b	0,73 (0,57; 0,93)	
Valeur p ^c	0,0104	
SSP ^d		
Nombre d'événements (%)	139 (52,7)	169 (63,5)
SG médiane (mois) (IC à 95 %) ^a	16,6 (10,2; 28,2)	9,2 (7,4; 12,9)
RRI (IC à 95 %) ^e	0,76 (0,61; 0,95)	
Valeur p ^c	0,0161	

- a Calculée en utilisant la méthode de Kaplan Meier. L'IC pour la médiane a été calculé à l'aide de la méthode Brookmeyer-Crowley.
- b Fondé sur un modèle de Cox à risques proportionnels stratifié pour tenir compte du recours à l'ICP.
- c Valeur p bilatérale fondée sur un test de Mantel-Haenszel stratifié et comparée au seuil de déclaration de la signification statistique de 0,0168 pour la SG et de 0,0281 pour la SSP (fonction de dépense de Lan et DeMets pour l'approximation du seuil de O'Brien-Fleming) lors de l'analyse intermédiaire.
- d Évaluée par un ECII selon les critères RECIST v1.1.
- e Fondé sur un modèle de Cox à risques proportionnels stratifié pour tenir compte du stade TNM et du recours à l'ICP.

Figure 10 – Courbe de Kaplan-Meier de la SG (ADRIATIC)

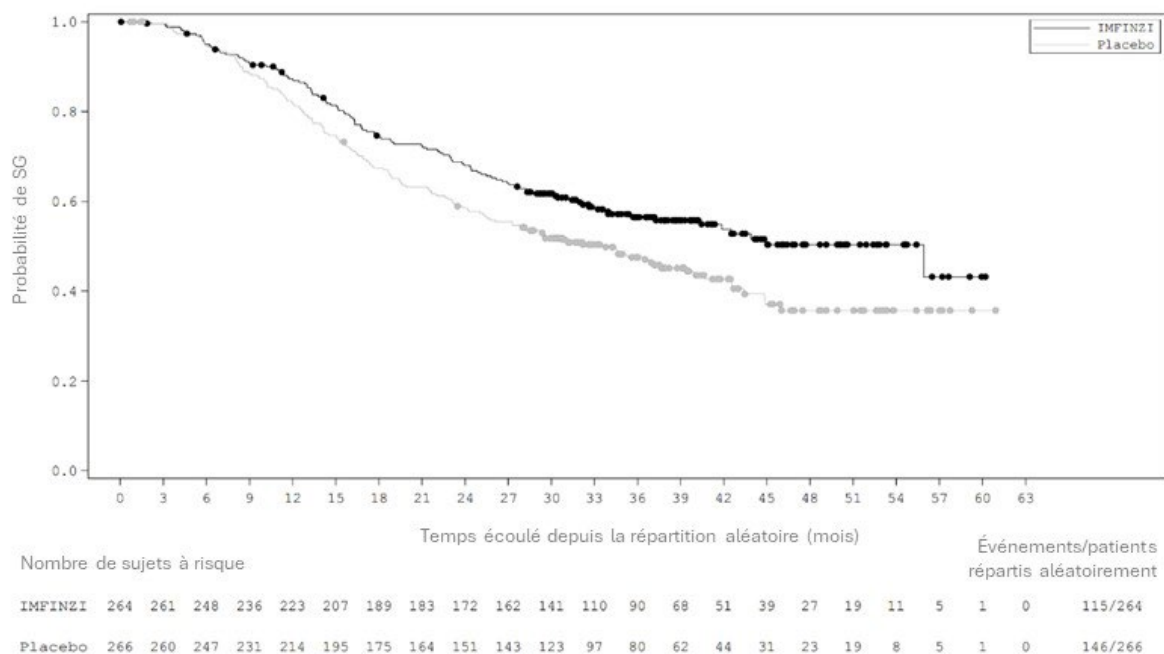
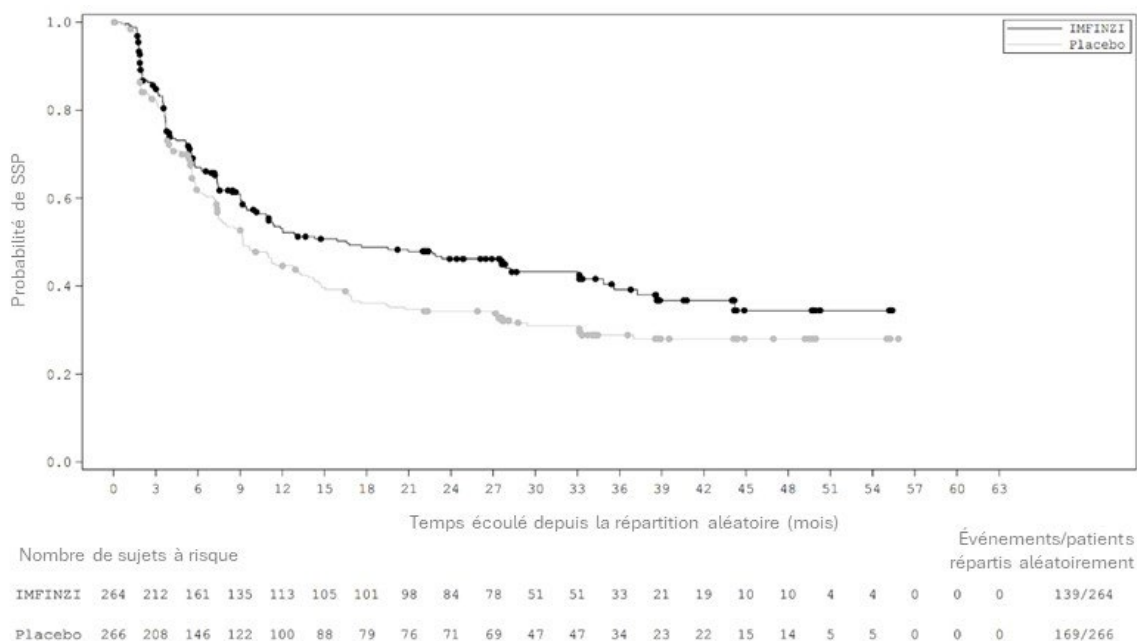


Figure 11 – Courbe de Kaplan-Meier de la SSP (ADRIATIC)



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

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

La répartition aléatoire (voir le tableau 43) a été stratifiée selon le traitement à base de sels de platine prévu au cycle 1 (carboplatine ou cisplatine).

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

Tableau 43 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients atteints d'un CPPC-SE (CASPIAN)

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

^a IMFINZI à 1500 mg, et choix du chercheur pour le carboplatine (ASC de 5 ou 6 mg/mL/min) ou le cisplatine (75-80 mg/m²) au jour 1 et étoposide (80-100 mg/m²) par voie intraveineuse aux jours 1, 2 et 3 de chaque cycle de 21 jours pendant 4 cycles, suivis par IMFINZI à 1500 mg toutes les 4 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

^b Choix du chercheur pour le carboplatine (ASC de 5 ou 6 mg/mL/min) ou le cisplatine (75-80 mg/m²) au jour 1 et étoposide (80-100 mg/m²) par voie intraveineuse aux jours 1, 2 et 3 de chaque cycle de 21 jours pendant jusqu'à 6 cycles. Après la fin de la chimiothérapie, l'irradiation crânienne prophylactique (ICP) pourrait être administrée, à la discrétion du chercheur.

D'autres données démographiques et caractéristiques initiales de la maladie sont présentées au tableau 44.

Tableau 44 – Données démographiques des patients et caractéristiques initiales de la maladie, CASPIAN (ensemble d'analyse intégral)

Données démographiques/caractéristiques de la maladie	CASPIAN	
	IMFINZI + étoposide et carboplatine ou cisplatine (N = 268)	Étoposide et carboplatine ou cisplatine (N = 269)
Groupe d'âge (ans), n (%)		
< 50	10 (3,7)	20 (7,4)
≥ 50 à < 65	157 (58,6)	137 (50,9)
≥ 65 à < 75	82 (30,6)	90 (33,5)
≥ 75	19 (7,1)	22 (8,2)
Race		
Blanche	229 (85,4)	221 (82,2)
Noire ou afro-américaine	2 (0,7)	3 (1,1)
Asiatique	36 (13,4)	42 (15,6)
Autres	1 (0,4)	2 (0,7)
Donnée manquante	0	1 (0,4)
Antécédents de tabagisme/usage de nicotine, n (%)		
Fumeur	120 (94,8)	126 (46,8)
Ancien fumeur	126 (47,0)	128 (47,6)
Sujet n'ayant jamais fumé	22 (8,2)	15 (5,6)
Indice fonctionnel de l'OMS/ECOG, n (%)		
(0) Activité normale	99 (36,9)	90 (33,5)

Données démographiques/caractéristiques de la maladie	CASPIAN	
	IMFINZI + étoposide et carboplatine ou cisplatine (N = 268)	Étoposide et carboplatine ou cisplatine (N = 269)
(1) Activité restreinte	169 (63,1)	179 (66,5)
Métastases cérébrales/dans le SNC	28 (10,4)	27 (10,0)
Stadification ^a		
III ^b	1 (0,4)	0
IIIA	5 (1,9)	3 (1,1)
IIIB	22 (8,2)	21 (7,8)
IV	240 (89,6)	245 (91,1)

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

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

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

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

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

Les résultats liés à la SG sont résumés au tableau 45.

