

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

 **IMFINZI**<sup>®</sup>

durvalumab pour injection

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

antinéoplasique, anticorps monoclonal

IMFINZI (durvalumab), indiqué dans 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 : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php>.*

IMFINZI a reçu l'autorisation de mise en marché **sans** conditions pour ce qui suit :

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

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

Date d'approbation initiale :  
3 novembre 2017

Date de révision :  
21 septembre 2020

Numéro de contrôle de la soumission : 233107

**Ce produit a été approuvé en vertu de la politique  
sur les avis de conformité avec conditions (AC-C)  
pour une ou l'ensemble de ses indications.**

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

Un AC-C est une forme d'homologation accordée à un produit sur la base de données d'efficacité clinique **prometteuses** après examen du dossier par Santé Canada.

Les produits ayant reçu un AC-C de Santé Canada sont destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic d'une affection grave, mettant la vie en danger ou gravement débilitante. Ces produits de grande qualité ont fait preuve de bienfaits prometteurs et leur sécurité d'emploi, après l'évaluation des bienfaits et des risques, est acceptable. En outre, ils comblent une lacune médicale grave au Canada ou ont permis une amélioration importante du profil bienfait/risque par rapport aux traitements existants. Santé Canada permet l'accès à ce produit à la condition que la compagnie procède, dans des délais entendus, à des essais cliniques plus approfondis afin de confirmer les bienfaits attendus.

### **En quoi cette monographie de produit diffère-t-elle des autres?**

La monographie suivante contient des encadrés au début de chacune de ses principales sections précisant en termes clairs la nature de l'autorisation de commercialisation. Les sections pour lesquelles l'AC-C revêt une importance particulière sont indiquées par le symbole AC-C dans la marge gauche. La liste non exhaustive de ces sections est la suivante :

- Indications;
- Mode d'action et pharmacologie clinique;
- Mises en garde et précautions;
- Effets indésirables;
- Posologie et administration; et
- Études cliniques.

### **Déclaration des effets indésirables du médicament et reformulation de la monographie**

Les professionnels de la santé sont invités à signaler les effets indésirables associés à l'utilisation normale de tous les produits au Programme Canada Vigilance de Santé Canada au 1-866-234-2345. La monographie sera reformulée si de nouvelles préoccupations graves liées à l'innocuité du produit venaient à survenir ou lorsque le fabricant fournira les données nécessaires à l'appui du bienfait escompté du produit. À ce moment-là et conformément à la politique sur les Avis de conformité avec conditions, les conditions associées avec l'autorisation du produit seront retirées de l'AC par Santé Canada.

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

INDICATIONS (1)	09-2020
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (3)	05-2019
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (3)	09-2020
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (7)	09-2020
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (7.1.4)	09-2020

## TABLE DES MATIÈRES

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE</b>	<b>3</b>
<b>TABLE des MATIÈRES</b>	<b>3</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b>	<b>5</b>
<b>1 INDICATIONS</b>	<b>5</b>
1.1 Enfants et adolescents	6
1.2 Personnes âgées	6
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b>	<b>6</b>
<b>3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b>	<b>6</b>
3.1 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
3.2 Administration	11
<b>4 SURDOSAGE</b>	<b>13</b>
<b>5 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b>	<b>13</b>
<b>6 DESCRIPTION</b>	<b>14</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b>	<b>14</b>
7.1 Populations particulières	17
7.1.1 Femmes enceintes	17
7.1.2 Femmes qui allaitent	17
7.1.3 Enfants et adolescents	18
7.1.4 Personnes âgées	18
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b>	<b>18</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables	18
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	22
8.3 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives	32
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b>	<b>35</b>
<b>10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b>	<b>35</b>
10.1 Mode d'action	35
10.2 Pharmacocinétique	36
<b>11 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION</b>	<b>36</b>
<b>12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT</b>	<b>36</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b>	<b>37</b>

<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES</b> .....	<b>37</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES</b> .....	<b>38</b>
14.1	Carcinome urothélial .....	38
14.1.1	Plan de l'étude et caractéristiques démographiques des participants .....	39
14.1.2	Résultats de l'étude .....	39
14.2	Cancer du poumon non à petites cellules de stade III localement avancé et inopérable .....	40
14.2.1	Plan de l'étude et caractéristiques démographiques des participants .....	41
14.2.2	Résultats de l'étude .....	43
14.3	Cancer du poumon à petites cellules (CPPC) de stade étendu .....	48
14.3.1	Plan de l'étude et caractéristiques démographiques des participants.....	49
14.3.2	Résultats de l'étude.....	50
<b>15</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE</b> .....	<b>52</b>
<b>16</b>	<b>MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE</b> .....	<b>52</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS</b> .....	<b>53</b>

IMFINZI (durvalumab), indiqué dans 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 : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php>.*

IMFINZI a reçu l'autorisation de mise en marché **sans** conditions pour ce qui suit :

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

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

**AC-C**

#### **Carcinome urothélial**

IMFINZI (durvalumab) est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, pour lesquels :

- la maladie a progressé durant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine;
- la maladie a progressé au cours des 12 mois suivant une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base de sels de platine.

L'autorisation de commercialisation 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 ÉTUDES CLINIQUES).

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

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

## **Cancer du poumon à petites cellules de stade étendu**

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

### **1.1 Enfants et adolescents**

**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.

### **1.2 Personnes âgées**

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Aucune différence sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité n'a été signalée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées).

## **AC-C 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 ou à l'un des composants de son contenant. Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie.

## **AC-C 3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **3.1 Posologie recommandée et ajustement posologique**

#### **Posologie recommandée**

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

#### **Carcinome urothélial**

La dose recommandée d'IMFINZI (durvalumab) est de 10 mg/kg toutes les 2 semaines tant qu'un bienfait clinique est observé ou jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

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

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

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

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

### **Cancer du poumon à petites cellules de stade étendu**

La dose recommandée d'IMFINZI est de 1500 mg en association avec la chimiothérapie (étoposide et soit le carboplatine ou le cisplatine, voir 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 la 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.

Il faut administrer IMFINZI avant la chimiothérapie lorsque les deux sont administrés la même journée.

Veuillez consulter également les renseignements thérapeutiques complets de l'étoposide, du carboplatine ou du cisplatine dans leur monographie respective.

### **Ajustement posologique**

Il est déconseillé d'augmenter ou de réduire la dose. Il peut être nécessaire de suspendre ou de cesser l'administration du médicament pour des raisons d'innocuité ou de tolérabilité individuelle. Les recommandations pour la prise en charge des effets indésirables d'origine immunitaire sont décrites au [Tableau 1](#). Consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS pour plus de renseignements sur les questions de surveillance et d'évaluation.

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

<b>Effets indésirables</b>	<b>Gravité<sup>a</sup></b>	<b>Modification du traitement par IMFINZI</b>	<b>Corticothérapie sauf indication contraire</b>
Pneumonite d'origine immunitaire/maladie pulmonaire interstitielle	Grade 2	Suspendre le traitement <sup>b</sup>	Instaurer un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivi d'une diminution progressive
	Grade 3 ou 4	Cesser définitivement le traitement <sup>b</sup>	Instaurer un traitement par 1 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivi d'une diminution progressive

<b>Effets indésirables</b>	<b>Gravité<sup>a</sup></b>	<b>Modification du traitement par IMFINZI</b>	<b>Corticothérapie sauf indication contraire</b>
Hépatite d'origine immunitaire	Grade 2 accompagné d'un taux d'ALAT ou d'ASAT > 3-5 fois la LSN et/ou d'un taux de bilirubine totale > 1,5-3 fois la LSN	Suspendre le traitement <sup>b</sup>	Instaurer un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivi d'une diminution progressive
	Grade 3 accompagné d'un taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 à ≤ 8 fois la LSN ou d'un taux de bilirubine totale > 3 à ≤ 5 fois la LSN		
	Grade 3 accompagné d'un taux d'ALAT ou d'ASAT > 8 fois la LSN ou d'un taux de bilirubine totale > 5 fois la LSN	Cesser définitivement le traitement <sup>b</sup>	
	Taux simultané d'ALAT ou d'ASAT > 3 fois la LSN et taux de bilirubine totale > 2 fois la LSN sans autre cause		
Colite ou diarrhée d'origine immunitaire	Grade 2	Suspendre le traitement <sup>b</sup>	Instaurer un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivi d'une diminution progressive
	Grade 3 ou 4	Cesser définitivement le traitement <sup>b</sup>	
Endocrinopathies d'origine immunitaire : Hyperthyroïdie, thyroïdite	Grade 2-4	Suspendre le traitement jusqu'à la stabilisation de l'état clinique	Traiter les symptômes



<b>Effets indésirables</b>	<b>Gravité<sup>a</sup></b>	<b>Modification du traitement par IMFINZI</b>	<b>Corticothérapie sauf indication contraire</b>
Endocrinopathies d'origine immunitaire : Hypothyroïdie	Grade 2-4	Aucun changement	Instaurer une hormonothérapie thyroïdienne substitutive en fonction du tableau clinique
Endocrinopathies d'origine immunitaire : Insuffisance surrénalienne, Hypophysite/ hypopituitarisme	Grade 2-4	Suspendre le traitement jusqu'à la stabilisation de l'état clinique	Instaurer un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivi d'une diminution progressive et d'une hormonothérapie substitutive en fonction du tableau clinique
Endocrinopathies d'origine immunitaire : Diabète de type 1	Grade 2-4	Aucun changement	Instaurer une insulinothérapie en fonction du tableau clinique
Néphrite d'origine immunitaire	Grade 2 accompagné d'une créatininémie > 1,5-3 fois la LSN ou le taux initial	Suspendre le traitement <sup>b</sup>	Instaurer un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivi d'une diminution progressive
	Grade 3 accompagné d'une créatininémie > 3 fois le taux initial ou > 3-6 fois la LSN; grade 4 accompagné d'une créatininémie > 6 fois la LSN	Cesser définitivement le traitement <sup>b</sup>	
Éruption cutanée ou dermatite d'origine immunitaire (y compris la pemphigoïde)	Grade 2 pendant > 1 semaine	Suspendre le traitement <sup>b</sup>	Instaurer un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivi d'une diminution progressive
	Grade 3		
	Grade 4	Cesser définitivement le traitement <sup>b</sup>	

