

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

PROTOCOLE DE SUIVI DES PATIENTS

traités par

IMFINZI 50 mg/mL, solution à diluer pour perfusion
(*durvalumab*)

Dans le

Traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé non opérable et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine, en cas d'expression tumorale de PD-L1 < 1% ou dans le cas où ce statut est recherché mais le résultat de ce marqueur n'est pas exploitable (statut inconnu).

Décembre 2020 – Version 1

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Courriel : rtu@ansm.sante.fr</p>	<p>ASTRAZENECA Tour Carpe Diem 31 Place des Corolles 92400 COURBEVOIE</p> <p>Cellule RTU IMFINZI Tél : 01.41.29.43.65 Fax : 01.53.01.45.74 Courriel : rtu-imfinzi@astrazeneca.com</p>
---	---

Abbreviations

ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AMM	Autorisation de Mise sur le marché
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
eCRF	Electronic Case Report Form
EI	Evènement Indésirable
EIG	Evènement Indésirable Grave
RCP	Résumé des Caractéristique du Produit
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation

La Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est une procédure dérogatoire exceptionnelle qui permet de sécuriser une prescription hors AMM d'un médicament non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament est présumé favorable par l'ANSM (cf annexe E : Dispositions législatives et réglementaires de la RTU).

1. IMFINZI

IMFINZI 50 mg/mL se présente sous la forme d'un flacon à usage unique, sans aucun conservateur, contenant le principe actif *durvalumab*.

Le *durvalumab* est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1 κ) entièrement humain, à haute affinité qui bloque de manière sélective les interactions entre PD-L1 et à la fois PD-1 et CD80 (B7.1) tout en laissant intacte l'interaction PD-1/PD-L2. Le *durvalumab* n'induit pas de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Le blocage sélectif des interactions entre PD-L1/PD-1 et PD-L1/CD80 augmente les réponses immunitaires antitumorales.

IMFINZI (*durvalumab*) 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en Europe depuis le 21 septembre 2018 et il est commercialisé en France depuis le 29/10/2018.

Cette spécialité est disponible sous 2 présentations:

- IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, 1 flacon en verre de 10 ml
- IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, 1 flacon en verre de 2,4 ml

Dans le cadre de son AMM, IMFINZI est indiqué :

- en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 \geq 1% des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine.

En France et dans le cadre de cette AMM, IMFINZI est réservé à l'usage hospitalier et sa prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang.

2. IMFINZI dans le traitement du cancer du poumons non à petites cellules de stade III

Avec 46 363 nouveaux cas, le cancer du poumon est au deuxième rang des cancers masculins et au troisième rang des cancers féminins en termes d'incidence (Inca 2019). Avec 33 117 décès, il représente la première cause de décès (toutes causes confondues) chez l'homme entre 45 et 64 ans et la deuxième cause de décès par cancer chez la femme après le cancer du sein.

Le CBNPC représente environ 85% de l'ensemble des cancers du poumon.

Les CBNPC regroupent deux grands sous-types histologiques :

- les carcinomes épidermoïdes (15 à 25% des cas) ;
- les carcinomes non épidermoïdes (75 à 85% des cas, incluant entre autres les adénocarcinomes et les carcinomes à grandes cellules).

Environ 25% des patients sont diagnostiqués à un stade localement avancé correspondant au stade III de la maladie. Le stade III de la maladie regroupe des tumeurs hétérogènes (stades IIIA, III).

Dans l'étude PACIFIC¹, un prélèvement avant le traitement par chimio-radiothérapie concomitante était disponible pour 76% (545/713) des patients inclus. Parmi ces patients, 17% (94/545) avaient un échantillon

¹ Paz et al. Outcomes with durvalumab by tumour PD-L1 expression in unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in the PACIFIC trial *Annals of Oncology* Volume 31, Issue 6, June 2020, Pages 798-806

dont le résultat au testing était non contributif, 27 % (148/545) avaient un échantillon PD-L1 < 1% et 56% un échantillon PD-L1 ≥ 1% (303/545).