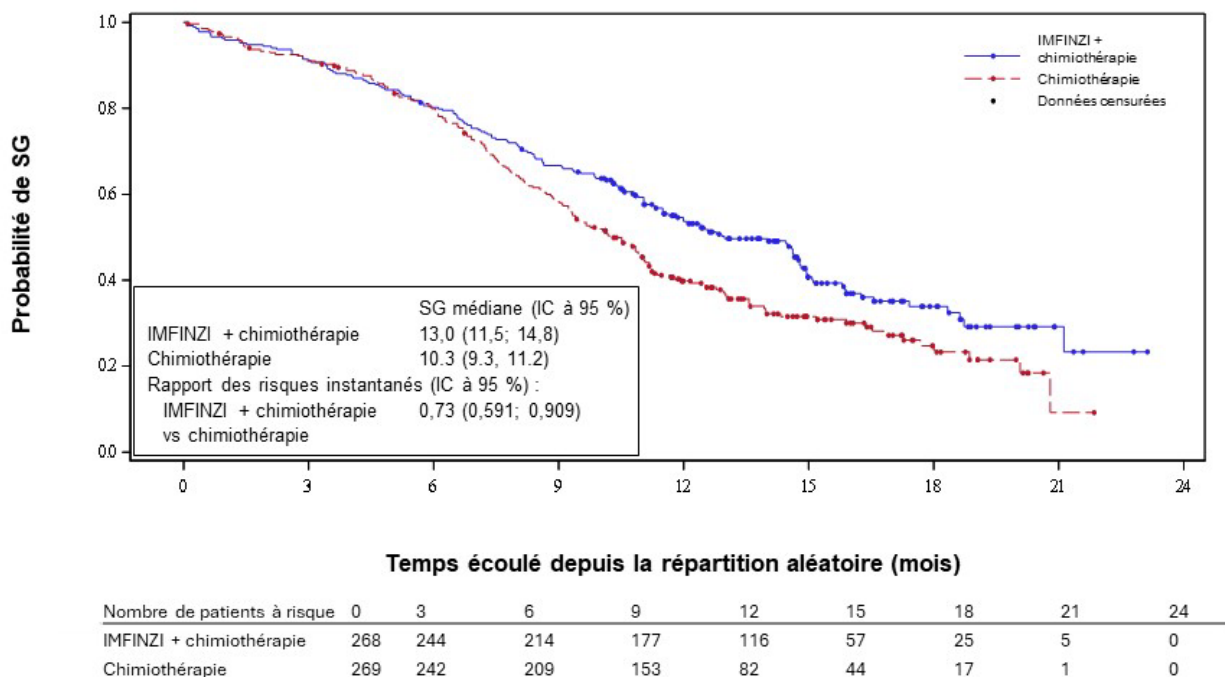
Tableau 45 – Résultats liés à la SG chez les patients atteints d'un CPPC-SE et recevant IMFINZI en association avec l'étoposide et le carboplatine ou le cisplatine dans le cadre de l'étude CASPIAN

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

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

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

Figure 12 – Courbe de Kaplan-Meier de la SG (CASPIAN)



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

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

Cancer des voies biliaires localement avancé ou métastatique

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

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

Après répartition aléatoire (voir le tableau 46), les patients ont été stratifiés selon l'état de la maladie et le siège de la tumeur primitive.

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

Tableau 46 – Résumé des données démographiques des patients atteints d'un CVB (étude TOPAZ-1)

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

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

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

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

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

Le traitement par IMFINZI + chimiothérapie (groupe 1) a entraîné une amélioration cliniquement importante et statistiquement significative de la SG comparativement au traitement par placebo + chimiothérapie (groupe 2) [RRI = 0,80 (IC à 95 % : 0,66 à 0,97), p = 0,021] et de la SSP [RRI = 0,75 (IC à 95 % : 0,63 à 0,89), p = 0,001]. Les résultats sont résumés au tableau 47 et à la figure 13.

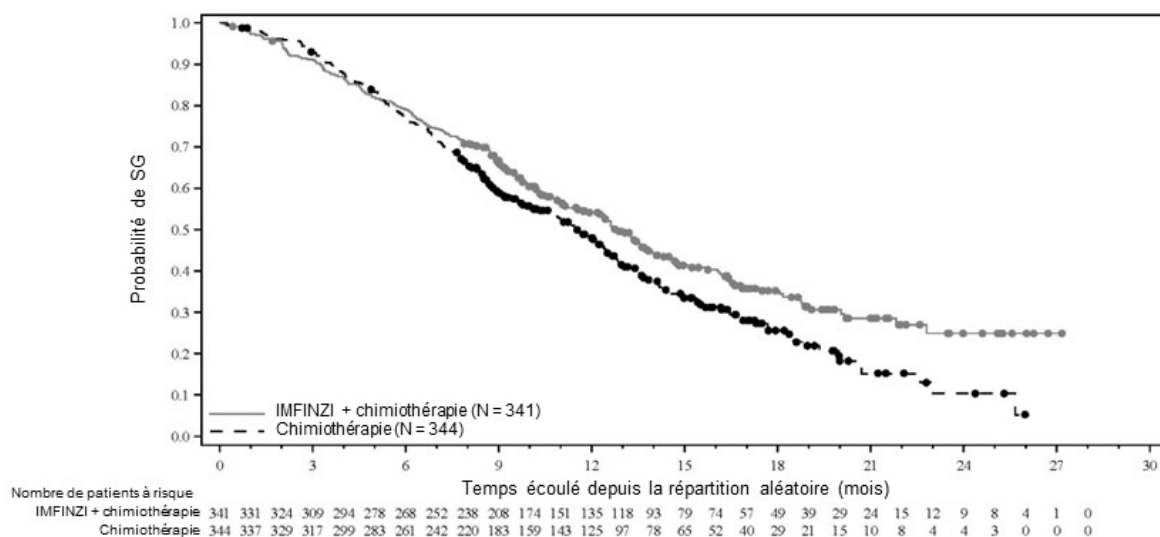
Tableau 47 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité dans le cadre de l'étude TOPAZ-1

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

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

- ^a Calculé en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. L'IC de la médiane est calculé par la méthode de Brookmeyer-Crowley.
- ^b L'analyse du RRI a été effectuée à l'aide d'un modèle de Cox à risques proportionnels stratifié et la valeur p bilatérale a été calculée par un test de Mantel-Haenszel stratifié ajustés en fonction de l'état de la maladie et du siège de la tumeur primitive.
- ^c Réponse objective confirmée.

Figure 13 – Courbe de Kaplan-Meier de la SG, deuxième analyse intermédiaire (TOPAZ-1)



Carcinome hépatocellulaire inopérable

L'efficacité d'IMFINZI, et d'IMFINZI en association avec le trémélimumab, a été évaluée au cours de l'étude HIMALAYA, un essai multicentrique en mode ouvert et à répartition aléatoire mené chez des patients présentant un CHC inopérable confirmé qui n'avaient pas d'antécédents de traitement à action générale pour un CHC. L'étude a admis les patients atteints d'un cancer de stade C ou B selon l'échelle BCLC (non admissible à un traitement locorégional), de stade A selon la classification de Child-Pugh et présentant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1.

L'étude a exclu les patients qui présentaient une co-infection par les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C; des hémorragies gastro-intestinales évolutives ou antérieures documentées au cours des 12 derniers mois; des ascites ayant nécessité une intervention non pharmacologique au cours des 6 derniers mois; une encéphalopathie hépatique dans les 12 mois précédant le début du traitement; une thrombose de la veine porte principale; des métastases cérébrales ou une compression médullaire ou des antécédents de telles atteintes; des troubles auto-immuns ou inflammatoires évolutifs ou antérieurs documentés; des antécédents de greffe d'organe allogénique (p. ex. greffe du foie) et un score de Child-Pugh de classe B ou C. Les patients n'ont pas eu besoin d'une œsophagogastroduodénoscopie avant l'inscription à l'étude. Les patients qui avaient des antécédents d'hémorragies gastro-intestinales pendant plus de 12 mois ou qui étaient exposés à un risque élevé de varices œsophagiennes, selon le chercheur, devaient recevoir un traitement adéquat par voie endoscopique selon les normes de l'établissement.

Les patients ont été répartis aléatoirement (1:1:1) dans le groupe IMFINZI plus trémélimumab, le groupe IMFINZI seul et le groupe sorafénib (voir le tableau 48). Après la répartition aléatoire, les patients ont été stratifiés en fonction de l'invasion macrovasculaire (oui ou non), de l'étiologie de la maladie hépatique (infection confirmée au virus de l'hépatite B, au virus de l'hépatite C ou à d'autres virus) et de l'indice fonctionnel ECOG (0 ou 1).

Tableau 48 – Résumé des données démographiques des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire inopérable (étude HIMALAYA)

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
D419CC00002 (HIMALAYA)	Étude internationale et multicentrique de phase III avec répartition aléatoire menée en mode ouvert	IMFINZI en association avec le trémélimumab : trémélimumab à 300 mg en une seule dose initiale + IMFINZI à 1500 mg; suivis d'IMFINZI à 1500 mg toutes les 4 semaines, par voie intraveineuse ou IMFINZI à 1500 mg toutes les 4 semaines, par voie intraveineuse ou sorafénib à 400 mg 2 fois par jour, par voie orale	IMFINZI en association avec le trémélimumab : 393 IMFINZI en monothérapie : 389 Sorafénib : 389	63 ans (18 à 88 ans)	Hommes : 987/1171 (84,3 %) Femmes : 184/1171 (15,7 %)

Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Le traitement à l'étude était autorisé au-delà de la progression de la maladie si le patient était stable sur le plan clinique et s'il retirait des bienfaits cliniques selon le chercheur.

L'objectif principal était de comparer la survie globale (SG) du groupe IMFINZI plus trémélimumab à celle du groupe sorafénib afin d'établir la supériorité. Les principaux objectifs secondaires étaient de comparer la SG du groupe IMFINZI à celle du groupe sorafénib afin d'établir la non-infériorité, puis la supériorité. Un autre critère d'évaluation secondaire était la survie sans progression (SSP) selon le chercheur conformément aux critères RECIST v 1.1. Les tumeurs ont été évaluées toutes les 8 semaines pendant les 12 premiers mois, puis toutes les 12 semaines par la suite.