<b>Effets indésirables</b>	<b>Gravité<sup>a</sup></b>	<b>Modification du traitement par IMFINZI</b>	<b>Corticothérapie sauf indication contraire</b>
Infection	Grade 3 ou 4	Suspendre le traitement	Traiter les symptômes; traiter les infections soupçonnées ou confirmées avec des anti-infectieux
Myocardite d'origine immunitaire	Grade 2	Suspendre le traitement <sup>d</sup>	Instaurer un traitement par 2 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivi d'une diminution progressive
	Grade 3 ou 4, ou tout grade accompagné d'une biopsie positive	Cesser définitivement le traitement	
Myosite/polymyosite d'origine immunitaire	Grade 2 ou 3	Suspendre le traitement <sup>e</sup>	Instaurer un traitement par 1 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivi d'une diminution progressive
	Grade 4	Cesser définitivement le traitement <sup>b</sup>	
Réactions liées à la perfusion	Grade 1 ou 2	Interrompre la perfusion ou en ralentir la vitesse <sup>c</sup>	Envisager une prémédication en prophylaxie des réactions lors des perfusions subséquentes
	Grade 3 ou 4	Cesser définitivement le traitement	
Autres effets indésirables d'origine immunitaire	Grade 3	Suspendre le traitement <sup>b,f</sup>	Envisager un traitement initial par 1 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivi d'une diminution progressive
	Grade 4	Cesser définitivement le traitement	

<sup>a</sup> Version 4.03 des Common Terminology Criteria for Adverse Events. ALAT : alanine aminotransférase; ASAT : aspartate aminotransférase; LSN : limite supérieure de la normale.

<sup>b</sup> 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. Une fois que le grade est revenu à  $\leq 1$ , commencer à réduire progressivement la corticothérapie sur une période d'au moins 1 mois. Après avoir suspendu le traitement, on peut reprendre l'administration d'IMFINZI dans les 12 semaines lorsque les effets indésirables atteignent un grade  $\leq 1$  et que la dose de corticostéroïde a été réduite à  $\leq 10$  mg de prednisone par jour ou l'équivalent. Il faut cesser définitivement le traitement par IMFINZI dans le cas d'effets indésirables récidivants de grade 3 ou 4 (graves ou mettant la vie en danger).

<sup>c</sup> Dans le cas des réactions liées à la perfusion, la perfusion d'IMFINZI peut être ralentie de 50 % ou interrompue temporairement jusqu'à la résolution de la manifestation.

<sup>d</sup> Si aucune amélioration n'est observée en 3 à 5 jours malgré les corticostéroïdes, entreprendre immédiatement un traitement immunosuppresseur additionnel. Une fois la résolution obtenue (grade 0), commencer à réduire progressivement la corticothérapie sur une période d'au moins 1 mois; après cela, le traitement par IMFINZI peut être repris selon le jugement clinique.

- e Cesser définitivement le traitement par IMFINZI si l'effet indésirable ne s'atténue pas jusqu'à un grade  $\leq 1$  en 30 jours ou s'il y a des signes d'insuffisance respiratoire.
- f Cesser définitivement le traitement par IMFINZI si l'effet indésirable ne s'atténue pas jusqu'à un grade  $\leq 1$  en 30 jours ou s'il y a des signes d'insuffisance respiratoire; et, en plus de ces signes, dans le cas d'une myasthénie grave, en présence de signes d'insuffisance autonome.

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  $\leq 1$  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 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

**Enfants et adolescents (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité d'IMFINZI chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

**Personnes âgées ( $\geq 65$  ans) :** Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés ( $\geq 65$  ans) (voir MODE D'ACTION ET 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 (CICr de 15 à 29 mL/min) sur la pharmacocinétique du durvalumab est inconnu (voir MODE D'ACTION ET 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 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 modérée ou grave (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

## **3.2 Administration**

### **Préparation de la solution de perfusion**

IMFINZI ne doit être administré qu'en perfusion intraveineuse.

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 de 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 que 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.
- Jeter toute portion inutilisée restant dans la fiole.

### **Conservation de la solution de perfusion**

IMFINZI ne contient pas d'agent de conservation.

Administrer la solution de perfusion après sa préparation. Si la solution de perfusion n'est pas administrée immédiatement et qu'elle doit être entreposée, le temps écoulé entre le prélèvement de la fiole et le début de l'administration ne doit pas dépasser :

- 24 heures au réfrigérateur entre 2 et 8 °C, ou
- 12 heures à température ambiante entre 15 et 30 °C.

### **Administration de la solution de perfusion**

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

## 4 SURDOSAGE

Il n'y a pas de traitement particulier du surdosage avec IMFINZI (durvalumab), 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 la prise en charge d'une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 5 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Afin d'assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris des biosimilaires, les professionnels de la santé devraient reconnaître qu'il est important d'enregistrer à la fois le nom de marque et la dénomination commune (ingrédient actif), ainsi que d'autres renseignements propres au produit, tels que le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit.

**Tableau 2 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement**

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

### Description – Formes pharmaceutiques

IMFINZI (durvalumab) pour injection est une solution stérile, sans agent de conservation, limpide à opalescente, incolore à jaunâtre et exempte de particules visibles.

### Conditionnement

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

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

## 6 DESCRIPTION

IMFINZI (durvalumab) est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1κ) entièrement humain qui inhibe l'interaction du PD-L1 avec les molécules PD-1 et CD80 (B7.1). L'inhibition des interactions entre le PD-L1 et le PD-1 et entre le PD-L1 et le CD80 lève l'inhibition des réponses immunitaires, sans provoquer de cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC).

## AC-C 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

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

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

### Effets indésirables d'origine immunitaire

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. La détection précoce des effets indésirables et l'intervention rapide constituent une part importante de l'utilisation sécuritaire d'IMFINZI. Au cours des essais cliniques, la plupart des effets indésirables d'origine immunitaire étaient réversibles et ont pu être pris en charge par l'interruption du traitement par IMFINZI, l'administration de corticostéroïdes et/ou des soins de soutien. Consulter la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, [Tableau 1](#) pour les modifications recommandées pour le traitement et la prise en charge des effets indésirables d'origine immunitaire.

### Pneumonite d'origine immunitaire

Des cas de pneumonite ou de pneumopathie interstitielle d'origine immunitaire, dont certains ont été mortels, définis par le besoin de recourir à des corticostéroïdes à action générale et par l'absence d'autre cause évidente, sont survenus chez des patients recevant IMFINZI durant les études cliniques (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Pneumonite d'origine immunitaire). Les signes et les symptômes de pneumonite doivent être surveillés. Les patients chez qui une pneumonite est soupçonnée devraient être évalués par radiographie et pris en charge selon les recommandations présentées dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, [Tableau 1](#).

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

### Hépatite d'origine immunitaire

Des cas d'hépatite d'origine immunitaire, dont certains ont été mortels, définis par le besoin de recourir à des corticostéroïdes à action générale et par l'absence d'autre cause évidente, sont survenus chez des patients recevant IMFINZI durant les études cliniques (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Hépatite d'origine immunitaire). Les indications d'anomalies de la fonction hépatique doivent être surveillées avant chaque perfusion avec IMFINZI. L'hépatite d'origine immunitaire doit être prise en charge selon les recommandations présentées dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, [Tableau 1](#).

### Colite d'origine immunitaire

Une colite d'origine immunitaire, définie par le besoin de recourir à des corticostéroïdes à action générale et par l'absence d'autre cause évidente, est survenue chez des patients recevant IMFINZI durant les études cliniques (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Colite d'origine immunitaire). Les signes et les symptômes de colite ou de diarrhée doivent être surveillés et les patients doivent être pris en charge selon les recommandations présentées dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, [Tableau 1](#).

### Endocrinopathies d'origine immunitaire

#### *Hypothyroïdie/hyperthyroïdie/thyroïdite d'origine immunitaire*

Une hypothyroïdie, une hyperthyroïdie et une thyroïdite d'origine immunitaire sont survenues chez des patients recevant IMFINZI durant les études cliniques (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Endocrinopathies d'origine immunitaire, *Hypothyroïdie d'origine immunitaire*, *Hyperthyroïdie d'origine immunitaire*, *Thyroïdite d'origine immunitaire*). Les indications d'anomalies de la fonction thyroïdienne doivent être surveillées avant chaque perfusion ou au moins une fois par mois durant le traitement. En présence d'hypothyroïdie, les patients doivent être pris en charge selon les recommandations présentées dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, [Tableau 1](#).

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

#### *Insuffisance surrénalienne d'origine immunitaire*

Une insuffisance surrénalienne d'origine immunitaire est survenue chez des patients recevant IMFINZI durant les études cliniques (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Endocrinopathies d'origine immunitaire, *Insuffisance surrénalienne d'origine immunitaire*). Les signes cliniques et les symptômes d'insuffisance surrénalienne doivent être surveillés. En présence d'insuffisance surrénalienne symptomatique, les patients doivent être pris en charge selon les recommandations de la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, [Tableau 1](#).

#### *Hypophysite/hypopituitarisme d'origine immunitaire*

Une hypophysite ou un hypopituitarisme d'origine immunitaire a été observé dans des études cliniques sur des produits qui ciblent PD1/PD-L1, dont IMFINZI (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Endocrinopathies d'origine immunitaire, *Hypophysite d'origine immunitaire*). Les signes cliniques et les symptômes d'hypophysite doivent être surveillés. En présence d'hypophysite ou d'hypopituitarisme symptomatiques, les patients doivent être pris en charge selon les recommandations présentées dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, [Tableau 1](#).

### Diabète de type 1 d'origine immunitaire

Un diabète de type 1 d'origine immunitaire a été observé dans des études cliniques sur des produits qui ciblent PD1/PD-L1, dont IMFINZI (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Endocrinopathies d'origine immunitaire, *Diabète de type 1 d'origine immunitaire*). Les signes cliniques et les symptômes de diabète de type 1 doivent être surveillés. En présence de diabète de type 1 symptomatique, les patients doivent être pris en charge selon les recommandations présentées dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, [Tableau 1](#).

### Néphrite d'origine immunitaire

Une néphrite d'origine immunitaire, définie par le besoin de recourir à des corticostéroïdes à action générale et par l'absence d'autre cause évidente, est survenue chez des patients recevant IMFINZI durant les études cliniques (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Néphrite d'origine immunitaire). Les indications d'anomalies de la fonction rénale doivent être surveillées avant le traitement par IMFINZI et périodiquement pendant ce dernier; le cas échéant, les patients doivent être pris en charge selon les recommandations présentées dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, [Tableau 1](#).