Ainsi, pour les 451 patients disposant d'un résultat du testing PD-L1 sur prélèvements effectués avant le traitement par chimio-radiothérapie, soit 63% des patients inclus (451/713), le taux de PD-L1 exprimé par la tumeur était :

- PD-L1 ≥ 1% chez 67% (303/451) des patients
- PD-L1 < 1% chez 33% (148/451) des patients

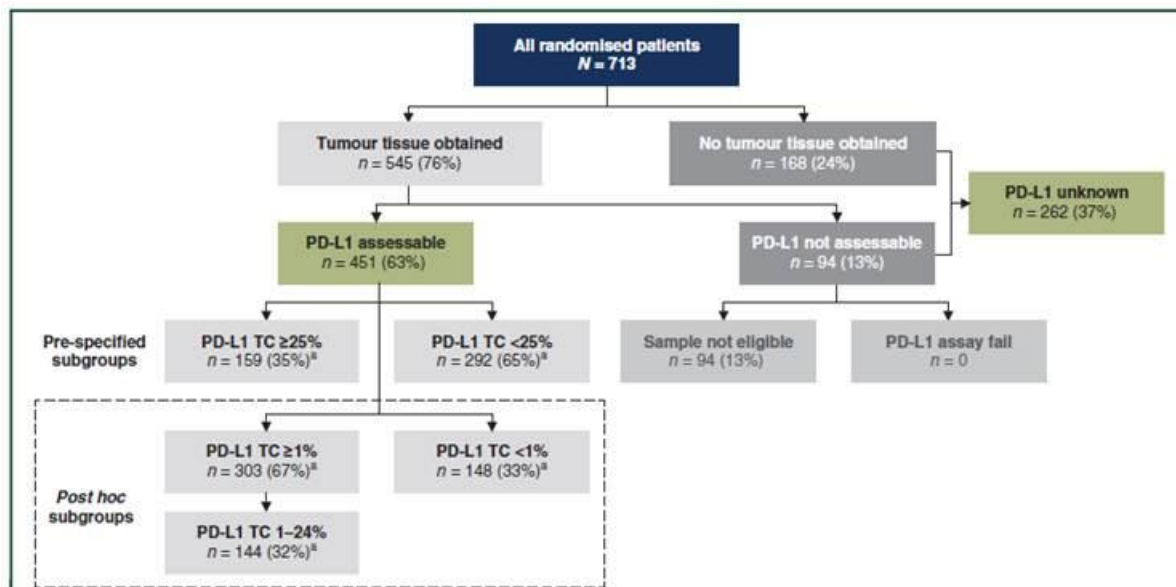


Figure 1. Summary of patient distribution by tumour PD-L1 expression status (intention-to-treat population).

PD-L1, programmed death-ligand 1; TC, tumour cell.

^a Percentages based on patients with known PD-L1 status (n = 451).

Statut PD-L1 dans les stade III non résecables en vie réelle²:

PACIFIC-R (1200 patients prévus au total), est une étude internationale et observationnelle qui a permis de recueillir des données en vie réelle auprès d'une cohorte de patients porteurs d'un CBNPC de stade III non résecable, quelque soit le statut PD-L1, n'ayant pas progressé après une chimioradiothérapie et ayant reçu au moins une dose de durvalumab dans le cadre d'un programme d'accès précoce entre septembre 2017 et décembre 2018.

Au 31 août 2020, fin de la période d'inclusion, 1194 patients ont été inclus par 258 sites dans 10 pays.

Les 615 premiers patients de cette cohorte évaluables présentent les caractéristiques PD-L1 suivantes :

Nombre de patients analysés	615
Taux de testing PD-L1 n (%)	442 (71,9)
PD-L1 ≥ 1 % n (%)*	324 (73,3)
PD-L1 < 1% n (%)*	91 (20,6)
Non interprétable n (%)*	27 (6,1)

* Pourcentage calculé sur la base du nombre de patients ayant été testés.