Les données démographiques initiales de l'ensemble de la population étudiée étaient les suivantes : hommes (83,7 %), âge < 65 ans (50,4 %), âge médian de 64 ans (plage : 18 à 88 ans), Blancs (44,6 %), Asiatiques (50,7 %), Noirs ou Afro-américains (1,7 %), indice fonctionnel ECOG de 1 (37,2 %), stade A selon la classification de Child-Pugh (99,5 %), cancer de stade B selon l'échelle BCLC (19,2 %), cancer de stade C selon l'échelle BCLC (80,8 %), invasion macrovasculaire (25,2 %), propagation extrahépatique (53,4 %), étiologie virale (hépatite B [30,6 %], hépatite C [27,2 %], non infectés [42,2 %]), score albumine-bilirubine (ALBI) de 2 (46,8 %), score ALBI de 3 (0,5 %) et taux d'alpha-fœtoprotéine (AFP) ≥ 400 ng/mL (34,5 %).

Les résultats relatifs à l'efficacité d'IMFINZI en association avec le trémélimumab par rapport au sorafénib et d'IMFINZI en monothérapie par rapport au sorafénib sont présentés dans le tableau 49 et la figure 14.

Tableau 49 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité du traitement du carcinome hépatocellulaire inopérable dans le cadre de l'étude HIMALAYA (ensemble d'analyse intégral)

	IMFINZI plus trémélimumab (N = 393)	IMFINZI en monothérapie (N = 389)	Sorafénib (N = 389)
Durée du suivi			
Suivi médian (mois)	33,2	32,6	32,2
Plage	31,7-34,5	31,6-33,7	30,4-33,7
SG			
Nombre de décès (%)	262 (66,7)	280 (72,0)	293 (75,3)
SG médiane (mois) (IC à 95 %)	16,4 (14,2; 19,6)	16,6 (14,1; 19,1)	13,8 (12,3; 16,1)
RRI p/r au sorafénib (IC à 95 %) ^a	0,76 (0,64; 0,90)	0,83 (0,70; 0,98)	-
Valeur p ^b	0,0013 ^c	0,0293 ^{d,e}	-
SSP			
Nombre d'événements (%)	335 (85,2)	345 (88,7)	327 (84,1)
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	3,78 (3,68; 5,32)	3,65 (3,19; 3,75)	4,07 (3,75-5,49)
RRI p/r au sorafénib (IC à 95 %) ^a	0,89 (0,76; 1,04)	1,00 (0,86; 1,17)	-

^a Fondé sur un modèle de risques proportionnels de Cox stratifié, ajusté pour tenir compte des covariables initiales (propagation extrahépatique, score albumine-bilirubine, taux d'alpha-fœtoprotéine et stadification selon le système BCLC [Barcelona Clinic Liver Cancer]).

^b Une stratégie d'analyse hiérarchique a été utilisée pour tenir compte du taux d'erreurs de type 1 global.

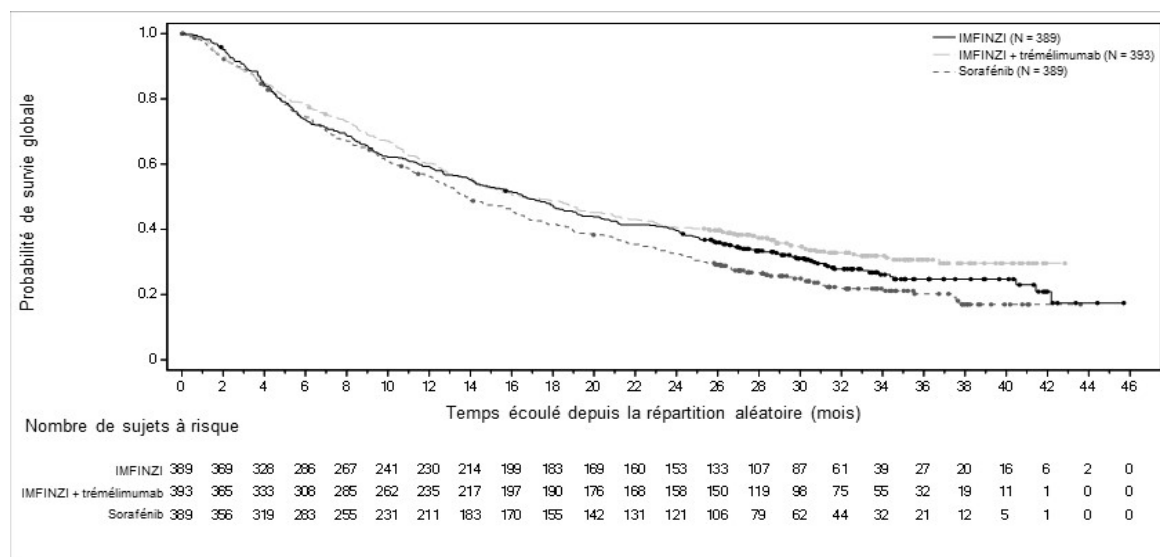
^c Supériorité significative sur le plan statistique d'IMFINZI en association avec le trémélimumab comparativement au sorafénib.

^d Comparativement au sorafénib, IMFINZI en monothérapie a satisfait le critère de non-infériorité prédéfini (marge de non-infériorité de 1,08).

^e Une autre analyse, ajustée pour tenir compte des covariables initiales, a montré qu'IMFINZI en monothérapie procurait un avantage thérapeutique cliniquement important sur le plan de la SG par rapport au sorafénib.

NA = non atteint; IC = intervalle de confiance; p/r = par rapport

Figure 14 – Courbe de Kaplan-Meier de la SG pour IMFINZI en association avec le trémélimumab par rapport au sorafénib (ensemble d'analyse intégral)



Une analyse exploratoire de la SG prenant en compte la propagation extrahépatique, le score ALBI, le taux d'alpha-fœtoprotéine et le stade BCLC a comparé le traitement par IMFINZI en association avec le trémélimumab au sorafénib au sein de sous-groupes stratifiés selon l'étiologie de la maladie (VHC, VHB et autres), et les RRI obtenus sont de 0,92 (IC à 95 % : 0,65 à 1,30), 0,60 (IC à 95 % : 0,44 à 0,81) et de 0,78 (IC à 95 % : 0,60 à 1,01), respectivement. Une autre analyse exploratoire de la SG prenant en compte la propagation extrahépatique, le score ALBI, le taux d'alpha-fœtoprotéine et le stade BCLC a comparé le traitement par IMFINZI en monothérapie au sorafénib au sein de sous-groupes stratifiés selon l'étiologie de la maladie (VHC, VHB et autres), et les RRI obtenus sont de 0,94 (IC à 95 % : 0,67 à 1,32), 0,77 (IC à 95 % : 0,57 à 1,03) et de 0,80 (IC à 95 % : 0,62 à 1,03), respectivement.

Cancer de l'endomètre avancé ou récidivant avec déficience du système de réparation des mésappariements (dMMR)

IMFINZI en association avec le carboplatine et le paclitaxel a été évalué dans l'étude DUO-E, un essai multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo, mené auprès de patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant. Les patientes admises à l'étude étaient atteintes d'un cancer de stade III (dont la maladie était mesurable selon les critères RECIST v1.1) ou d'un cancer de stade IV nouvellement diagnostiqués. Les patientes atteintes d'un cancer récidivant pour lequel la radiothérapie ou la chirurgie n'offraient que peu de chance de guérison étaient également admises. Pour les patientes présentant une maladie récidivante, une chimiothérapie antérieure n'était permise que s'il s'agissait d'un traitement adjuvant et qu'il s'était écoulé au moins 12 mois entre l'administration de la dernière dose de chimiothérapie et la récurrence. Les participantes à l'étude présentaient des carcinomes épithéliaux de l'endomètre de tous les types histologiques, y compris des carcinosarcomes. Cependant, les patientes ayant un sarcome de l'endomètre ont été exclues, et les patientes présentant des métastases au cerveau, atteintes d'une maladie auto-immune évolutive ou d'une affection médicale nécessitant une immunosuppression n'étaient pas admissibles. Un poids corporel de > 30 kg était requis au début de l'étude pour que les patientes soient admises.

Après la répartition aléatoire, les patientes ont été stratifiées selon l'état du système de réparation des mésappariements de la tumeur (système MMR fonctionnel ou déficient), l'état de la maladie (récidivante ou nouvellement diagnostiquée) et la région géographique (Asie ou reste du monde). L'état du système MMR a été évalué de manière prospective au moyen d'un test d'immunohistochimie effectué sur le tissu tumoral.

Les patientes ont été réparties aléatoirement (1:1:1) dans les groupes de traitement suivants :

- IMFINZI à 1120 mg en association avec le carboplatine et le paclitaxel toutes les 3 semaines pendant un maximum de 6 cycles. Pour des raisons liées à l'innocuité et à la tolérabilité, il était permis de recourir à une chimiothérapie à base de sels de platine pendant un minimum de 4 cycles et on devait continuer avec un traitement d'entretien. À la fin du traitement de chimiothérapie, les patientes ont reçu IMFINZI à 1500 mg toutes les 4 semaines comme traitement d'entretien jusqu'à la progression de la maladie.
- Placebo en association avec le carboplatine et le paclitaxel toutes les 3 semaines pendant un maximum de 6 cycles. À la fin du traitement de chimiothérapie, les patientes ont reçu un placebo toutes les 4 semaines comme traitement d'entretien jusqu'à la progression de la maladie.
- Autre schéma d'association expérimental.

Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie telle que définie par les critères RECIST v1.1 ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. L'évaluation de la tumeur a été réalisée toutes les 9 semaines pendant les 18 premières semaines, puis toutes les 12 semaines par la suite.

Le principal critère d'évaluation était la survie sans progression (SSP), tel que déterminé par le chercheur selon les critères RECIST v1.1. Les autres critères d'évaluation de l'efficacité comprenaient le taux de réponse objective (TRO) et la survie globale (SG).