### Éruption cutanée d'origine immunitaire

Une éruption cutanée ou une dermatite d'origine immunitaire (y compris la pemphigoïde), définies par le besoin de recourir à des corticostéroïdes à action générale et par l'absence d'autre cause évidente, sont survenues chez des patients recevant IMFINZI durant les études cliniques (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Éruption cutanée d'origine immunitaire). Les signes et les symptômes d'éruption cutanée ou de dermatite doivent être surveillés et les patients doivent être pris en charge selon les recommandations présentées dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, [Tableau 1](#).

### Autres effets indésirables d'origine immunitaire

Étant donné le mode d'action d'IMFINZI, d'autres effets indésirables d'origine immunitaire pourraient survenir. Dans les études cliniques, de rares cas de purpura thrombocytopénique immunitaire (mortal), de myocardite, de pancréatite, de méningite aseptique, d'uvéïte, de myosite et de polymyosite (mortelle) possiblement d'origine immunitaire ont été observés. Dans les études cliniques ne faisant pas partie de l'ensemble de données groupées, de rares cas de myasthénie grave possiblement d'origine immunitaire ont été observés. Des effets indésirables d'origine immunitaire importants ont été signalés en association avec d'autres anticorps anti-PD-L1 : syndrome de Stevens Johnson (SJS)/érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, rhabdomyolyse, encéphalite, polyneuropathie démyélinisante et syndrome de Guillain-Barré. Les signes et les symptômes des effets indésirables d'origine immunitaire doivent être surveillés et les patients doivent être pris en charge selon les recommandations présentées dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, [Tableau 1](#).

### **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 EFFETS INDÉSIRABLES, Infections). Les signes et les symptômes d'infection doivent être surveillés et les patients doivent être traités par des anti-infectieux en présence d'infections soupçonnées ou confirmées selon les recommandations présentées dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, [Tableau 1](#).



## **Réactions liées à la perfusion**

De graves réactions liées à la perfusion ont été signalées chez des patients recevant IMFINZI durant les études cliniques (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Les signes et les symptômes de réaction liée à la perfusion doivent être surveillés selon les recommandations présentées dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, [Tableau 1](#). Chez les patients qui ont présenté antérieurement des réactions liées à la perfusion d'IMFINZI, une prémédication pourra être envisagée.

## **Santé sexuelle**

### ***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 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

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

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

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

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

Il n'existe pas de données concernant la présence de durvalumab dans le lait maternel humain, ni sur l'absorption et les effets du produit chez le nourrisson allaité ou encore sur ses effets sur la production de lait. Chez l'humain, les IgG sont excrétées dans le lait maternel. Dans les études sur la reproduction animale, l'administration de durvalumab à des macaques de Buffon femelles gravides a été associée à un faible taux d'excrétion lié à la dose dans le lait maternel de macaques de Buffon femelles en lactation, et a été associée à une mortalité néonatale prématurée comparativement aux animaux témoins (voir 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 adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

### 7.1.4 Personnes âgées

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

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

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

## AC-C 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

#### **Carcinome urothélial**

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

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

Dans l'ensemble et sans égard à la relation avec le traitement, 99,0 % des patients traités (189/191) ont subi une manifestation indésirable. Au moins une manifestation indésirable (MI) grave a été rapportée chez 54,5 % (104/191) des patients (chez 12 de ces derniers, la progression de la maladie a été signalée comme MI grave et chez 9 d'entre eux [4,7 %], les MI graves étaient liées au traitement). Les MI graves les plus fréquentes (survenues chez au moins 2 % des patients) étaient la dorsalgie (4,7 %), l'infection des voies urinaires (4,2 %), l'atteinte rénale aiguë (4,2 %), la détérioration de l'état de santé général (3,7 %), le sepsis (3,1 %), la

douleur abdominale (2,6 %), les vomissements (2,6 %), l'hypercalcémie (2,6 %) et la pyrexie (2,1 %). Parmi les 191 patients atteints d'un carcinome urothélial inscrits à l'étude, 15 (7,9 %) ont subi des manifestations indésirables qui ont entraîné la mort : arrêt cardio-respiratoire, sibilésus, détérioration de l'état de santé physique général, hépatite d'origine immunitaire, insuffisance hépatique chronique, sepsis, accident vasculaire cérébral, insuffisance rénale aiguë et pneumonite. Parmi ces manifestations, les chercheurs ont considéré un cas de pneumonie et un cas d'hépatite d'origine immunitaire, tous deux de grade 5, comme étant liés au traitement par le durvalumab.

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

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

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

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

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

Les effets indésirables les plus fréquents (tous grades confondus; survenus chez ≥ 10 % des patients) sous IMFINZI et sous placebo, respectivement, ont été la toux (40,2 % vs 30,3 %), la pneumonite ou la pneumonite radique (33,9 % vs 24,8 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (26,1 % vs 19,2 %), l'éruption cutanée (21,7 % vs 12,0 %), la diarrhée (18,3 % vs 18,8 %), la pneumonie (17,1 % vs 11,5 %), la pyrexie (14,7 % vs 9,0 %), le prurit (12,4 % vs

5,6 %), l'hypothyroïdie (11,6 % vs 1,7 %), la douleur abdominale (10,1 % vs 6,0 %). La majeure partie des effets indésirables étaient de grade 1 ou 2 (intensité légère ou modérée). Des effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 12,8 % des patients recevant IMFINZI comparativement à 9,8 % chez les patients recevant le placebo; en aucun cas, la fréquence d'un effet indésirable donné ne différait de plus de 2 % entre les deux groupes. Dans la catégorie des effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents (survenus chez > 3 % des patients), on ne relève que la pneumonie (6,5 % des patients traités par IMFINZI vs 5,6 % des patients recevant le placebo).

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

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

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

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

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

### **Cancer du poumon à petites cellules de stade étendu**

L'innocuité d'IMFINZI avec ou sans trémélimumab en association avec l'étoposide et le carboplatine ou le cisplatine chez des patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules (CPPC) de stade étendu n'ayant jamais été traité a été évaluée dans l'étude CASPIAN, une

étude multicentrique en mode ouvert à répartition aléatoire et contrôlée par un agent actif (voir 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  $\geq 10$  % 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. L'administration d'IMFINZI a été interrompue chez 6,8 % des patients recevant IMFINZI et une chimiothérapie en raison des manifestations indésirables suivantes : pneumonite, hépatotoxicité, neurotoxicité, sepsie, acidocétose diabétique et pancytopenie (1 patient dans chaque cas).

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

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

## 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il est possible que le taux des effets indésirables observés ne reflète pas le taux observé en pratique; il ne doit donc pas être comparé au taux observé dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

### **Carcinome urothélial**

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

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

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

Organe ou système Terme privilégié <sup>a</sup>	IMFINZI (N = 191)			
	Tout grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
<b>Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>				
Myosite	1 (0,5 %)	0	1 (0,5 %)	0
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>				
Hausse de la créatininémie	21 (11,0 %)	14 (7,3 %)	6 (3,1 %)	1 (0,5 %)
Néphrite <sup>d</sup>	1 (0,5 %)	0	0	1 (0,5 %)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				
Pneumonite <sup>b</sup>	2 (1,0 %)	1 (0,5 %)	0	0
Pneumopathie interstitielle	Non rapporté <sup>c</sup>			
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>				
Éruption cutanée <sup>d</sup>	27 (14,1 %)	20 (10,5 %)	6 (3,1 %)	1 (0,5 %)
Prurit <sup>d</sup>	12 (6,3 %)	9 (4,7 %)	3 (1,6 %)	0
Dermatite	1 (0,5 %)	0	1 (0,5 %)	0

<sup>a</sup> Les fréquences présentées dans ce tableau sont basées sur les rapports de manifestations indésirables liées au médicament.

<sup>b</sup> Incluant une issue mortelle.

<sup>c</sup> 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»).

<sup>d</sup> 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'entérocologie, la rectite et l'entérite; l'hépatite comprenait l'hépatite auto-immune, l'hépatite toxique, la lésion hépatocellulaire, l'hépatite aiguë et l'hépatotoxicité; l'hypothyroïdie comprenait l'hypothyroïdie auto-immune; l'hyperthyroïdie comprenait la thyroïdite auto-immune, la thyroïdite, la thyroïdite subaiguë, la maladie de Basedow; les éruptions cutanées comprenaient l'éruption érythémateuse, l'éruption généralisée, l'éruption maculaire, l'éruption maculo-papuleuse, l'éruption papuleuse, l'éruption prurigineuse, l'éruption pustuleuse, l'érythème et l'eczéma; le prurit comprenait le prurit généralisé; la néphrite comprenait la néphrite auto-immune, la glomérulonéphrite et la néphrite tubulo-interstitielle.