Dans ce contexte et en concertation avec AstraZeneca France, l'ANSM a élaboré une RTU visant à permettre l'utilisation d'IMFINZI® dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé non opérable et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine, en cas d'expression tumorale de PD-L1 < 1% ou dans le cas où ce statut est recherché mais le résultat de ce marqueur n'est pas exploitable (statut inconnu).

Sur la base des données d'efficacité et de tolérance disponibles, le rapport bénéfice / risque d'IMFINZI® est présumé favorable dans le traitement du CBNPC de stade III non opérable en cas d'expression tumorale <1% ou dans le cas où ce statut est recherché mais le résultat de ce marqueur n'est pas exploitable (statut inconnu) (cf. argumentaire, Annexe C).

² N. Girard et al. Characteristics of the first 615 patients enrolled in Pacific R: A study of the first real-world data on unresectable stage III NSCLC patients treated with durvalumab after chemoradiotherapy (Poster). Presented at: European Society for Medical Oncology Virtual Scientific Meeting, Sep 18–21, 2020. Abstract 1242P

A l'exception du statut PD-L1, le mode d'utilisation d'IMFINZI® dans le cadre de cette RTU est identique à celui de l'AMM, notamment la posologie, les contre-indications, les mises en gardes et précautions d'emploi, la méthode d'administration, et les événements indésirables.

En plus du présent protocole, il est donc impératif pour le médecin prescrivant IMFINZI® dans le contexte de cette RTU :

- D'avoir pris complètement connaissance du résumé des caractéristiques du produit (voir <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>)
- De respecter les modalités de suivi pour les patients traités dans indication, décrite à la rubrique 2
- De s'engager à lire la note d'information à l'annexe A et de la remettre au patient avant toute prescription

Indication de la RTU :

IMFINZI en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé non opérable et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine, en cas d'expression tumorale de PD-L1 < 1% ou dans le cas où ce statut est recherché mais le résultat de ce marqueur n'est pas exploitable (statut inconnu).

Posologie :

Test des taux de PD-L1 chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé

Chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé éligibles à un traitement par IMFINZI, l'expression tumorale de PD-L1 doit être confirmée par un test validé (voir rubrique 5.1 du RCP).

Posologie

La dose recommandée d'IMFINZI est de 10 mg/kg administrée sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée de 60 minutes toutes les 2 semaines, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée maximale de 12 mois.

Il est recommandé de poursuivre le traitement chez les patients cliniquement stables présentant des signes de progression de la maladie jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée.

Une augmentation ou une réduction de la dose n'est pas recommandée. Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle..

Les recommandations relatives à la prise en charge des effets indésirables immuno-médiés sont décrites dans le tableau 1 (voir rubrique 4.4 du RCP).

Cf. Tableau 1 du RCP pour les modifications recommandées pour le traitement par IMFINZI et recommandations relatives au traitement.

Mode d'administration

IMFINZI est destiné à une utilisation intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse pendant une durée de 60 minutes (voir rubrique 6.6 du RCP). »

Conditions de prescription et de délivrance :

Dans le cadre de la RTU, IMFINZI® est réservé à l'usage hospitalier et sa prescription est réservée aux spécialistes en oncologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

ANNEXES

Annexe A : Modalités pratiques de prescription, de délivrance du médicament et de suivi des patients

Annexes B : Fiches de suivi médical :

- B1 : Fiche d'initiation de traitement
- B2 : Fiche de suivi de traitement (tous les 3 mois)
- B3 : Fiche d'arrêt de traitement

Annexe C : Argumentaire pour l'utilisation d'IMFINZI traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé non opérable et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine, en cas d'expression tumorale de PD-L1 < 1% ou dans le cas où le résultat de ce marqueur n'est pas disponible.

Annexe D : Rappel sur les modalités de recueil des événements indésirables et de déclaration d'exposition au cours de la grossesse

Annexe E : Dispositions législatives et réglementaires relatives à la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

Annexe A :

MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS

Le médecin prescripteur doit compléter la fiche d'initiation, de suivi et d'arrêt (cf Annexe B). En effet, la saisie des données des patients est indispensable afin d'améliorer les connaissances relatives au traitement dans l'indication de la RTU et de garantir au mieux la sécurité des patients traités.