Tableau 50 – Résumé des données démographiques des patientes dans le cadre de l'étude DUO-E

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
D9311C00001 (DUO-E)	Étude internationale et multicentrique de phase III avec répartition aléatoire à double insu et contrôlée par placebo	Durvalumab ^a + carboplatine et paclitaxel ^b	N = 238	63,3 (22-84)	Femmes 100 %
		Placebo du durvalumab ^a + carboplatine et paclitaxel ^b	N = 241	62,1 (31-85)	Femmes 100 %
		Un autre schéma d'association expérimental	N = 239	62,4 (27-86)	Femmes 100 %

^a Durvalumab : 1120 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pendant 6 cycles en association avec le paclitaxel et le carboplatine, puis 1500 mg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines comme traitement d'entretien jusqu'à la progression de la maladie.

^b Paclitaxel et carboplatine : Toutes les 3 semaines pendant un maximum de 6 cycles.

Au total, 479 patientes ont été réparties aléatoirement dans les groupes sous IMFINZI + carboplatine et paclitaxel ou sous placebo + carboplatine et paclitaxel. Parmi ces patientes, 95 avaient des tumeurs caractérisées par une dMMR. Les données démographiques des patientes et les caractéristiques initiales de la maladie des 479 patientes et des 95 patientes ayant des tumeurs caractérisées par une dMMR sont présentées au tableau 51.

Tableau 51 – Données démographiques des patientes et caractéristiques initiales de la maladie (étude DUO-E)

Données démographiques et caractéristiques de la maladie	Toutes les patientes n (%)		Patientes avec dMMR n (%)	
	IMFINZI + carboplatine et paclitaxel (N = 238)	Placebo + carboplatine et paclitaxel (N = 241)	IMFINZI + carboplatine et paclitaxel (N = 46)	Placebo + carboplatine et paclitaxel (N = 49)
Âge (ans)				
Médiane	64,0	64,0	63,0	63,0
Min, Max	22, 84	31, 85	45, 84	34, 85
Groupe d'âge (ans)				
< 65	122 (51,3)	124 (51,5)	25 (54,3)	25 (51,0)
≥ 65	116 (48,7)	117 (48,5)	21 (45,7)	24 (49,0)
Race				
Blanche	136 (57,1)	143 (59,3)	29 (63,0)	30 (61,2)
Noire ou afro-américaine	11 (4,6)	10 (4,1)	0	2 (4,1)
Asiatique	72 (30,3)	73 (30,3)	14 (30,4)	15 (30,6)
Autre ^a	19 (8,0)	15 (6,2)	3 (6,5)	2 (4,1)
Indice fonctionnel de l'OMS/ECOG				
(0) Activité normale	156 (65,5)	156 (64,7)	23 (50,0)	29 (59,2)
(1) Activité restreinte	81 (34,0)	85 (35,3)	23 (50,0)	20 (40,8)
Statut de la maladie ^b				
Nouvellement diagnostiquée	113 (47,5)	114 (47,3)	22 (47,8)	24 (49,0)
Stade III	17 (7,1)	12 (5,0)	7 (15,2)	3 (6,1)
Stade IV	96 (40,3)	101 (41,9)	15 (32,6)	21 (42,9)
Maladie récidivante	125 (52,5)	127 (52,7)	24 (52,2)	25 (51,0)
Type histologique				
Endométrioïde	141 (59,2)	139 (57,7)	33 (71,7)	41 (83,7)
Séreux	58 (24,4)	54 (22,4)	2 (4,3)	2 (4,1)
Autre	39 (16,4)	48 (19,9)	11 (23,9)	6 (12,2)
Expression de PD-L1 ^c				
Résultat positif	170 (71,4)	163 (67,6)	37 (80,4)	39 (79,6)
Résultat négatif	61 (25,6)	75 (31,1)	8 (17,4)	8 (16,3)
Inconnue	7 (2,9)	3 (1,2)	1 (2,2)	2 (4,1)

- ^a Patientes natives d'Hawaii ou autres insulaires du Pacifique, Amérindiennes, natives de l'Alaska ou d'origine non précisée.
- ^b Le statut de la maladie (récidivante vs nouvellement diagnostiquée) est celui indiqué dans le cahier d'observation électronique.
- ^c Positif pour le PD-L1 : score ≥ 1 % de positivité de la zone tumorale; négatif pour le PD-L1 : score < 1 % de positivité de la zone tumorale.

L'étude a mis en évidence une amélioration statistiquement significative de la SSP (RRI = 0,71; IC à 95 % : 0,57; 0,89; valeur p bilatérale, $p = 0,003$) chez les patientes traitées par IMFINZI + carboplatine et paclitaxel par comparaison au groupe sous placebo + carboplatine et paclitaxel seul dans la population globale. L'amélioration de la SSP observée dans la population globale était principalement attribuée aux résultats en lien avec les patientes ayant des tumeurs avec dMMR. La SG avait atteint une maturité de 31 % au moment de la première analyse intermédiaire.

Les résultats d'efficacité exploratoires préétablis des patientes ayant des tumeurs avec dMMR sont présentés au tableau 52 et à la figure 15. Dans cette sous-population, au moment de la première analyse intermédiaire, les résultats de la SG avaient atteint une maturité de 26 % dont 7 décès (15,2 %) dans le groupe sous IMFINZI + carboplatine et paclitaxel et 18 décès (36,7 %) dans le groupe sous placebo + carboplatine et paclitaxel. La SG médiane n'a pas été atteinte dans le groupe sous IMFINZI + carboplatine et paclitaxel et elle était de 23,7 mois dans le groupe sous placebo + carboplatine et paclitaxel. Pour ce qui est des patientes atteintes d'une maladie mesurable au départ, le TRO était de 71,4 % chez les 42 patientes dans le groupe sous IMFINZI + carboplatine et paclitaxel, dont 12 (28,6 %) ayant obtenu une réponse complète et 18 (42,9 %) ayant obtenu une réponse partielle; chez les 42 patientes dans le groupe sous placebo + carboplatine et paclitaxel, le TRO était de 40,5 % dont 4 (9,5 %) patientes ayant obtenu une réponse complète et 13 (31,0 %) ayant obtenu une réponse partielle.

Tableau 52 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avec dMMR dans le cadre de l'étude DUO-E

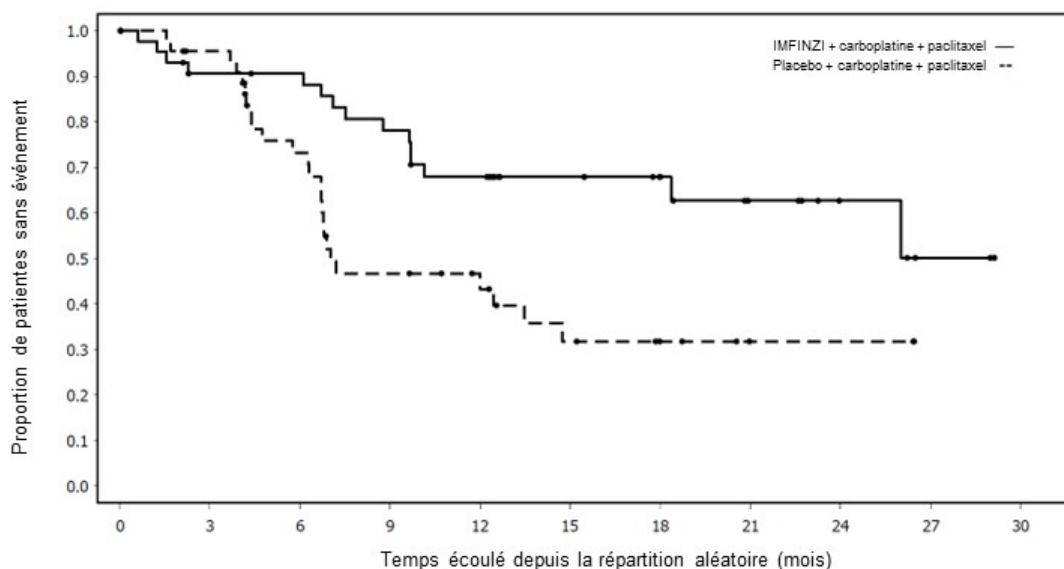
	IMFINZI + carboplatine et paclitaxel n = 46	Placebo + carboplatine et paclitaxel n = 49
SSP^a		
Nombre d'événements (%)	15 (32,6)	25 (51,0)
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	NA (NA; NA)	7,0 (6,7; 14,8)
RRI ^b (IC à 95 %)	0,42 (0,22; 0,80)	S.O.

^a Évaluation effectuée par le chercheur.

^b Fondé sur un modèle de risques proportionnels de Cox non stratifié.

IC = intervalle de confiance; NA = non atteinte; S.O. = sans objet.

Figure 15 – Courbe de Kaplan-Meier de la SSP chez les patientes avec dMMR dans le cadre de l'étude DUO-E



Nombre de patientes à risque

IMFINZI + carboplatine + paclitaxel

46 37 36 31 26 19 14 9 5 2 0

Placebo + carboplatine + paclitaxel

49 41 28 17 13 8 5 2 2 0 0

Adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne opérable

L'efficacité d'IMFINZI a été évaluée dans le cadre de l'étude MATTERHORN, une étude multicentrique de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo portant sur l'association d'IMFINZI à la chimiothérapie FLOT comme traitement néoadjuvant et adjuvant, suivie par IMFINZI en monothérapie comme traitement adjuvant, chez des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne opérable.