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

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

Organe ou système Terme privilégié <sup>a</sup>	IMFINZI (N = 191)			
	Tout grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
<b>Troubles hématologiques et du système lymphatique</b>				
Anémie	35 (18,3 %)	3 (1,6 %)	13 (6,8 %)	19 (9,9 %)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
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 %)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>				
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 %)
<b>Infections et infestations</b>				
Infection des voies urinaires	31 (16,3 %)	3 (1,6 %)	20 (10,5 %)	8 (4,2 %)
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>				
Diminution de l'appétit	43 (22,5 %)	21 (11,0 %)	21 (11,0 %)	1 (0,5 %)
<b>Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>				
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 %)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				
Dyspnée	22 (11,6 %)	8 (4,2 %)	11 (5,8 %)	3 (1,6 %)
Toux	21 (11,5 %)	19 (9,9 %)	3 (1,6 %)	0

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

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

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



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

Classe de systèmes ou d'appareils du MedDRA Terme privilégié	IMFINZI (n = 475)			Placebo (n = 234)		
	Tout grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
<b>Troubles hématologiques et du système lymphatique</b>						
Anémie	36 (7,6)	14 (2,9)	0	25 (10,7)	8 (3,4)	0
<b>Troubles endocriniens</b>						
Hyperthyroïdie <sup>a*</sup>	39 (8,2)	0	0	5 (2,1)	0	0
Hypothyroïdie <sup>b*</sup>	55 (11,6)	1 (0,2)	0	4 (1,7)	0	0
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>						
Douleur abdominale <sup>c*</sup>	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 <sup>*</sup>	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
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>						
Asthénie	51 (10,7)	3 (0,6)	0	31 (13,2)	1 (0,4)	0
Œdème périphérique <sup>*</sup>	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 <sup>*</sup>	70 (14,7)	1 (0,2)	0	21 (9,0)	0	0
<b>Troubles hépatobiliaires</b>						
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase ou hausse du taux d'alanine aminotransférase <sup>d*</sup>	29 (6,1)	9 (1,9)	0	4 (1,7)	0	0
<b>Infections et infestations</b>						
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 <sup>e*</sup>	81 (17,1)	30 (6,3)	1 (0,2)	27 (11,5)	13 (5,6)	0
Infection des voies respiratoires supérieures <sup>fx</sup>	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
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>						
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
<b>Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>						
Arthralgie	59 (12,4)	0	0	26 (11,1)	0	0
Dorsalgie	50 (10,5)	1 (0,2)	0	27 (11,5)	1 (0,4)	0

Douleur thoracique musculo-squelettique	25 (5,3)	0	0	18 (7,7)	0	0
Douleur musculo-squelettique	39 (8,2)	3 (0,6)	0	24 (10,3)	1 (0,4)	0
Myalgie*	38 (8,0)	1 (0,2)	0	10 (4,3)	0	0
Douleur aux extrémités	32 (6,7)	0	0	12 (5,1)	1 (0,4)	0
<b>Troubles du système nerveux</b>						
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
<b>Troubles psychiatriques</b>						
Insomnie	45 (9,5)	0	0	16 (6,8)	0	0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>						
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 <sup>g</sup> /pneumonite radique	161 (33,9)	16 (3,4)	0	58 (24,8)	7 (3,0)	0
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>						
Sécheresse de la peau	37 (7,8)	0	0	12 (5,1)	0	0
Prurit <sup>h</sup> *	59 (12,4)	0	0	13 (5,6)	0	0
Éruption cutanée <sup>i</sup> *	103 (21,7)	3 (0,6)	0	28 (12,0)	0	0
<b>Troubles vasculaires</b>						
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.

<sup>a</sup> Comprend : hyperthyroïdie, thyroïdite auto-immune, thyroïdite, thyroïdite subaiguë et maladie de Basedow.

<sup>b</sup> Comprend : hypothyroïdie auto-immune et hypothyroïdie.

<sup>c</sup> Comprend : douleurs abdominales, douleurs abdominales basses, douleurs abdominales hautes, douleurs au flanc.

<sup>d</sup> Comprend : hausse de l'alanine aminotransférase, hausse de l'aspartate aminotransférase, hausse des enzymes hépatiques et hausse des transaminases.

<sup>e</sup> Comprend : infection pulmonaire, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie, pneumonie à adénovirus, pneumonie bactérienne, pneumonie à cytomégalovirus, pneumonie à *Haemophilus*, pneumonie à *Klebsiella*, pneumonie nécrosante, pneumonie à pneumocoque et pneumonie à streptocoque.

<sup>f</sup> Comprend : laryngite, rhinopharyngite, abcès péri-amygdalien, pharyngite, rhinite, sinusite, amygdalite, trachéobronchite et infection des voies respiratoires supérieures.

<sup>g</sup> Comprend : pneumonite interstitielle aiguë, pneumopathie interstitielle, pneumonite et fibrose pulmonaire.

<sup>h</sup> Comprend : prurit généralisé et prurit.

<sup>i</sup> Comprend : éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption pustuleuse, érythème, eczéma et éruption cutanée.

### **Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 5 %)**

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, entéro-colite et proctite) (1,1 %)

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

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

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

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

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

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

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

### **Cancer du poumon à petites cellules de stade étendu**

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

Les effets indésirables observés lorsque IMFINZI ou les chimiothérapies sont administrés seuls pourraient se produire durant le traitement par ces produits 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 6 Effets indésirables survenus chez les patients atteints d'un CPPC de stade étendu et recevant IMFINZI en association avec l'étoposide et le carboplatine ou le cisplatine dans le cadre de l'étude CASPIAN**

Classe de systèmes ou d'appareils du MedDRA Terme privilégié <sup>a</sup>	IMFINZI avec étoposide et carboplatine ou cisplatine (n = 265)		Étoposide et carboplatine ou cisplatine (n = 266)	
	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
<b>Troubles hématologiques et du système lymphatique</b>				
Neutropénie <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	56 (21,1)	18 (6,8)	66 (24,8)	31 (11,7)
Leucopénie <sup>d</sup>	53 (20,0)	21 (7,9)	49 (18,4)	20 (7,5)
Neutropénie fébrile	17 (6,4)	14 (5,3)	17 (6,4)	17 (6,4)

Pancytopenie <sup>e</sup>	8 (3,0)	4 (1,5)	3 (1,1)	2 (0,8)
<b>Troubles endocriniens</b>				
Hyperthyroïdie <sup>f</sup>	26 (9,8)	0	1 (0,4)	0
Hypothyroïdie <sup>g</sup>	25 (9,4)	0	4 (1,5)	0
Thyroïdite <sup>h</sup>	4 (1,5)	0	0	0
Insuffisance surrénalienne	3 (1,1)	0	0	0
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
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 <sup>i</sup>	23 (8,7)	1 (0,4)	12 (4,5)	0
Stomatite <sup>j</sup>	16 (6,0)	1 (0,4)	12 (4,5)	0
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>				
Fatigue <sup>k</sup>	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 <sup>l</sup>	17 (6,4)	2 (0,8)	11 (4,1)	0
<b>Troubles hépatobiliaires</b>				
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase ou hausse du taux d'alanine aminotransférase <sup>m</sup>	23 (8,7)	5 (1,9)	15 (5,6)	4 (1,5)
Hépatite <sup>e,n</sup>	5 (1,9)	3 (1,1)	1 (0,4)	0
<b>Infections et infestations</b>				
Infection des voies respiratoires supérieures <sup>o</sup>	24 (9,1)	1 (0,4)	16 (6,0)	0
Pneumonie <sup>p</sup>	15 (5,7)	5 (1,9)	22 (8,3)	11 (4,1)
Infections dentaires et des tissus mous de la cavité buccale <sup>q</sup>	3 (1,1)	0	3 (1,1)	0
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux interventions</b>				
Réactions liées à la perfusion <sup>r</sup>	5 (1,9)	1 (0,4)	3 (1,1)	0
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>				
Diminution de l'appétit	48 (18,1)	2 (0,8)	46 (17,3)	2 (0,8)
<b>Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>				
Myalgie	9 (3,4)	0	6 (2,3)	0
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>				
Hausse de la créatininémie	5 (1,9)	0	6 (2,3)	0
Dysurie	5 (1,9)	0	6 (2,3)	0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				
Toux/toux productive <sup>s</sup>	39 (14,7)	2 (0,8)	23 (8,6)	0
Pneumonite	7 (2,6)	2 (0,8)	5 (1,9)	1 (0,4)
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>				
Alopécie	83 (31,3)	3 (1,1)	91 (34,2)	2 (0,8)
Éruption cutanée <sup>t</sup>	25 (9,4)	0	15 (5,6)	0
Prurit <sup>u</sup>	20 (7,5)	0	10 (3,8)	0

Dermatite	4 (1,5)	0	0	0
-----------	---------	---	---	---

MedDRA Version 21.1

- <sup>a</sup> Ce tableau présente les effets indésirables rapportés sans égard à l'évaluation de la relation avec le traitement faite par le chercheur.
- <sup>b</sup> Comprend : neutropénie et baisse du nombre de neutrophiles.
- <sup>c</sup> Comprend : thrombocytopénie et baisse du nombre de plaquettes.
- <sup>d</sup> Comprend : leucopénie et baisse du nombre de globules blancs.
- <sup>e</sup> Comprend : issue fatale.
- <sup>f</sup> Comprend : hyperthyroïdie et maladie de Basedow.
- <sup>g</sup> Comprend : hypothyroïdie auto-immune et hypothyroïdie.
- <sup>h</sup> Comprend : thyroïdite auto-immune, thyroïdite et thyroïdite subaiguë.
- <sup>i</sup> Comprend : douleurs abdominales, douleurs abdominales basses, douleurs abdominales hautes et douleurs au flanc.
- <sup>j</sup> Comprend : stomatite et inflammation des muqueuses.
- <sup>k</sup> Comprend : fatigue et asthénie.
- <sup>l</sup> Comprend : œdème périphérique et enflure périphérique.
- <sup>m</sup> 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.
- <sup>n</sup> Comprend : hépatite, hépatite auto-immune, hépatite toxique, lésion hépatocellulaire, hépatite aiguë, hépatotoxicité et hépatite à médiation immunitaire.
- <sup>o</sup> Comprend : laryngite, rhinopharyngite, abcès péri-amygdalien, pharyngite, rhinite, sinusite, amygdalite, trachéobronchite et infection des voies respiratoires supérieures.
- <sup>p</sup> Comprend : infection pulmonaire, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie, pneumonie à *Candida*, pneumonie à *Legionella*, pneumonie à adénovirus, pneumonie bactérienne, pneumonie à cytomégalovirus, pneumonie à *Haemophilus*, pneumonie à pneumocoque et pneumonie à streptocoque.
- <sup>q</sup> Comprend : gingivite, infection de la cavité buccale, parodontite, pulpite dentaire, abcès dentaire et infection dentaire.
- <sup>r</sup> Comprend : réaction liée à la perfusion et l'urticaire dont l'apparition est survenue le jour de l'administration ou le lendemain.
- <sup>s</sup> Comprend : toux et toux productive.
- <sup>t</sup> Comprend : éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption pustuleuse, érythème, eczéma et éruption cutanée.
- <sup>u</sup> Comprend : prurit généralisé et prurit.

### **Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 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 CASPIAN.