Préambule : les patients qui auraient débuté le traitement par IMFINZI® (durvalumab) pour l'indication visée par la RTU avant son entrée en vigueur, doivent également être suivis dans le cadre de la RTU.

Visite d'initiation de traitement

Si le patient répond aux critères de prescription d'IMFINZI® lors de la visite d'initiation de traitement, le médecin prescripteur :

- vérifie l'absence de contre-indications au traitement (se référer au RCP de l'AMM),
- vérifie les mises en garde spéciales et précautions d'emploi (se référer au RCP de l'AMM), informe le patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désigné) de la nonconformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament, et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- remet au patient (ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désigné) la note d'information du patient (voir annexe A),
- informe le médecin traitant du patient si possible,
- remplit le formulaire d'initiation du traitement (voir annexe B),
- porte sur l'ordonnance la mention: "Prescription sous RTU"
- motive sa prescription dans le dossier médical du patient.

Visites de suivi

Au cours de chacune des visites de suivi, en fonction de la pratique du professionnel de santé et à minima tous les 3 mois, le prescripteur :

- recherche l'apparition d'une éventuelle contre-indication à la poursuite du traitement
- recherche la survenue d'effets indésirables et les déclare selon les modalités décrites en annexe C le cas échéant,
- remplit la fiche de suivi de visite mensuelle (Annexe B2)
- établit une ordonnance d'IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion,
- remplit la fiche d'arrêt de traitement (Annexe B3), le cas échéant.

Un exemplaire de chaque fiche est envoyé systématiquement et sans délai au pharmacien de l'établissement de santé pour transmission à ASTRAZENECA.

Arrêt de traitement

En cas d'arrêt de traitement, celui-ci devra être signalé à AstraZeneca à l'aide de la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexes B3). Il y sera précisé la raison de l'arrêt.

Si l'arrêt est lié à la survenue d'un effet indésirable ou à une grossesse, une déclaration de pharmacovigilance doit être réalisée selon les modalités décrites en annexe D.

Cette (ou ces) fiche(s) est adressée sans délai à ASTRAZENECA à l'adresse suivante :

<p>Service de Pharmacovigilance AstraZeneca Tél. : 33 (0)1 41 29 42 00 Fax : 33 (0)1 41 29 48 08 Courriel : reclamations.pharmacovigilance@AstraZeneca.com</p>
--

MODALITES DE RECUEIL ET EXPLOITATION DES DONNEES

Le médecin prescripteur complète les fiches d'initiation et de suivi (voir Annexe B) qui seront adressées électroniquement via un portail web dédié : www.xxxxxxxx.com.

En cas de difficultés ou d'impossibilité de connexion au portail, les fiches d'initiation, de suivi et de fin de traitement peuvent être complétées sous format papier (voir Annexe B) et adressées : par fax au +33XXXXXXXX - ou par courriel à l'adresse suivante: rtu.imfinzi@astrazeneca.com.

Les modalités de recueil et de traitement des données à caractère personnel dans le cadre de la présente RTU répondent aux conditions fixées par l'autorisation unique AU-041 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Les données collectées par les prescripteurs dans le cadre de la RTU sont recueillies et analysées par le laboratoire concerné et font l'objet de rapports périodiques transmis à l'ANSM (annuellement, ainsi qu'à la fin de la RTU).

Les résumés de ces rapports, validés par l'ANSM, sont diffusés sur son site Internet : www.ansm.sante.fr. Conformément aux dispositions du Règlement 2016/679/UE du 27 avril 2016 (dit RGPD) et de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 « Informatique et Libertés » modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018 tout patient peut exercer son droit d'accès, d'opposition et de rectification des 7 données qui le concernent auprès de son médecin prescripteur.

Si le patient exerce son droit d'opposition au traitement de ses données personnelles, la prescription ne s'inscrit pas dans le cadre de la RTU mais sous la responsabilité unique du médecin.