L'étude a inclus des patients atteints d'un AG/AJGO opérable, n'ayant jamais été traités ni exposés à une immunothérapie, et présentant un indice fonctionnel de l'OMS/ECOG de 0 ou 1. Les AG/AJGO opérables étaient de stade II à IVA (> T2 N0-3 M0 ou T0-4 N1-3 M0) selon l'AJCC, 8e édition, au moment de l'inscription. Les AJGO comprenaient les tumeurs de types 2 et 3 de Siewert; les patients porteurs de tumeurs de type 1 de Siewert étaient également admissibles si l'intention était de les traiter comme ceux ayant des tumeurs de types 2 et 3. Les patients ont été recrutés indépendamment du degré d'expression tumorale de PD-L1, mais celui-ci a été confirmé à l'aide du test Ventana PD-L1 (SP263) avant la répartition aléatoire. Ont été exclus de l'étude les patients atteints d'un carcinome adénoquameux, d'un carcinome épidermoïde ou d'une tumeur stromale gastro-intestinale, présentant des troubles auto-immuns ou inflammatoires évolutifs ou antérieurs documentés, ayant utilisé un immunosuppresseur dans les 14 jours précédant la première dose d'IMFINZI, ayant des antécédents d'allogreffe d'organe, atteints d'une maladie intercurrente non maîtrisée (p. ex. de pneumopathie interstitielle évolutive) ou dont le poids corporel était ≤ 30 kg au moment de l'inscription.

Après la répartition aléatoire, les patients ont été stratifiés en fonction de la région géographique (Asie vs hors Asie), du statut clinique des ganglions lymphatiques (positif vs négatif) et de l'expression de PD-L1 (positivité de la zone tumorale [PZT] < 1 % vs PZT ≥ 1 %). Les patients ont été répartis au hasard dans un rapport de 1:1 pour recevoir l'association IMFINZI + chimiothérapie FLOT comme traitement néoadjuvant et adjuvant suivie par IMFINZI en monothérapie comme traitement adjuvant, ou l'association placebo + chimiothérapie FLOT comme traitement néoadjuvant et adjuvant suivie par le placebo.

Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie empêchant l'intervention chirurgicale définitive, la progression de la maladie conduisant à une résection incomplète, la récurrence ou la progression de la maladie pendant le traitement adjuvant, l'apparition d'effets toxiques inacceptables, ou la fin du traitement. Si le schéma de chimiothérapie FLOT était abandonné en raison d'effets toxiques liés au traitement avant l'intervention chirurgicale (phase néoadjuvante), les patients étaient opérés si une telle intervention était faisable sur le plan clinique et le reste du cycle néoadjuvant n'avait pas lieu; le traitement adjuvant par IMFINZI en monothérapie ou le placebo était poursuivi après l'intervention chirurgicale, à la discrétion du chercheur. Si le schéma de chimiothérapie FLOT était abandonné en raison d'effets toxiques liés au traitement après l'intervention chirurgicale (phase adjuvante), le traitement adjuvant par IMFINZI en monothérapie était poursuivi, à la discrétion du chercheur. La permutation des traitements entre les groupes de l'étude n'était pas autorisée.

Une évaluation initiale des tumeurs selon la version 1.1 des critères RECIST a été réalisée avant le début du traitement néoadjuvant, et un examen d'imagerie de suivi a été effectué avant l'intervention chirurgicale, dans les 4 semaines suivant la dernière dose de chimiothérapie. Un examen d'imagerie a également été réalisé au moins 4 semaines après l'intervention chirurgicale et avant le début du traitement adjuvant. Les évaluations subséquentes des tumeurs ont été réalisées toutes les 12 semaines (par rapport à l'examen d'imagerie effectué avant le début de la phase de traitement adjuvant) pendant 2 ans, puis toutes les 24 semaines, jusqu'à la progression radiologique définie par les critères RECIST (version 1.1), le retrait du consentement ou le décès.

Le principal critère d'évaluation de l'étude était la survie sans événement (SSE), évaluée par examen central indépendant avec insu (ECII) et/ou par examen pathologique local, définie comme le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la survenue de l'un des événements suivants : une progression de la maladie empêchant le patient de subir l'intervention chirurgicale définitive ou nécessitant un traitement non conforme au protocole, une récurrence ou une progression de la maladie, ou le décès, toutes causes confondues. Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient la SG et le taux de réponse pathologique complète évalué par examen central de pathologie avec insu. L'essai n'a pas été conçu pour isoler l'effet d'IMFINZI à chacune des phases du traitement (néoadjuvante, adjuvante ou de monothérapie adjuvante par IMFINZI).

Tableau 53 – Résumé des données démographiques des patients de l'étude sur l'AG/AJGO opérable (étude MATTERHORN)

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
D910GC00001 (MATTERHORN)	Étude internationale et multicentrique de phase III avec répartition aléatoire à double insu et contrôlée par placebo	Groupe 1 : IMFINZI à 1500 mg + chimiothérapie FLOT ^{a,c} , par voie intraveineuse ou Groupe 2 : Placebo à 1500 mg + chimiothérapie FLOT ^{b,c} , par voie intraveineuse	IMFINZI + FLOT : 474 patients Placebo + FLOT : 474 patients	60,8 ans (26 à 84 ans)	F : 28,1 % M : 71,9 %

^a IMFINZI à 1500 mg administré le jour 1 + chimiothérapie FLOT les jours 1 et 15 toutes les 4 semaines pendant 4 cycles (1 dose d'IMFINZI et 2 doses de chimiothérapie FLOT par cycle; 2 cycles en phase néoadjuvante + 2 cycles en phase adjuvante) suivis d'IMFINZI à 1500 mg le jour 1 toutes les 4 semaines pour un maximum de 10 cycles supplémentaires, pour un total de 12 cycles (1 dose par cycle) après l'intervention chirurgicale.

^b Placebo administré le jour 1 + chimiothérapie FLOT les jours 1 et 15 toutes les 4 semaines pendant 4 cycles (1 dose de placebo et 2 doses de chimiothérapie FLOT par cycle; 2 cycles en phase néoadjuvante + 2 cycles en phase adjuvante) suivis du placebo le jour 1 toutes les 4 semaines pour un maximum de 10 cycles supplémentaires, pour un total de 12 cycles (1 dose par cycle) après l'intervention chirurgicale.

^c FLOT : fluorouracile (5-FU) à 2600 mg/m², oxaliplatine à 85 mg/m², docétaxel à 50 mg/m², leucovorine à 200 mg/m² administrés les jours 1 et 15 de chaque cycle de 4 semaines.

Les données démographiques initiales de l'ensemble de la population étaient les suivantes : âge ≥ 65 ans (41,4 %), âge médian de 62 ans, Blancs (67,8 %), Asiatiques (20,4 %), Noirs ou Afro-Américains (1,1 %), Amérindiens ou natifs de l'Alaska (4,0 %), non Hispaniques et non Latino-Américains (80,0 %), IF de l'OMS/ECOG de 0 (74,2 %) ou de 1 (25,8 %). Les caractéristiques de la maladie étaient les suivantes : stade II (29,4 %), stade III (61,7 %), stade IVA (8,8 %), cancer gastrique (67,5 %), cancer de la jonction gastro-cœsophagienne (32,5 %), type 1 de Siewert (10,4 %), type 2 de Siewert (14,8 %), type 3 de Siewert (7,3 %), type intestinal (50,9 %), type diffus (26,3 %), type indéterminé (22,8 %), statut clinique des ganglions lymphatiques : positif (70,4 %), statut clinique des ganglions lymphatiques : négatif (29,2 %), expression de PD-L1 : PZT ≥ 1 % (90,0 %), expression de PD-L1 : PZT < 1 % (10,0 %).

Une intervention chirurgicale à visée curative a été tentée chez 431 patients (90,9 %) du groupe sous IMFINZI + FLOT et chez 428 patients (90,3 %) du groupe sous placebo + FLOT. Au total, 412 patients (86,9 %) du groupe sous IMFINZI + FLOT ont subi une intervention chirurgicale à visée curative complète comparativement à 400 patients (84,4 %) du groupe sous placebo + FLOT.

Parmi les patients ayant reçu un traitement (474 patients du groupe sous IMFINZI + FLOT et 470 patients du groupe sous placebo + FLOT), 458 patients (96,6 %) du groupe sous IMFINZI + FLOT et 449 (95,5 %) patients du groupe sous placebo + FLOT ont terminé les 2 cycles prévus du traitement néoadjuvant par IMFINZI ou le placebo. De plus, 455 patients (96,0 %) du groupe sous IMFINZI + FLOT et 447 patients (95,1 %) du groupe sous placebo + FLOT ont reçu les 4 doses prévues du traitement néoadjuvant comprenant au moins un composant du schéma FLOT. Parmi les patients ayant reçu un traitement adjuvant (364 patients du groupe sous IMFINZI + FLOT et 352 patients du groupe sous placebo + FLOT), 291 patients (79,9 %) du groupe sous IMFINZI + FLOT et 303 patients (86,1 %) du groupe sous placebo + FLOT ont reçu les 4 doses prévues du traitement adjuvant comprenant au moins un composant du schéma FLOT. De plus, 248 patients (68,1 %) du groupe sous IMFINZI + FLOT et 245 patients (69,6 %) du groupe sous placebo + FLOT ont reçu toutes les doses du traitement adjuvant par IMFINZI ou le placebo.

Les résultats de l'évaluation de l'efficacité sont présentés au tableau 54 et à la figure 16). Les données relatives à la survie globale n'étaient pas complètes lors de l'analyse intermédiaire prédéfinie.

Tableau 54 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité dans l'étude sur l'AG/AJGO opérable (étude MATTERHORN) (ensemble d'analyse intégral)

	IMFINZI + chimiothérapie FLOT (n = 474)	Placebo + chimiothérapie FLOT (n = 474)
SSE^a		
Nombre d'événements, n (%)	167 (35,2 %)	218 (46,0 %)
SSE médiane (IC à 95 %) (mois) ^b	NA (40,7; NA)	32,8 (27,9; NA)
RRI (IC à 95 %) ^c	0,71 (0,58; 0,86)	
Valeur p bilatérale ^{d,e}	< 0,001	

^a Les résultats relatifs à la SSE sont fondés sur une analyse intermédiaire prédéfinie (DLCD : 20 décembre 2024).

^b Calculée en utilisant la méthode de Kaplan-Meier.