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

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

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

**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 %)

### **Renseignements additionnels sur certains effets indésirables**

Les données sur les effets indésirables d'origine immunitaire suivants, définis comme des effets ayant nécessité l'utilisation de corticostéroïdes à action générale/hormonothérapie substitutive sans autre étiologie claire, reflètent l'exposition à IMFINZI en monothérapie dans l'ensemble de données groupées provenant de patients atteints de différents types de cancer (n = 3006) inscrits dans 9 études, y compris l'étude 1108 (cohorte atteinte d'un carcinome urothélial [N = 191]) et l'étude PACIFIC (n = 475) (voir ÉTUDES CLINIQUES). Les lignes directrices pour la prise en charge de ces effets indésirables sont décrites dans la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 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 d'apparition de l'effet a été de 55 jours (fourchette : 2 à 785 jours). Au total, 69 des 92 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour), 2 patients ont aussi reçu de l'infliximab et 1 patient a également reçu de la cyclosporine. Le traitement par IMFINZI a été arrêté chez 38 patients. La pneumonite s'est résorbée chez 53 patients. Dans la base de données groupées sur l'innocuité, les cas de pneumonite d'origine immunitaire ont été plus fréquents chez les patients de l'étude PACIFIC qui avaient terminé une chimioradiothérapie concomitante de 1 à 42 jours avant de commencer l'étude (9,9 %) que chez les autres patients (1,8 %).

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

### **Hépatite d'origine immunitaire**

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

### **Colite d'origine immunitaire**

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

### **Endocrinopathies d'origine immunitaire**

#### *Hypothyroïdie d'origine immunitaire*

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

#### *Hyperthyroïdie d'origine immunitaire*

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

#### *Thyroïdite d'origine immunitaire*

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

#### *Insuffisance surrénalienne d'origine immunitaire*

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

#### *Hypophysite/hypopituitarisme d'origine immunitaire*

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

#### *Diabète de type I d'origine immunitaire*

Chez les patients recevant IMFINZI en monothérapie, un diabète de type 1 d'origine immunitaire est survenu chez 16 patients (0,5 %), y compris des cas de grade 3 (6 patients; 0,2 %). Le délai médian d'apparition de l'effet a été de 43 jours (fourchette : 9 à 196 jours). Quatorze des 16 patients ont reçu une hormonothérapie et 3 des 16 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 1 patient en raison d'un diabète de type I d'origine immunitaire. Le diabète de type I s'est résorbé chez 11 patients.

#### **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 d'apparition de l'effet a été de 71 jours (fourchette : 4 à 393 jours). Neuf patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (au moins 40 mg de prednisone ou l'équivalent chaque jour) et 1 patient a également reçu un traitement par du mycophénolate. Le traitement par IMFINZI a été arrêté chez 5 patients. La néphrite s'est résorbée chez 8 patients.

#### **Éruption cutanée d'origine immunitaire**

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

#### **Réactions liées à la perfusion**

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

### **8.3 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives**

#### **Carcinome urothélial**

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



**Tableau 7 Aggravation des anomalies de résultats des épreuves de laboratoire par rapport au départ survenue chez  $\geq 1$  % (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 <sup>a</sup> 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)

<sup>a</sup> La fréquence des anomalies dans les résultats des épreuves de laboratoire de grade 1 et de grade 2 est présentée pour les anomalies signalées chez  $\geq 1$  % des patients présentant des anomalies de grade 3 et 4.

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

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

**Tableau 8 Résultats de laboratoire anormaux qui se sont aggravés par rapport au départ et ont été observés plus souvent (fréquence de  $\geq 5$  % plus élevée que sous placebo) chez les patients atteints d'un CPNPC de stade III localement avancé et inopérable traités par IMFINZI dans l'étude PACIFIC**

Résultats de laboratoire anormaux	IMFINZI			Placebo		
	n	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	n	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	470	181 (38,5)	11 (2,3)	228	49 (21,5)	1 (0,4)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	469	169 (36,0)	13 (2,8)	228	48 (21,1)	1 (0,4)

Hausse de la créatininémie	465	76 (16,3)	0	226	23 (10,2)	0
Taux de TSH élevé > LSN et supérieur à la valeur initiale	464	123 (26,5)	s.o.	224	30 (13,4)	s.o.
Taux de TSH réduit < LIN et inférieur à la valeur initiale	464	148 (31,9)	s.o.	224	35 (15,6)	s.o.

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

### **Cancer du poumon à petites cellules de stade étendu**

Le [Tableau 7](#) présente la fréquence des résultats de laboratoire anormaux rapportés chez les patients recevant IMFINZI dans l'étude CASPIAN.

**Tableau 7 Résultats de laboratoire anormaux qui se sont aggravés par rapport au départ chez les patients traités par IMFINZI dans l'étude CASPIAN**

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

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

### **Immunogénicité**

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

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

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

## **9 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.

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

## **AC-C 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

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

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

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

## 10.2 Pharmacocinétique

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

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

Selon une analyse pharmacocinétique de population portant sur 1878 patients traités par IMFINZI à ≥ 10 mg/kg toutes les 2 semaines, la moyenne géométrique du volume de distribution à l'état d'équilibre ( $V_{eq}$ ) était de 5,64 L. La clairance du durvalumab a diminué avec le temps jusqu'à une moyenne géométrique de la clairance à l'état d'équilibre ( $CL_{eq}$ ) de 8,16 mL/h au jour 365; la diminution de la  $CL_{eq}$  n'a pas été considérée comme cliniquement pertinente. La demi-vie terminale ( $t_{1/2}$ ), selon la clairance initiale, était d'environ 18 jours.

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

### Populations particulières et états pathologiques

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

**Insuffisance hépatique** : L'effet d'une insuffisance hépatique modérée (taux de bilirubine > 1,5 à 3 x LSN et tout taux d'ASAT) ou grave (taux de bilirubine > 3,0 x LSN et tout taux d'ASAT) sur la pharmacocinétique du durvalumab est inconnu.

**Insuffisance rénale** : L'effet d'une insuffisance rénale grave (CICr de 15 à 29 mL/min) sur la pharmacocinétique du durvalumab est inconnu.

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conserver IMFINZI (durvalumab) au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Protéger IMFINZI de la lumière en le conservant dans l'emballage d'origine jusqu'au moment de l'utiliser. Ne pas congeler ni agiter. Pour les conditions de conservation de la solution de perfusion après sa préparation, voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Conservation de la solution de perfusion.

## 12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

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

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

IMFINZI (durvalumab), indiqué dans 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 : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php>.*

IMFINZI a reçu l'autorisation de mise en marché **sans** conditions pour ce qui suit :

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

#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Durvalumab

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.

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

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

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### AC-C 14.1 Carcinome urothélial

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

IMFINZI à raison de 10 mg/kg a été administré par perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines pendant une période allant jusqu'à 12 mois ou jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables ou la confirmation de l'évolution de la maladie. En l'absence de détérioration clinique, les patients de la cohorte atteinte d'un carcinome urothélial pouvaient poursuivre le traitement par IMFINZI après la confirmation de la progression de la maladie, si les chercheurs considéraient qu'ils pourraient continuer d'en retirer des bienfaits cliniques. Le critère principal était le taux de réponse objective (TRO) selon les critères RECIST v1.1 évalué à l'insu par un laboratoire central indépendant. Les critères d'exclusion de l'essai comportaient les antécédents d'immunodéficience, les troubles médicaux nécessitant une immunosuppression à action générale, les antécédents d'effets indésirables graves d'origine immunitaire, les métastases au SNC non traitées, une infection par le VIH, une tuberculose évolutive ou une infection par le virus de l'hépatite B ou C. Les autres critères d'évaluation de l'efficacité comprenaient la durée de la réponse (DDR), le taux de maîtrise de la maladie (TMM) et la survie globale (SG).

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

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

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

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

#### 14.1.1 Plan de l'étude et caractéristiques démographiques des participants

**Tableau 10** Résumé des caractéristiques démographiques de la cohorte atteinte d'un carcinome urothélial de l'étude 1108 (N = 182)

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (N)	Âge moyen (fourchette)	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 (fourchette : 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.

#### 14.1.2 Résultats de l'étude

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

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

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

**Tableau 11 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 <sup>a</sup>	Tous les patients (N = 182)	Taux de PD-L1 élevé (n = 95)	Taux de PD-L1 faible/Négatif (n = 73)	PD-L1 NE (n = 14)
Nombre de réponses confirmées par le laboratoire central indépendant	32	26	3	3
Taux de réponse objective (IC à 95 %)	17,6 % (12,3 %; 23,9 %)	27,4 % (18,7 %, 37,5 %)	4,1 % (0,9 %; 11,5 %)	21,4 % (4,7 %; 50,8 %)
RC, n (%)	6 (3,3 %)	4 (4,2 %)	1 (1,4 %)	1 (7,1 %)
RP, n (%)	26 (14,3 %)	22 (23,2 %)	2 (2,7 %)	2 (14,3 %)
DDR médiane, mois, fourchette	NA (0,9+; 19,9+)	NA (0,9+; 19,9+)	12,25 (1,9+; 12,3)	NA (2,3+; 2,6+)

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

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

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

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



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

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

#### 14.2.1 Plan de l'étude et caractéristiques démographiques des participants

**Tableau 12 Résumé des caractéristiques démographiques des patients atteints d'un CPNPC de stade III localement avancé et inopérable (PACIFIC)**

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

Les données démographiques des patients et les caractéristiques initiales de la maladie étaient bien équilibrées entre les groupes de l'étude (voir le [Tableau 8](#)).

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

**Tableau 8 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)
<b>Type histologique</b>		
Épidermoïde	224 (47,1)	102 (43,0)
Non épidermoïde	252 (52,9)	135 (57,0)
<b>Stadification</b>		
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
<b>Concentration initiale d'hémoglobine, n (%)</b>		
< 10 g/dL	80 (16,8)	35 (15,0)
≥ 10 g/dL	395 (83,2)	199 (85,0)
Manquant	0	0

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

#### 14.2.2 Résultats de l'étude

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

Selon l'analyse de la SG, le groupe traité par IMFINZI présentait une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de ce paramètre comparativement au groupe recevant le placebo [RRI = 0,68 (IC à 95 % : 0,53 à 0,87), p = 0,00251]. La SG médiane n'a pas été atteinte dans le groupe traité par IMFINZI et elle était de 28,7 mois dans le groupe recevant le placebo. Selon l'analyse de la SSP, le groupe traité par IMFINZI présentait une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de ce paramètre comparativement au groupe recevant le placebo [rapport des risques instantanés (RRI) = 0,52; IC à 95 % : 0,42 à 0,65; p < 0,0001]. La SSP médiane était de 16,8 mois dans le groupe traité par IMFINZI et de 5,6 mois dans le groupe recevant le placebo. Voir le [Tableau 9](#) et les figures 1 et 2.