Note d'information destinée au patient

Dans le cas où le patient est dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci est donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

A remettre au patient avant toute prescription.

**NOTE D'INFORMATION DESTINEE AU PATIENT :
RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU) D'IMFINZI® (DURVALUMAB)**

Votre médecin vous a proposé un traitement par IMFINZI® dans le cadre d'une RTU.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser le traitement proposé par votre médecin.

Cette note a pour objectif de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- 1) une information générale sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) ;
- 2) une information relative au traitement de vos données à caractère personnel (information destinée au patient).
- 3) des informations sur IMFINZI®

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

1) Informations générales sur les RTU

La RTU est un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsqu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable.

Dans ce cadre, IMFINZI® est disponible pour les patients adultes afin traiter un type de cancer du poumon appelé cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Il est utilisé lorsque votre CBNPC :

- s'est propagé dans vos poumons et ne peut être enlevé chirurgicalement, et a répondu ou s'est stabilisé après un traitement initial par chimioradiothérapie.
- A une expression tumorale de PD-L1 < 1% ou le résultat de ce marqueur n'est pas disponible (test réalisé mais non exploitable : statut inconnu).

L'utilisation de ce médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le protocole de suivi validé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les données concernant les patients traités dans ce contexte sont collectées et font l'objet de rapports périodiques à l'ANSM, qui assure une surveillance nationale de l'utilisation d'IMFINZI® en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Créteil. Un résumé de ces rapports est périodiquement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

2) Données Personnelles

Dans le cadre de la présente RTU, votre médecin devra remplir des documents afin de recueillir des informations portant notamment sur vos données à caractère personnel et la sécurité d'emploi d'IMFINZI lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises au laboratoire AstraZeneca France qui sera le responsable du traitement des données recueillies.

Ce traitement de données personnelles a pour finalités : la collecte, l'enregistrement, l'analyse, le suivi, la documentation, la transmission et la conservation des données relatives à l'accès, à l'initiation, au suivi et à l'arrêt des prescriptions d'IMFINZI dans le cadre de la RTU.

La nature des données collectées : s'agissant de votre identification : un code alphabétique composé des trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom; information signalétique (sexe, poids et date de naissance) ; concernant votre santé : notamment l'historique de votre maladie, vos antécédents personnels, les pathologies ou événements associés, les traitements concomitants, les informations relatives à l'utilisation du médicament ainsi qu'à la conduite thérapeutique du médecin, les examens et leurs résultats, la tolérance du traitement initié, la nature et la fréquence des effets indésirables.

Vos données seront conservées et archivées pour une durée conforme à la réglementation en vigueur (pour la conservation en base active : 2 ans maximum ; pour l'archivage : 10 ans après l'autorisation de mise sur le marché du médicament). Pour en savoir plus sur la façon dont AstraZeneca conserve vos données personnelles, vous pouvez vous rendre sur le site : www.AstraZenecapersonaldataretention.com.

L'utilisation de vos données personnelles pour les finalités décrites ci-dessus est fondée sur votre consentement, les obligations légales qui encadrent les RTU et l'intérêt public.

Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom. Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation d'IMFINZI avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Créteil en charge du suivi de la RTU.

Vos données peuvent également être transférées à d'autres sociétés du groupe AstraZeneca (la liste complète est disponible sur le site www.AstraZeneca.com) ou partagées avec certains tiers (tels que : les prestataires informatiques dans le cadre du développement du système et du support technique ; les consultants pour vérifier notre conformité aux exigences externes et internes ; les organes statutaires, les organismes d'application de la loi), parmi lesquels certains sont basés dans des pays qui n'offrent pas les mêmes protections légales. Lorsque nous transférons vos informations personnelles dans un autre pays, notre façon de procéder soit fait l'objet d'un engagement ou d'une autorisation auprès des autorités chargées de la protection des données personnelles, soit est couverte par les règles de confidentialité propres à AstraZeneca (appelées Règles d'entreprise contraignantes) qui ont été approuvées par lesdites autorités. Pour consulter les Règles d'entreprise contraignantes, vous pouvez utiliser le lien http://www.AstraZenecabindingcorporaterules.com/content/dam/website-services/global/236-AstraZenecabindingcorporaterules-com/Assets/BCR_PDF_France.pdf.