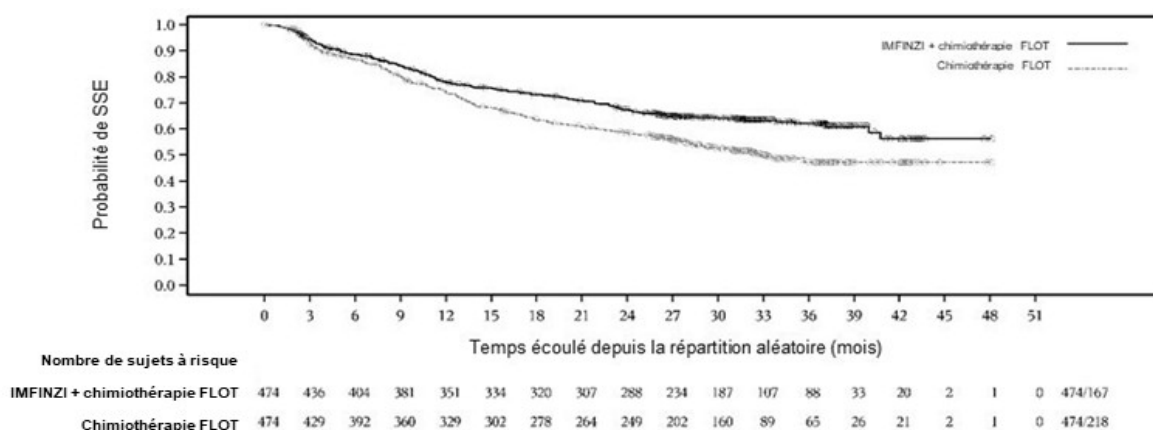
^c Basé sur le modèle de risques proportionnels de Cox stratifié en fonction de la région géographique, du statut clinique des ganglions lymphatiques et de l'expression de PD-L1 au moment de la répartition aléatoire. Un RRI < 1 favorise IMFINZI. L'IC a été calculé selon la probabilité du profil.

^d Amélioration statistiquement significative de la SSE dans le groupe sous IMFINZI + FLOT comparativement au groupe sous placebo + FLOT. Calculée au moyen du test de Mantel-Haenszel stratifié ajusté en fonction de la région géographique, du statut clinique des ganglions lymphatiques et de l'expression de PD-L1 au moment de la répartition aléatoire.

^e Fondée sur la fonction de dépense alpha de Lan et DeMets avec un seuil de type O'Brien Fleming et sur le nombre réel de patients à la DLCD, la valeur seuil de signification statistique pour la SSE était de 0,0239 pour un risque alpha global de 5 % (test bilatéral).

IC = intervalle de confiance; RRI = rapport des risques instantanés; NA = non atteint

Figure 16 – Courbe de Kaplan-Meier de la SSE (étude MATTERHORN)



L'essai a révélé une différence statistiquement significative du taux de réponse pathologique complète chez les patients traités par IMFINZI + FLOT par rapport à ceux traités par placebo + FLOT (19,2 % vs 7,2 %; $p < 0,001$).

15 Microbiologie

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

16 Toxicologie non clinique

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

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

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

17 Monographies de référence

1. Monographie du carboplatine injectable, BP (solution stérile, 10 mg/mL), numéro de contrôle de la présentation 274117, Pfizer Canada SRI. 23 août 2023.
2. Monographie du cisplatine injectable, BP (solution stérile, 1 mg/mL), numéro de contrôle de la présentation 275069, Pfizer Canada SRI. 24 octobre 2023.
3. Monographie de Vepesid (capsules d'étoposide, 50 mg), numéro de contrôle de la présentation 284682, CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. 24 juillet 2024.
4. Monographie d'Imjudo (trémélimumab pour injection, concentré en solution pour perfusion, 20 mg/mL), numéro de contrôle de la présentation 288471, AstraZeneca Canada Inc. 20 juin 2025.
5. Monographie de la gemcitabine pour injection (1 g et 2 g de gemcitabine [sous forme de chlorhydrate de gemcitabine] par fiole), numéro de contrôle de la présentation 293993, Accord Healthcare Inc. 8 août 2025.
6. Monographie du fluorouracile injectable (solution, 50 mg/mL), numéro de contrôle de la présentation 290778, Sandoz Canada Inc. 8 mai 2025.
7. Monographie de Lederle Leucovorin (comprimés de folinate de calcium, 5 mg), numéro de contrôle de la présentation 263375, Pfizer Canada SRI. 4 octobre 2022.
8. Monographie de l'oxaliplatine injectable (concentré stérile pour perfusion intraveineuse, 5 mg/mL), numéro de contrôle de la présentation 270750, Pfizer Canada SRI. 10 mai 2023.
9. Monographie du docétaxel injectable (solution stérile pour perfusion intraveineuse, 10 mg/mL), numéro de contrôle de la présentation 280749, Pfizer Canada SRI. 12 septembre 2024.

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

Pr **IMFINZI®**

durvalumab pour injection, perfusion intraveineuse

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui recevra **IMFINZI**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet d'IMFINZI, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les «mises en garde et précautions importantes»

IMFINZI en association avec le trémélimumab ou administré seul peut causer des effets secondaires graves pouvant entraîner la mort. Ces effets secondaires graves comprennent notamment l'inflammation de l'intestin (entérocolite) pouvant entraîner des déchirures ou des trous (perforations) dans l'intestin; l'inflammation du foie (hépatite) pouvant entraîner une insuffisance hépatique; l'inflammation de la peau pouvant entraîner une réaction cutanée grave (syndrome de Stevens-Johnson); l'inflammation des glandes hormonales pouvant avoir un effet sur le fonctionnement de ces glandes; l'inflammation du tissu pulmonaire (pneumonite ou pneumopathie interstitielle); l'inflammation du muscle du cœur (myocardite); l'inflammation du cerveau (encéphalite); une maladie neuromusculaire entraînant une faiblesse des muscles du squelette (myasthénie grave). Ces effets secondaires graves sont survenus plus fréquemment lorsqu'IMFINZI était administré en association avec le trémélimumab. Veuillez consulter la section **Effets secondaires possibles de l'utilisation d'IMFINZI**.

À quoi sert IMFINZI :

Cancer de la vessie lorsqu'une chirurgie n'est pas possible

IMFINZI est un médicament utilisé pour traiter un type de cancer de la vessie (appelé carcinome urothélial), y compris un cancer de l'uretère, de l'urètre ou du bassin du rein. Il est utilisé lorsque votre cancer de la vessie :

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

Cancer de la vessie, y compris la chirurgie

IMFINZI est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un type de cancer de la vessie appelé cancer de la vessie avec envahissement musculaire (CVEM), lorsque votre cancer de la vessie s'est propagé dans la couche musculaire de la vessie, mais pas à d'autres parties du corps. Vous recevrez IMFINZI avec une chimiothérapie avant le retrait de votre vessie, puis IMFINZI seul après la chirurgie.

Cancer du poumon non à petites cellules

IMFINZI est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un type de cancer du poumon appelé cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC).

IMFINZI peut être utilisé en association avec une chimiothérapie avant une intervention chirurgicale (traitement néoadjuvant) et seul après une intervention chirurgicale (traitement adjuvant), lorsque votre CPNPC :

- s'est propagé à l'intérieur de vos poumons et peut être retiré par chirurgie.

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

IMFINZI est utilisé seul lorsque votre CPNPC :

- a augmenté de volume à l'intérieur de vos poumons et ne peut pas être retiré par chirurgie, et qu'il
- a répondu à un traitement par une chimiothérapie et une radiothérapie ou s'est stabilisé à la suite de ces traitements.

IMFINZI est utilisé en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie pour traiter les adultes lorsque votre CPNPC :

- s'est propagé à l'intérieur de vos poumons (et/ou à d'autres parties du corps), ne peut pas être retiré par chirurgie, et qu'il
- ne présente aucun changement (mutation) dans les gènes appelés *EGFR* (récepteur du facteur de croissance épidermique, de l'anglais «epidermal growth factor receptor») et *ALK* (kinase du lymphome anaplasique, de l'anglais «anaplastic lymphoma kinase»).

Si vous recevez IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie, il est important que vous lisiez également les RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S concernant tous les médicaments que vous pourriez recevoir. Si vous avez des questions à propos de ces médicaments, consultez votre médecin.

Cancer du poumon à petites cellules

IMFINZI est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un type de cancer du poumon appelé cancer du poumon à petites cellules de stade limité (CPPC-SL). Il est utilisé lorsque votre CPPC-SL :

- ne peut pas être retiré par chirurgie, et qu'il
- a répondu à un traitement initial par une chimiothérapie contenant des sels de platine et une radiothérapie ou s'est stabilisé à la suite de ces traitements.

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

- s'est propagé à l'intérieur de vos poumons (ou à d'autres parties du corps), et qu'il
- n'a pas encore été traité.

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

Cancer des voies biliaires

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

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

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

Cancer du foie

IMFINZI seul ou en association avec le trémélimumab est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un type de cancer du foie appelé carcinome hépatocellulaire (CHC). Il est utilisé lorsque votre cancer du foie :

- ne peut pas être retiré par chirurgie (inopérable) et nécessite la prise d'un médicament,
- peut s'être propagé à l'intérieur de votre foie ou à d'autres parties de votre corps, et
- qu'aucun autre médicament ne vous a été administré pour traiter votre cancer du foie.

Si vous recevez IMFINZI en association avec le trémélimumab, il est important que vous lisiez également les RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S sur ces deux médicaments.

Cancer de l'endomètre

IMFINZI est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un type de cancer de l'utérus (cancer de l'endomètre) qui s'est propagé au-delà de la tumeur d'origine ou qui est réapparu (récidive de la maladie). Il est utilisé en association avec une chimiothérapie (carboplatine et paclitaxel) suivie d'IMFINZI seul lorsque votre tumeur présente une déficience du système MMR (dMMR).

Un test est utilisé pour déterminer si votre cancer de l'endomètre présente une déficience du système MMR.