**Tableau 9 Résultats de l'évaluation de l'efficacité dans le CPNPC de stade III localement avancé et inopérable, PACIFIC (ensemble d'analyse intégral)<sup>a</sup>**

	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
<b>SG</b>		
Nombre de décès (%)	183 (38,4)	116 (48,9)
<b>SG médiane (mois)</b> (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 <sup>d</sup>	0,00251	
<b>SG à 24 mois</b> (IC à 95 %)	66,3 % (61,7; 70,4)	55,6 % (48,9; 61,8)
Valeur p <sup>f</sup>	0,005	
<b>SSP<sup>b</sup></b>		
Nombre d'événements (%)	214 (45,0)	157 (66,2)
<b>SSP médiane<sup>b</sup> (mois)</b> (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	p < 0,0001	
<b>TRO<sup>c</sup> n (%)</b> (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)
<b>DDR médiane (mois)</b> (IC à 95 %)	NA (27,4; NA)	18,4 (6,7; 24,5)

<sup>a</sup> 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.

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

<sup>c</sup> 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.

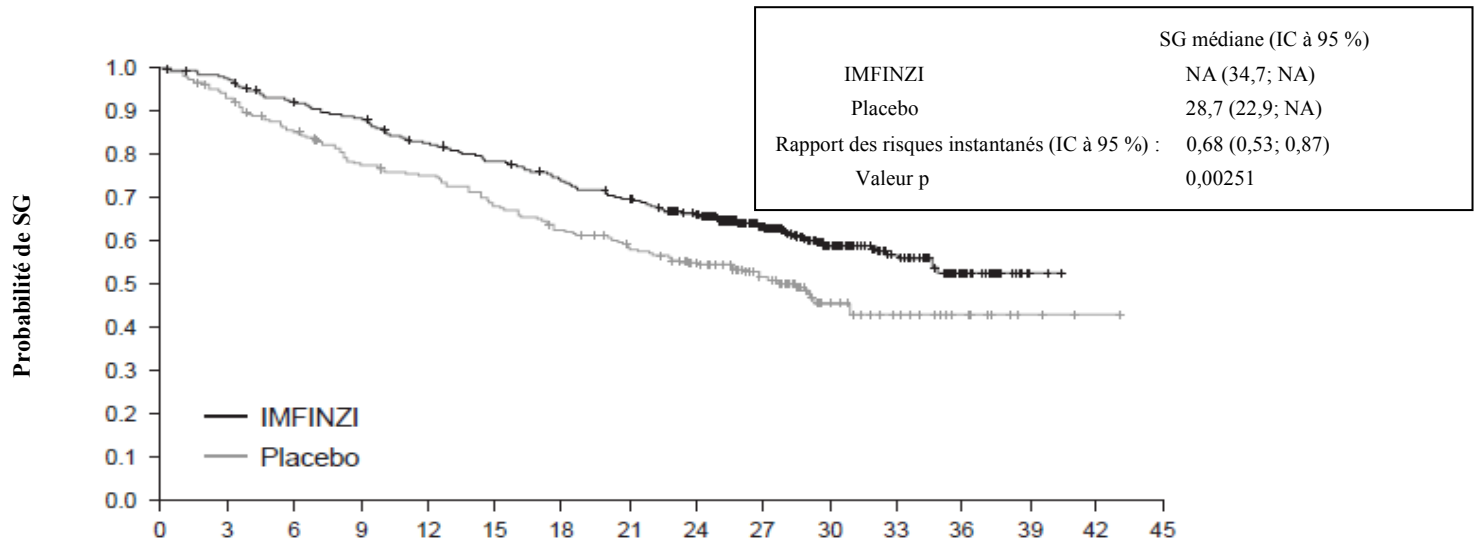
<sup>d</sup> Par rapport à une valeur  $\alpha$  attribuée de 0,00274 (fonction de dépense de Lan-DeMets pour l'approximation du seuil de O'Brien-Fleming) dans l'analyse intermédiaire.

<sup>e</sup> Par rapport à une valeur  $\alpha$  attribuée de 0,011035 (fonction de dépense de Lan-DeMets pour l'approximation du seuil de O'Brien-Fleming) dans l'analyse intermédiaire.

<sup>f</sup> Par rapport à une valeur  $\alpha$  de 0,05 après l'obtention d'une SSP et d'une SG statistiquement significatives dans les analyses intermédiaires.

NA = non atteint

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

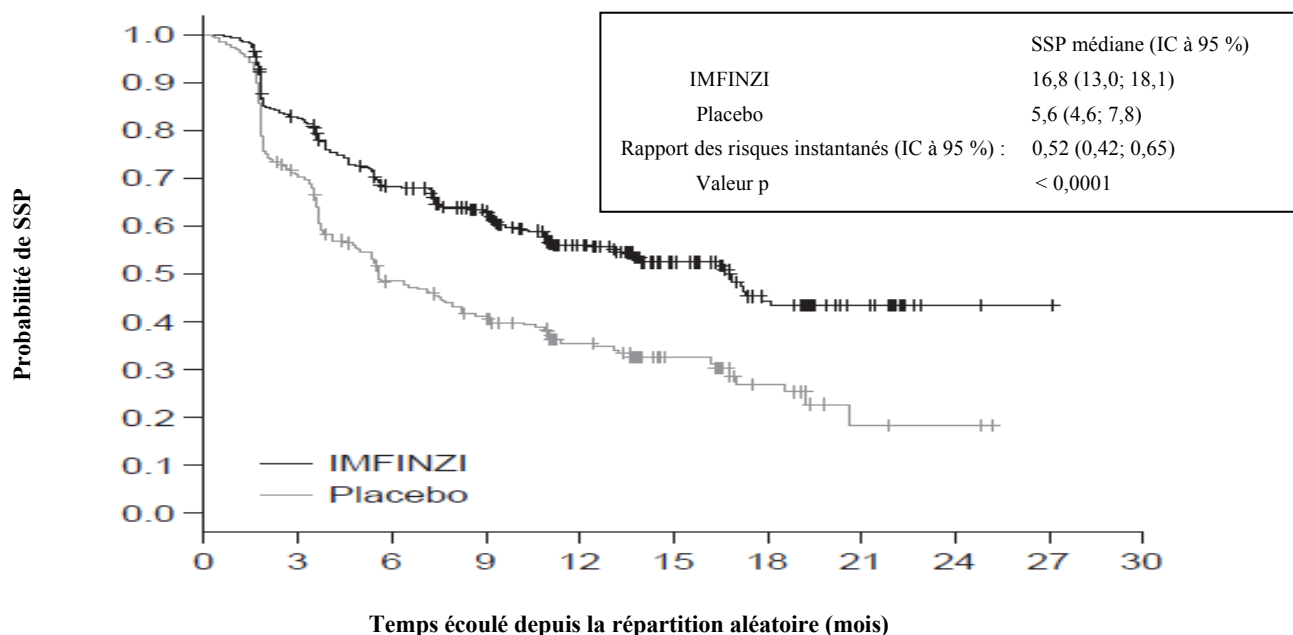


**Temps écoulé depuis la répartition aléatoire (mois)**

Nombre de patients à risque

Mois	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI	476	464	431	415	385	364	343	319	274	210	115	57	23	2	0	0
Placebo	237	220	198	178	170	155	141	130	117	78	42	21	9	3	1	0

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



Nombre de patients à risque											
Mois	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
IMFINZI	476	377	301	264	159	86	44	21	4	1	0
Placebo	237	163	106	87	52	28	15	4	3	0	0

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

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

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

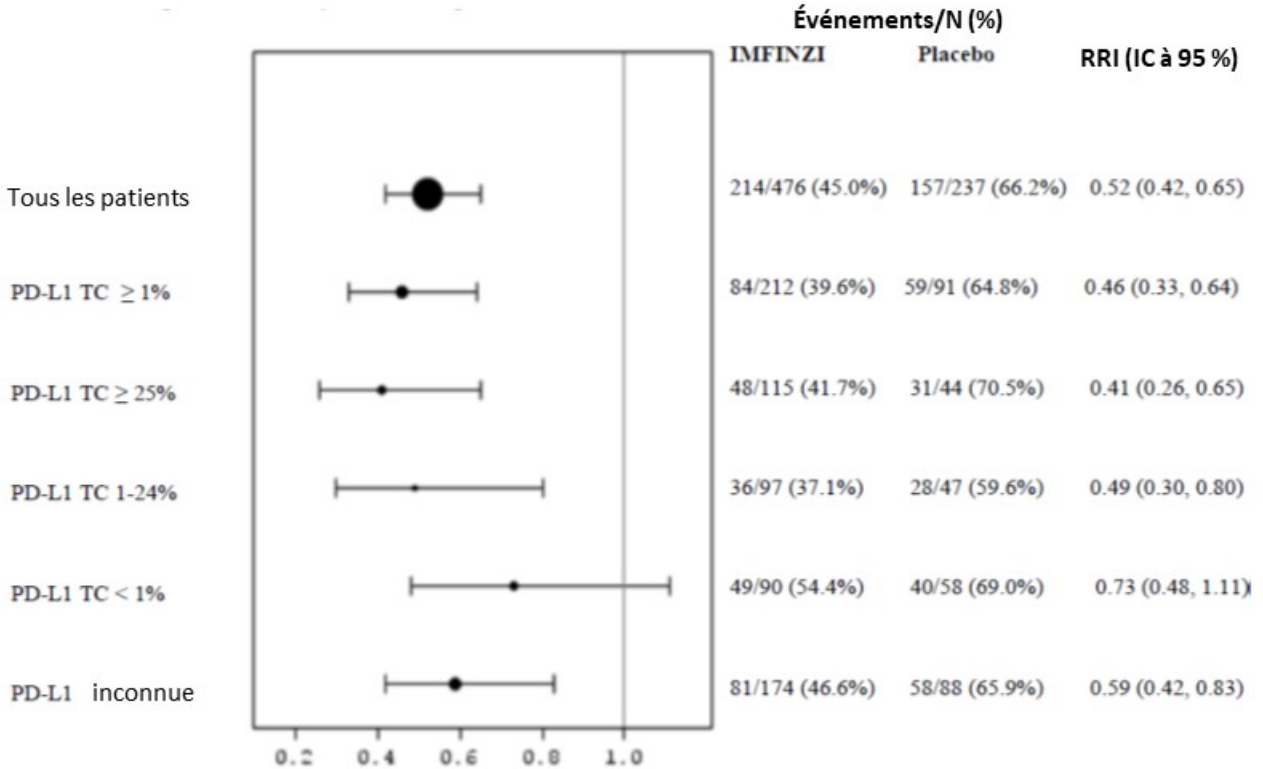
D'autres analyses ultérieures exploratoires des sous-groupes ont eu pour but d'évaluer l'efficacité par expression tumorale de PD-L1 avant la chimioradiothérapie ( $\geq 25\%$ , de 1 à 24 %,  $\geq 1\%$ ,  $< 1\%$ ) et pour les patients dont le statut PD-L1 ne pouvait être établi (expression de PD-L1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