La confidentialité de vos données personnelles sera toujours maintenue, quel que soit le pays où elles sont envoyées, même si ce pays n'a pas le même niveau de protection des informations personnelles qu'en France.

Il se peut que des chercheurs d'AstraZeneca, ou d'autres institutions souhaitent utiliser les informations issues de cette cohorte, notamment vos informations, pour d'autres recherches médicales, scientifiques ou en lien avec les soins de santé. Ces chercheurs souhaiteront combiner les résultats de cette étude avec celles des bases administratives du système national de santé qui comprend des données similaires à celles collectées dans l'étude mais avec un suivi des données de remboursement de vos médicaments et de vos séjours hospitaliers sur le long terme. Dans ce cas, un protocole de recherche sera déposé auprès des institutions réglementaires françaises concernées qui s'assurera de la conformité de l'utilisation secondaire des données à des fins de recherche. Si AstraZeneca leur communique vos informations, elle s'assurera qu'ils ne pourront pas savoir qui vous êtes et que lesdites recherches seront menées conformément à ce document. La confidentialité de vos données personnelles sera toujours maintenue.

Conformément à la législation relative à la protection des données personnelles, vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification, de portabilité, d'effacement de vos données personnelles ou une limitation du traitement. Vous pouvez exercer les droits énoncés ci-avant et vous opposer au traitement de vos données par l'intermédiaire soit de votre médecin, soit par un autre médecin de votre choix. Ce dernier pourra exercer ce droit en s'adressant à : <http://subjectrequest.AstraZeneca.com>.

Par ailleurs, AstraZeneca a désigné un délégué à la protection des données (" DPO ") que votre médecin pourra contacter par courrier électronique à privacy@AstraZeneca.com, en cas de questions.

Pour de plus amples informations sur l'utilisation et la conservation de vos données à caractère personnel, nous vous invitons à prendre connaissance de la version complète de notre notice d'information relative à la protection des données personnelles disponible sur le site Internet suivant : <https://www.globalprivacy.AstraZeneca.com/fr>.

3) Informations sur IMFINZI®

La notice destinée au patient est présente dans chaque boîte de médicament. Elle est également consultable au sein de la base de données publique des médicaments : <http://base-donneespublique.medicaments.gouv.fr/>

Il est indispensable que vous la lisiez attentivement. **En effet, cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.**

Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à son AMM, la sécurité et l'efficacité d'IMFINZI dans la situation en RTU, sont seulement présumées à ce jour.

IMFINZI® dispose d'une AMM chez l'adulte pour traiter le cancer bronchique non à petites cellules. Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à l'AMM, la sécurité et l'efficacité d'IMFINZI® dans l'indication de la RTU (traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC non opérable et ayant répondu ou s'étant stabilisé après un traitement initial par chimioradiothérapie en cas d'expression tumorale de PD-L1 < 1% ou dans le cas où ce statut est recherché mais le résultat de ce marqueur n'est pas exploitable (statut inconnu).) sont seulement présumées à ce jour.

Le but de cette RTU est de vous permettre de bénéficier de façon précoce de ce traitement en faisant l'objet d'un suivi particulier au cours duquel vos données personnelles concernant votre santé, le traitement et ses effets sur vous seront collectées. Toutes ces données seront analysées. Par conséquent, ce suivi devrait également permettre de s'assurer que les bénéfices de ce traitement dans cette indication restent supérieurs aux risques potentiels..