Il est important de lire également la notice correspondant à la chimiothérapie spécifique que vous pourriez recevoir. Si vous avez des questions à propos de ces médicaments, consultez votre médecin.

Cancer de l'estomac

IMFINZI est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un type de cancer de l'estomac, appelé cancer gastrique (CG) ou adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne (AJGO) (stade II à IVA), qui peut être retiré par chirurgie. IMFINZI est administré avec une chimiothérapie avant et après la chirurgie, puis seul par la suite.

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

IMFINZI est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un type de cancer de la vessie (appelé carcinome urothélial), y compris un cancer de l'uretère, de l'urètre ou du bassin du rein. Il est utilisé lorsque votre cancer de la vessie :

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

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

IMFINZI est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un type de cancer de la vessie (appelé cancer de la vessie avec envahissement musculaire [CVEM]). Il est utilisé lorsque votre cancer de la vessie :

- s'est propagé dans la couche musculaire de la vessie, mais pas à d'autres parties du corps.

Vous recevrez IMFINZI avec une chimiothérapie avant le retrait de votre vessie, puis IMFINZI seul après la chirurgie.

IMFINZI est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un type de cancer du poumon appelé cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC).

IMFINZI peut être utilisé en association avec une chimiothérapie avant une intervention chirurgicale (traitement néoadjuvant) et seul après une intervention chirurgicale (traitement adjuvant), lorsque votre CPNPC :

- s'est propagé à l'intérieur de vos poumons et peut être retiré par chirurgie.

IMFINZI est utilisé seul lorsque votre CPNPC :

- a augmenté de volume dans vos poumons et ne peut pas être retirée par chirurgie, et qu'il
- a répondu à un traitement par une chimiothérapie et une radiothérapie ou s'est stabilisé à la suite de ces traitements.

IMFINZI est utilisé en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie pour traiter les adultes lorsque votre CPNPC :

- s'est propagé à l'intérieur de vos poumons (et/ou à d'autres parties du corps), ne peut pas être retiré par chirurgie, et qu'il
- ne présente aucun changement (mutation) dans les gènes appelés *EGFR* (récepteur du facteur de croissance épidermique, de l'anglais «epidermal growth factor receptor») et *ALK* (kinase du lymphome anaplasique, de l'anglais «anaplastic lymphoma kinase»).

IMFINZI est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un type de cancer du poumon appelé cancer du poumon à petites cellules de stade limité (CPPC-SL). Il est utilisé lorsque votre CPPC-SL :

- ne peut pas être retiré par chirurgie, et qu'il
- a répondu à un traitement initial par une chimiothérapie contenant des sels de platine et une radiothérapie ou s'est stabilisé à la suite de ces traitements.

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

- s'est propagé à l'intérieur de vos poumons (ou à d'autres parties du corps), et qu'il
- n'a pas encore été traité.

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

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

IMFINZI seul ou en association avec le trémélimumab est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un type de cancer du foie appelé carcinome hépatocellulaire (CHC). Il est utilisé lorsque votre cancer du foie :

- ne peut pas être retiré par chirurgie (inopérable) et nécessite la prise d'un médicament,
- peut s'être propagé à l'intérieur de votre foie ou à d'autres parties de votre corps, et
- qu'aucun autre médicament ne vous a été administré pour traiter votre cancer du foie.

IMFINZI est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un type de cancer de l'utérus (cancer de l'endomètre) qui s'est propagé au-delà de la tumeur d'origine ou qui est réapparu (récidive de la maladie). Il est utilisé en association avec une chimiothérapie (carboplatine et paclitaxel) suivie d'IMFINZI seul lorsque votre tumeur présente une déficience du système MMR (dMMR).

IMFINZI est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un type de cancer de l'estomac, appelé cancer gastrique (CG) ou adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne (AJGO) (stade II à IVA), qui peut être retiré par chirurgie. IMFINZI est administré avec une chimiothérapie avant et après la chirurgie, puis seul par la suite.

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

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

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

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

Comment fonctionne IMFINZI :

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

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

Les ingrédients d'IMFINZI sont :

Ingrédient médicinal : durvalumab

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

IMFINZI se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

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

N'utilisez pas IMFINZI dans les cas suivants :

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

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

- Si vous avez des problèmes liés au système immunitaire, tels que la maladie de Crohn, une colite ulcéreuse, ou un lupus.
- Si vous avez subi une transplantation d'organe.
- Si vous avez des problèmes pulmonaires ou respiratoires.
- Si vous avez des problèmes de foie.
- Si vous avez des problèmes touchant les glandes productrices d'hormones, telles que la thyroïde, l'hypophyse, les glandes surrénales ou le pancréas.

- Si vous êtes atteint de diabète.
- Si vous prenez des médicaments qui ont un impact sur le système immunitaire, tels qu'un stéroïde.

Lorsque vous recevez IMFINZI, vous pouvez avoir certains effets secondaires graves. IMFINZI peut amener votre système immunitaire à attaquer vos organes et vos tissus normaux et à en modifier le fonctionnement.

Autres mises en garde :

Grossesse

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

Allaitement

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

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

Les produits suivants pourraient interagir avec IMFINZI :

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

Comment utiliser IMFINZI :

- IMFINZI vous sera administré dans un hôpital ou une clinique sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté. Votre professionnel de la santé vous administrera IMFINZI par perfusion intraveineuse dans l'une de vos veines pendant environ 60 minutes.
- En fonction de votre type de cancer, IMFINZI pourrait être administré en association avec d'autres médicaments anticancéreux.
- Votre médecin décidera du nombre de traitements que vous devrez recevoir.
- Lorsqu'IMFINZI est administré en association avec une chimiothérapie, vous recevrez d'abord IMFINZI, puis la chimiothérapie.
- Lorsqu'IMFINZI est administré en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie pour votre cancer du poumon, vous recevrez d'abord le trémélimumab, ensuite IMFINZI, puis la chimiothérapie.

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

Dose habituelle :**Cancer de la vessie lorsqu'une chirurgie n'est pas possible**

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

Cancer de la vessie, y compris la chirurgie

IMFINZI en association avec une chimiothérapie avant la chirurgie : La dose recommandée est de 1500 mg d'IMFINZI en association avec une chimiothérapie toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles.

IMFINZI seul après la chirurgie : La dose recommandée est de 1500 mg d'IMFINZI toutes les 4 semaines pendant un maximum de 8 cycles.

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) opérable

La dose recommandée est de 1500 mg d'IMFINZI en association avec une chimiothérapie toutes les 3 semaines pendant un maximum de 4 cycles avant l'intervention chirurgicale. Par la suite, IMFINZI est administré seul et la dose recommandée est de 1500 mg toutes les 4 semaines pendant un maximum de 12 cycles.

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)

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

Cancer du poumon non à petites cellules métastatique (CPNPCm)

La dose recommandée est de 1500 mg d'IMFINZI en association avec 75 mg de trémélimumab et une chimiothérapie toutes les 3 semaines pendant 4 cycles. Après la chimiothérapie, la dose recommandée est de 1500 mg d'IMFINZI toutes les 4 semaines ainsi qu'une cinquième dose de trémélimumab administrée avec la dose 6 d'IMFINZI à la semaine 16. Selon votre type spécifique de CPNPC, une chimiothérapie d'entretien pourrait être administrée toutes les 4 semaines.

Lorsqu'IMFINZI est utilisé en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie, il faut consulter les monographies du trémélimumab et de la chimiothérapie spécifique pour obtenir de plus amples renseignements sur ces médicaments.

Cancer du poumon à petites cellules de stade limité (CPPC-SL)

La dose recommandée est de 1500 mg toutes les 4 semaines. IMFINZI est administré seul.

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

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

Lorsqu'IMFINZI est utilisé en association avec une chimiothérapie, il faut consulter la monographie de la chimiothérapie spécifique pour obtenir de plus amples renseignements sur ce médicament.

Cancer des voies biliaires (CVB)

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

Lorsqu'IMFINZI est utilisé en association avec une chimiothérapie, il faut consulter la monographie de la chimiothérapie spécifique pour obtenir de plus amples renseignements sur ce médicament.

Cancer du foie

IMFINZI en association avec le trémélimumab :

La dose recommandée de trémélimumab est de 300 mg en une seule dose, suivis de 1500 mg d'IMFINZI au jour 1 du cycle 1. Vous devez ensuite continuer de prendre IMFINZI à 1500 mg seul toutes les 4 semaines.

Lorsqu'IMFINZI est utilisé en association avec le trémélimumab, il faut consulter la monographie du trémélimumab pour obtenir de plus amples renseignements sur ce médicament.

IMFINZI seul :

La dose recommandée d'IMFINZI est de 1500 mg toutes les 4 semaines. IMFINZI est administré seul.

Cancer de l'endomètre

La dose recommandée est de 1120 mg d'IMFINZI en association avec une chimiothérapie toutes les 3 semaines pendant 6 cycles. Par la suite, IMFINZI est administré seul et la dose recommandée d'IMFINZI est de 1500 mg toutes les 4 semaines.

Lorsqu'IMFINZI est utilisé en association avec une chimiothérapie, il faut consulter la monographie de la chimiothérapie spécifique pour obtenir de plus amples renseignements sur ce médicament.

Cancer de l'estomac (CG/CJGO)

La dose recommandée est de 1500 mg d'IMFINZI en association avec une chimiothérapie toutes les 4 semaines pendant 2 cycles avant la chirurgie et 2 cycles après la chirurgie. Par la suite, IMFINZI est administré seul et la dose recommandée est de 1500 mg toutes les 4 semaines pendant un maximum de 10 cycles. On permet un maximum de 12 cycles de traitement après la chirurgie.

Lorsqu'IMFINZI est utilisé en association avec une chimiothérapie, il faut consulter la monographie de la chimiothérapie spécifique pour obtenir de plus amples renseignements sur ce médicament.

Pour toutes les indications :

Si votre poids corporel est de 30 kg ou moins, vous devez recevoir une dose calculée en fonction de votre poids, jusqu'à ce que celui-ci dépasse 30 kg.