Plusieurs limites sont associées aux analyses ultérieures exploratoires, notamment l'absence de méthodes pour contrôler le taux d'erreur de type I, des échantillons de petite taille et le risque de faibles taux d'événements par sous-groupe. De plus, les sous-groupes ne sont pas protégés par la répartition aléatoire et peuvent être sujets à des biais dus à des déséquilibres des données démographiques et des caractéristiques de la maladie. Ces résultats doivent être

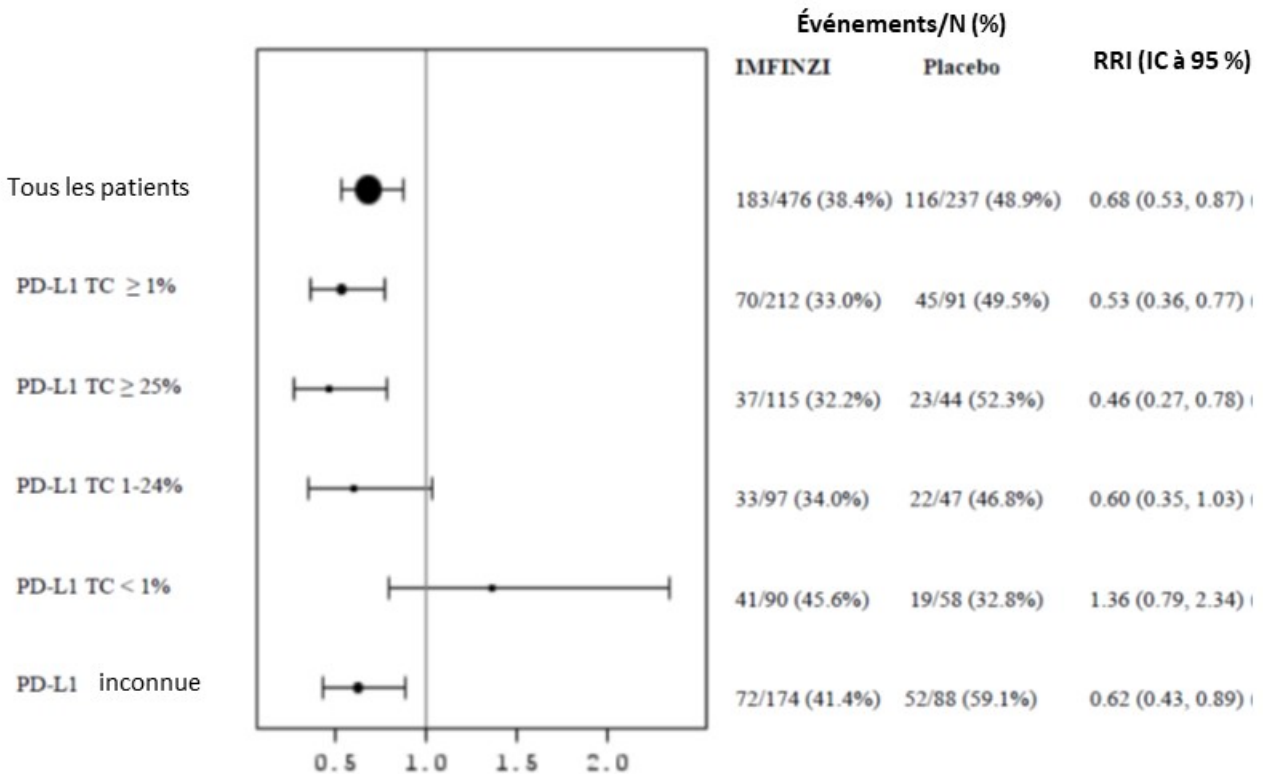
interprétés avec prudence. IMFINZI est indiqué pour le CPNPC de stade III localement avancé et inopérable sans égard au statut PD-L1 d'après les améliorations statistiquement significatives et cliniquement importantes de la SG et de la SSP observées dans la population en intention de traiter.

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

**Figure 2 Graphique en forêt de la SSP par expression de PD-L1**



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



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

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

La répartition aléatoire (voir le [Tableau 10](#)) 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.

### 14.3.1 Plan de l'étude et caractéristiques démographiques des participants

**Tableau 10 Résumé des caractéristiques démographiques des patients atteints d'un CPPC de stade étendu (CASPIAN)**

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

<sup>a</sup> 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/m<sup>2</sup>) au jour 1 et étoposide (80-100 mg/m<sup>2</sup>) par voie intraveineuse aux jours 1, 2 et 3 de chaque cycle de 21 jours pendant 4 cycles, suivi par IMFINZI à 1500 mg toutes les 4 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

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

Des données démographiques et des caractéristiques initiales de la maladie sont présentées au [tableau 16](#).

**Tableau 11 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)
<b>Groupe d'âge (ans), n (%)</b>		
< 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)
<b>Race</b>		
Blanche	229 (85,4)	221 (82,2)
Noire ou Afro-Américaine	2 (0,7)	3 (1,1)
Asiatique	36 (13,4)	42 (15,6)

Données démographiques/caractéristiques de la maladie	CASPIAN	
	IMFINZI + étoposide et carboplatine ou cisplatine (n = 268)	Étoposide et carboplatine ou cisplatine (n = 269)
Autres	1 (0,4)	2 (0,7)
Manquant	0	1 (0,4)
<b>Antécédents de tabagisme/usage de nicotine, n (%)</b>		
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)
<b>Indice fonctionnel de l'OMS/ECOG, n (%)</b>		
(0) Activité normale	99 (36,9)	90 (33,5)
(1) Activité restreinte	169 (63,1)	179 (66,5)
<b>Métastases cérébrales/dans le SNC</b>	28 (10,4)	27 (10,))
<b>Stadification<sup>a</sup></b>		
III <sup>b</sup>	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)

<sup>a</sup> 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.

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

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

### 14.3.2 Résultats de l'étude

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

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

Les résultats liés à la SG sont résumés au [tableau 17](#).

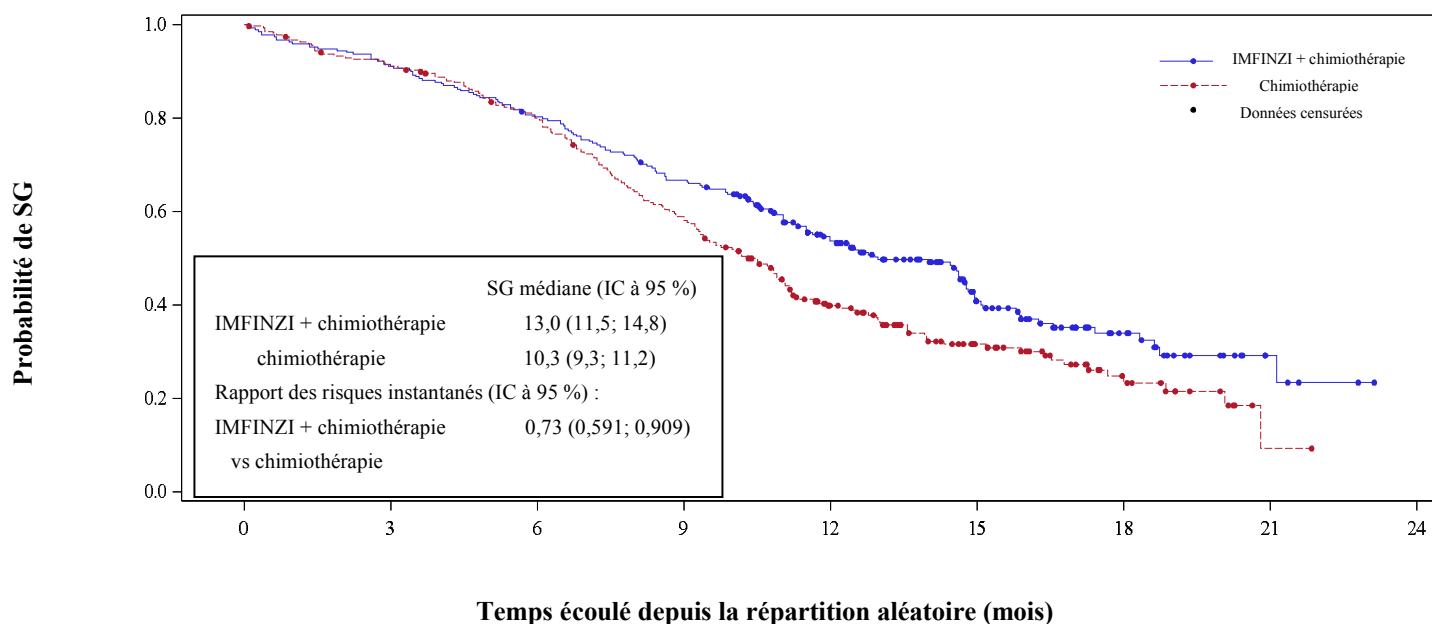
**Tableau 12 Résultats liés à la SG chez les patients atteints d'un CPPC de stade étendu et recevant IMFINZI en association avec l'étoposide et le carboplatine ou le cisplatine dans le cadre de l'étude CASPIAN**

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

<sup>a</sup> 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.

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

**Figure 4 Courbe de Kaplan-Meier de la SG (CASPIAN)**



N <sup>bre</sup> de patients à risque	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMFINZI + chimiothérapie	268	244	214	177	116	57	25	5	0
chimiothérapie	269	242	209	153	82	44	17	1	0

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

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

## 15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Pouvoir cancérogène et pouvoir mutagène :** Le pouvoir cancérogène et le pouvoir génotoxique du durvalumab n'ont pas été évalués.

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

## 16 MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE


Monographie du carboplatine injectable, BP (solution stérile, 10 mg/mL), numéro de contrôle de la présentation 231317, Pfizer Canada SRI, 16 décembre 2019.

Monographie du cisplatine injectable, BP (solution stérile, 1 mg/mL), numéro de contrôle de la présentation 235278, Pfizer Canada SRI, 3 avril 2020.

Monographie de Vepesid® (capsules d'étoposide, 50 mg), numéro de contrôle de la présentation 233295, CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, 18 décembre 2019.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE  
DU MÉDICAMENT**

**RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

** **IMFINZI**<sup>®</sup> (im-FIN-zee)  
durvalumab pour injection, perfusion intraveineuse**

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

**À quoi sert IMFINZI?**

**Cancer de la vessie**

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

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

**Cancer du poumon**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'approbation qui permet de vendre un médicament 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 s'avérer prometteur sur le plan de l'efficacité et être de haute qualité et raisonnablement sûr. Il doit aussi répondre à un besoin médical important qui n'est pas comblé au Canada ou être beaucoup plus sûr que les traitements existants.

Le fabricant doit accepter par écrit ce qui suit : indiquer clairement dans la monographie qu'il s'agit d'une approbation avec conditions, soumettre son produit à d'autres essais pour s'assurer qu'il agit comme prévu, assurer une surveillance active après la vente et en communiquer les résultats à Santé Canada.

### **Comment agit 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.

### **Quels sont les ingrédients d'IMFINZI?**

Ingrédient médicinal : durvalumab.

Ingrédients non médicinaux : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté,  $\alpha,\alpha$ -tréhalose dihydraté, polysorbate 80 et eau pour injection.

### **Sous quelles formes pharmaceutiques se présente IMFINZI?**

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.

### **IMFINZI ne doit pas être utilisé :**

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

**Pour mieux éviter de vous exposer inutilement à des effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre IMFINZI. Informez-le de toutes vos maladies ou de tous vos problèmes ou états de santé, notamment :**

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

**Si vous avez d'autres questions sur votre maladie, veuillez consulter votre professionnel de la santé.**

**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'allaitiez 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 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.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, que vous avez pris récemment ou que vous pourriez prendre, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.**

### **Administration d'IMFINZI :**

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

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

### **Dose habituelle**

La dose recommandée est de 10 mg de durvalumab par kilogramme de poids corporel, administrés toutes les 2 semaines, ou 1500 mg toutes les 3 ou 4 semaines.

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

### **Surdose**

Si vous pensez avoir reçu une trop grande quantité d'IMFINZI, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### **Dose oubliée ou rendez-vous manqué pour recevoir IMFINZI**

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



### Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à IMFINZI ?

Comme tous les médicaments, IMFINZI peut causer des effets secondaires, même si ce ne sont pas tous les patients qui en présentent. Ce ne sont pas là tous les effets secondaires que vous pourriez présenter en prenant IMFINZI. Si vous présentez des effets secondaires, avisez votre médecin, pharmacien ou infirmière. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé.

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

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

- Nausées
- Perte de cheveux/poils
- Diminution de l'appétit
- Sensation de fatigue ou de faiblesse
- Constipation
- Vomissements
- Toux
- Diarrhée
- Douleur à l'estomac
- Éruptions cutanées ou démangeaisons
- Fièvre
- Enflure des jambes
- Infection des voies respiratoires supérieures

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

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>		
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé	
	Cas sévères seulement	Tous les cas
<b>TRÈS FRÉQUENT</b>		
<b>Leucopénie ou neutropénie (faible nombre de globules blancs, faible nombre de neutrophiles)</b> Signes et symptômes possibles de leucopénie ou de neutropénie : <ul style="list-style-type: none"><li>• Fièvre ou infection</li><li>• Fatigue</li><li>• Symptômes semblables à la grippe</li></ul>		✓
<b>Anémie (faible nombre de globules rouges)</b>		✓

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>		
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé	
	Cas sévères seulement	Tous les cas
Signes et symptômes possibles d'anémie : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Essoufflement</li> <li>• Sensation de grande fatigue</li> <li>• Teint pâle</li> <li>• Battements cardiaques rapides</li> <li>• Perte d'énergie ou faiblesse</li> </ul>		
<b>Thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes)</b> Signes et symptômes possibles de thrombocytopénie : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecchymoses («bleus») ou saignements qui durent plus longtemps que d'habitude si vous vous blessez</li> <li>• Fatigue et faiblesse</li> </ul>		✓
<b>Problèmes de peau ou à la bouche</b> Signes possibles de problèmes de peau ou à la bouche : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Éruptions cutanées</li> <li>• Démangeaisons</li> <li>• Formation d'ampoules</li> <li>• Ulcères dans la bouche ou sur d'autres muqueuses</li> </ul>		✓
<b>Problèmes liés aux glandes hormonales (principalement la thyroïde, les surrénales, l'hypophyse et le pancréas)</b> Signes et symptômes possibles du mauvais fonctionnement des glandes hormonales et en particulier de la thyroïde : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Éruptions cutanées</li> <li>• Maux de tête persistants ou inhabituels</li> <li>• Fatigue extrême</li> <li>• Gain ou perte de poids</li> <li>• Étourdissements ou évanouissements</li> <li>• Sensation d'avoir plus d'appétit ou soif que d'habitude</li> <li>• Perte de cheveux</li> <li>• Sensation d'avoir froid</li> <li>• Constipation</li> <li>• Changements dans la voix</li> <li>• Besoin d'uriner plus fréquent que d'habitude</li> <li>• Nausées ou vomissements</li> <li>• Douleur dans la région de l'estomac (abdomen)</li> <li>• Changements de l'humeur ou du comportement, tels que diminution de la libido, irritabilité ou pertes de mémoire</li> </ul>		✓
<b>FRÉQUENT</b>		
<b>Pneumonie (infection des poumons)</b> Signes et symptômes possibles de pneumonie : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toux avec ou sans mucus</li> <li>• Fièvre, frissons</li> <li>• Essoufflement</li> <li>• Douleur à la poitrine, y compris difficulté à respirer et</li> </ul>		✓

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>		
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé	
	Cas sévères seulement	Tous les cas
respiration douloureuse		
<b>Neutropénie fébrile (faible nombre de globules blancs accompagné de signes de fièvre)</b> Signes et symptômes possibles de neutropénie fébrile : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fièvre ou infection</li> <li>• Fatigue</li> <li>• Symptômes semblables à la grippe</li> </ul>		✓
<b>Inflammation des poumons (pneumonite)</b> Signes et symptômes possibles de la pneumonite : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toux d'apparition nouvelle ou qui s'aggrave</li> <li>• Essoufflement</li> <li>• Douleur à la poitrine</li> </ul>		✓
<b>Pancytopénie (faible nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes)</b> Signes et symptômes possibles de pancytopénie : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucopénie ou neutropénie : Fièvre ou infection. Fatigue. Symptômes semblables à la grippe.</li> <li>• Anémie : Essoufflement. Sensation de grande fatigue. Teint pâle. Battements cardiaques rapides. Perte d'énergie ou faiblesse.</li> <li>• Thrombocytopénie : Ecchymoses («bleus») ou saignements qui durent plus longtemps que d'habitude si vous vous blessez. Fatigue et faiblesse.</li> </ul>		✓
<b>Réactions graves à la perfusion</b> Signes et symptômes possibles des réactions graves à la perfusion : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frissons ou tremblements</li> <li>• Démangeaisons ou éruptions cutanées</li> <li>• Bouffées de chaleur</li> <li>• Essoufflement ou respiration sifflante, étourdissements</li> <li>• Fièvre</li> <li>• Sensation que l'on va s'évanouir</li> <li>• Douleur au dos ou au cou</li> <li>• Enflure du visage</li> </ul>		✓
<b>PEU FRÉQUENT</b>		
<b>Problèmes intestinaux (colite) pouvant entraîner des déchirures ou des perforations de l'intestin</b> Signes et symptômes possibles de la colite : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhée ou selles plus fréquentes que d'habitude</li> <li>• Selles noires, poisseuses, collantes ou contenant du sang ou du mucus</li> <li>• Douleur intense ou sensibilité dans la région de</li> </ul>		✓

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>		
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé	
	Cas sévères seulement	Tous les cas
l'estomac (abdomen)		
<b>Problèmes de foie (hépatite)</b> Signes et symptômes possibles de l'hépatite : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux</li> <li>• Nausées ou vomissements graves</li> <li>• Douleur du côté droit de l'estomac (abdomen)</li> <li>• Somnolence</li> <li>• Urine foncée (couleur du thé)</li> <li>• Saignements ou ecchymoses «bleus» plus fréquents que la normale</li> <li>• Sensation d'avoir moins d'appétit que d'habitude</li> </ul>		√
<b>Problèmes de rein, y compris inflammation (néphrite) et insuffisance rénale</b> Signes possibles de problèmes de rein : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminution de la quantité d'urine</li> <li>• Sang dans l'urine</li> <li>• Enflure des chevilles</li> <li>• Perte d'appétit</li> </ul>		√
<b>Problèmes musculaires</b> Signes possibles : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Faiblesse musculaire</li> <li>• Fatigue et/ou douleur</li> <li>• Fatigue musculaire rapide dans une ou plusieurs régions du corps</li> </ul>		√
<b>Problèmes touchant d'autres organes</b> Signes possibles : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Altération de la vision</li> <li>• Douleurs musculaires et articulaires graves ou persistantes</li> <li>• Douleurs à la poitrine, essoufflement, battements cardiaques irréguliers (myocardite)</li> </ul>		√

Si vous présentez un effet secondaire qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez 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 indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

### **Conservation d'IMFINZI (pour les professionnels de la santé) :**

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

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

Gardez ce médicament 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. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le [site Web de Santé Canada](http://www.hc-sc.gc.ca/index-fra.php) (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), sur le site Web du fabricant ([www.astrazeneca.ca](http://www.astrazeneca.ca)), ou encore en composant le 1-800-461-3787.
- Ces Renseignements destinés aux patients présentent l'information la plus à jour au moment de l'impression. La version la plus récente est disponible à [www.astrazeneca.ca](http://www.astrazeneca.ca).

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

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

© AstraZeneca 2017 – 2020

Dernière révision : 21 septembre 2020