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

Surdose :

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité d'IMFINZI, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, ou composez le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de signes ou de symptômes.

Dose oubliée :

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

Effets secondaires possibles de l'utilisation d'IMFINZI :

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

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

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

- Faible nombre de globules rouges (anémie)
- Faible nombre de globules blancs (neutropénie, lymphopénie ou leucopénie)
- Faible nombre de plaquettes (thrombocytopénie)
- Lésions aux nerfs périphériques
- Résultats anormaux aux analyses évaluant le fonctionnement des reins (hausse du taux sanguin de créatinine)
- Nausées
- Perte de cheveux/poils
- Diminution de l'appétit
- Sensation de fatigue ou de faiblesse
- Étourdissements
- Constipation
- Vomissements
- Toux
- Diarrhée
- Douleur abdominale ou à l'estomac
- Éruptions cutanées ou démangeaisons
- Fièvre
- Enflure des jambes
- Infection des voies respiratoires supérieures
- Valeurs anormales aux examens permettant d'évaluer le fonctionnement du foie (hausse du taux d'aspartate aminotransférase; hausse du taux d'alanine aminotransférase)
- Hypoactivité de la glande thyroïde pouvant causer de la fatigue ou un gain de poids
- Valeurs anormales aux examens permettant d'évaluer le fonctionnement du pancréas
- Inflammation des nerfs provoquant des engourdissements, une faiblesse, des picotements ou une sensation douloureuse de brûlure dans les bras et les jambes (neuropathie périphérique)
- COVID-19
- Insomnie

Lorsque vous commencez à recevoir IMFINZI seul ou en association avec le trémélimumab ou une chimiothérapie, ou que vous recevez IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie, il est important de savoir que ces médicaments peuvent avoir des effets secondaires graves. Voir le tableau ci-dessous. Si vous présentez l'un de ces effets secondaires, vous devez appeler ou consulter votre professionnel de la santé immédiatement. Celui-ci peut vous prescrire d'autres médicaments pour prévenir des complications plus graves et atténuer vos effets secondaires. Selon votre situation, votre professionnel de la santé peut également décider de reporter à plus tard la dose suivante d'IMFINZI ou de mettre fin à votre traitement par IMFINZI.

Effets secondaires graves et mesures à prendre

Fréquence/effet secondaire/symptôme		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent (en association avec une chimiothérapie; en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie)	Leucopénie ou neutropénie (faible nombre de globules blancs, faible nombre de neutrophiles) : Fièvre ou infection, fatigue, symptômes semblables à ceux de la grippe.		✓	
Très fréquent (en association avec une chimiothérapie; en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie)	Anémie (faible nombre de globules rouges) : Essoufflement, sensation de grande fatigue, teint pâle, battements cardiaques rapides, perte d'énergie ou faiblesse.		✓	
Très fréquent (en monothérapie, en association avec le trémélimumab) Fréquent (en association avec une chimiothérapie; en association avec le	Problèmes de peau ou à la bouche : Éruptions cutanées, démangeaisons, formation d'ampoules, ulcères dans la bouche ou sur d'autres muqueuses en association avec une chimiothérapie.		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<i>trémélimumab et une chimiothérapie)</i>				
Très fréquent (en monothérapie, en association avec le trémélimumab) Fréquent (en association avec une chimiothérapie; en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie)	Problèmes liés aux glandes hormonales (principalement la thyroïde, les surrénales, l'hypophyse et le pancréas) : Maux de tête persistants ou inhabituels, fatigue extrême, gain ou perte de poids, étourdissements ou évanouissements, sensation d'avoir plus faim ou soif que d'habitude, perte de cheveux/poils, sensation d'avoir froid, constipation, changements dans la voix, besoin d'uriner plus fréquemment que d'habitude, nausées ou vomissements, douleur dans la région de l'estomac (abdomen), changements de l'humeur ou du comportement, tels que diminution de la libido, irritabilité ou pertes de mémoire, respiration rapide et profonde, confusion, odeur sucrée de l'haleine, goût sucré ou métallique dans la bouche ou odeur différente de l'urine ou de la transpiration, envie plus fréquente d'uriner (de faire pipi) ou sensation de soif inhabituelle.		✓	
Très fréquent (en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie; en association	Pneumonie (infection des poumons) : Toux avec ou sans mucus, fièvre, frissons, essoufflement, douleur à la poitrine, y compris difficulté à respirer et respiration douloureuse.		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
avec une chimiothérapie) Fréquent (en monothérapie, en association avec le trémélimumab)				
Fréquent (en association avec une chimiothérapie)	Caillots de sang (embolies) : blocage des vaisseaux sanguins pouvant causer une enflure et une douleur dans les jambes, un essoufflement, une douleur à la poitrine, des crachats de sang (caillots dans un poumon), une fréquence cardiaque rapide, une faiblesse générale, une sensation de froid et des engourdissements.		✓	
Fréquent (en association avec une chimiothérapie; en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie)	Neutropénie fébrile (faible nombre de globules blancs accompagné de signes de fièvre) : Fièvre ou infection, fatigue, symptômes semblables à ceux de la grippe.		✓	
Fréquent (en monothérapie, en association avec une chimiothérapie, en association avec le trémélimumab; en association avec le trémélimumab)	Inflammation des poumons (pneumonite) : Toux d'apparition nouvelle ou qui s'aggrave, essoufflement, douleur à la poitrine.		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
et une chimiothérapie)				
Fréquent (en association avec une chimiothérapie; en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie)	Pancytopénie (faible nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes) : Leucopénie ou neutropénie : Fièvre ou infection, fatigue, symptômes semblables à ceux de la grippe. Anémie : Essoufflement, sensation de grande fatigue, teint pâle, battements cardiaques rapides, perte d'énergie ou faiblesse. Thrombocytopénie : Ecchymoses («bleus») ou saignements qui durent plus longtemps que d'habitude si vous vous blessez, fatigue et faiblesse.		✓	
Fréquent (en monothérapie, en association avec une chimiothérapie, en association avec le trémélimumab; en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie)	Réactions graves à la perfusion : Frissons ou tremblements, démangeaisons ou éruptions cutanées, bouffées de chaleur, essoufflement ou respiration sifflante, étourdissements, fièvre, sensation que l'on va s'évanouir, douleur au dos ou au cou, enflure du visage.		✓	
Peu fréquent (en monothérapie, en association avec une chimiothérapie)	Problèmes intestinaux (colite) pouvant entraîner des déchirures ou des perforations de l'intestin : Diarrhée ou selles plus fréquentes que d'habitude, selles noires, poisseuses,		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Fréquent (en association avec le trémélimumab; en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie)	collantes ou contenant du sang ou du mucus, douleur intense ou sensibilité dans la région de l'estomac (abdomen).			
Peu fréquent (en monothérapie) Fréquent (en association avec une chimiothérapie, en association avec le trémélimumab; en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie)	Problèmes de foie (hépatite) : Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, nausées ou vomissements graves, douleur du côté droit de l'estomac (abdomen), somnolence, urine foncée (couleur du thé), saignements ou ecchymoses («bleus») plus fréquents que la normale, sensation d'avoir moins d'appétit que d'habitude.		✓	
Peu fréquent (en monothérapie, en association avec le trémélimumab; en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie; en association avec une chimiothérapie)	Problèmes de rein, y compris inflammation (néphrite) et insuffisance rénale : Diminution de la quantité d'urine, sang dans l'urine, enflure des chevilles, perte d'appétit.		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent <i>(en association avec une chimiothérapie)</i> Peu fréquent <i>(en monothérapie)</i> Fréquent <i>(en association avec le trémélimumab; en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie)</i>	Problèmes musculaires Faiblesse musculaire, fatigue et/ou douleur, fatigue musculaire soudaine dans une ou plusieurs régions du corps.		✓	
Peu fréquent <i>(en monothérapie, en association avec le trémélimumab, en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie)</i> <i>(en association avec une chimiothérapie – non rapporté)</i>	Problèmes touchant d'autres organes : Altération de la vision, vision trouble, vision double, vision brouillée ou autres problèmes de vision, y compris perte temporaire de la vue, douleurs musculaires et articulaires graves ou persistantes, douleur à la poitrine, essoufflement.		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Peu fréquent (en monothérapie, en association avec le trémélimumab; en association avec une chimiothérapie)	Inflammation du cœur : Douleur à la poitrine, essoufflement ou battements cardiaques irréguliers.		✓	
Peu fréquent (en monothérapie, en association avec une chimiothérapie) (en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie – non rapporté)	Inflammation des articulations (arthrite) : Douleur, enflure et/ou raideur articulaires		✓	
Rare (en monothérapie, en association avec le trémélimumab) Très fréquent (en association avec une chimiothérapie; en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie)	Thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes) : Ecchymoses («bleus») ou saignements (p. ex. nez ou gencives) plus fréquents que la normale.		✓	
Rare (en association avec le trémélimumab)	Inflammation du cerveau (encéphalite) : Convulsions, maux de tête, fièvre, frissons,		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
(en monothérapie – non rapporté) Peu fréquent (en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie; en association avec une chimiothérapie)	vomissements, confusion et somnolence.			
Rare (en monothérapie, en association avec une chimiothérapie) (en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie – non rapporté)	Inflammation des yeux (uvéite) : Rougeur aux yeux, douleur aux yeux, sensibilité à la lumière et/ou changements dans la vision.		✓	
Fréquence inconnue (en monothérapie, en association avec une chimiothérapie) (en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie – non rapporté)	Inflammation des nerfs (syndrome de Guillain-Barré) : Douleur, faiblesse et paralysie dans les mains, les pieds ou les bras.		✓	

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

Déclaration des effets secondaires

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

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

Conservation :

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

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

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

Pour en savoir plus sur IMFINZI :

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

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

Date d'approbation : 2026-02-20

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

© AstraZeneca Canada Inc. 2026