4) **Modalités de signalement des effets indésirables par le patient/représentant légal**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice. Vous avez également la possibilité de signaler tout effet indésirable sur le site signalement-sante.gouv.fr ou sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr), rubrique « Déclarer un effet indésirable ». Le signalement devra clairement indiquer que la prescription a été faite dans le cadre de la RTU.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

ANNEXE B: Fiches de suivi médical

B1 : Fiche d'initiation de traitement

B2 : Fiche de suivi de traitement

B3 : Fiche d'arrêt de traitement

B1 : Fiche d'initiation de traitement

Rappel : il est recommandé de ne débiter le traitement que si le patient répond aux critères de prescription d'IMFINZI® à savoir :

- Absence de contre-indications au traitement (se référer au RCP de l'AMM),
- Respect des mises en garde spéciales et précautions d'emploi (se référer au RCP de l'AMM),
- Information du patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désigné) de la nonconformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament, et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- Remise au patient (ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désigné) la note d'information du patient (voir annexe A)
- Information du médecin traitant du patient si possible,
- Mention sur l'ordonnance : « Prescription sous RTU »
- Motivation de sa prescription dans le dossier médical du patient.

Veillez transmettre cette fiche à : Cellule RTU IMFINZI Tél : 01.41.29.43.65 Fax : 01.53.01.45.74 Courriel : rtu-imfinzi@astrazeneca.com	RTU IMFINZI	Initiales patient Nom : _ _ _ _ Prénom : _ _ _	_ _ _ Numéro RTU _ _ _ Numéro Centre Réservé à AstraZeneca
--	------------------------	--	---

B1.Fiche d'initiation de traitement – Page 1/4

Cette fiche peut être complétée directement sur la plateforme de la RTU : www.rtu-imfinzi.com

DATE DE LA VISITE : |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_|_|_|

PATIENT

Date De Naissance (DDN *) : |_|_M_|_|M_| |_|_A_|_|A_|_|A_|_|A_| *à reporter à chaque entête de fiche svp

Sexe : H F Poids : |_|_|_|_|_| kg

HISTOIRE DE LA MALADIE

Date du diagnostic du cancer bronchique non à petites cellules : |_|_|_|_|_| |_|_|_|_|_| |_|_|_|_|_|_|_|_|

Indice de performance ECOG au diagnostic : 0 1 2 3 4

Stade IASLC actuel : IIIa IIIb IIIc
 Initial Rechute

Sous type histologique : Adénocarcinome Carcinome à grandes cellules
 Carcinome adénoquameux Carcinome épidermoïde
 Autre, précisez :

Statut mutationnel :
 PD-L1 non recherché* <1% non contributif

* Chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé éligibles à un traitement par IMFINZI, l'expression tumorale de PD-L1 doit être confirmée par un test validé

BILAN BIOLOGIQUE

Type d'examen	Date	Résultats
ASAT <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	___/___/___	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal : précisez :
ALAT <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	___/___/___	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal : précisez :
Bilirubine totale <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	___/___/___	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal : précisez :
Amylase <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	___/___/___	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal : précisez :
Lipase <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	___/___/___	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal : précisez :
GGT <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	___/___/___	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal : précisez :
LDH <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	___/___/___	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal : précisez :
Clairance de la creatinine <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	___/___/___	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal : précisez :
Glycémie à jeûn <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	___/___/___	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal : précisez :
NFS <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	___/___/___	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal : précisez :
Ionogramme sanguin (Na,K,Ca) <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	___/___/___	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal : précisez :

BILAN THYROIDIEN

Type d'examen	Date	Résultats
TSH <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	___/___/___	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal : précisez :
T4 libre <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	___/___/___	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal : précisez :

Veillez transmettre cette fiche à : Cellule RTU IMFINZI Tél : 01.41.29.43.65 Fax : 01.53.01.45.74 Courriel : rtu-imfinzi@astrazeneca.com	RTU IMFINZI	Initiales patient Nom : _ _ _ Prénom : _ _	_ _ _ Numéro RTU _ _ _ Numéro Centre Réserve à AstraZeneca
B1.Fiche d'initiation de traitement – Page 2/4			

- **Grossesse** Non applicable (hommes / femmes n'étant pas en âge de procréer)

Date du test : ___/___/___ Résultat : Négatif Positif

Votre patient présente-il ou a-t-il présenté une pathologie d'origine auto-immune ou d'autres antécédents médicaux ?
 oui non

Si oui précisez :

TRAITEMENTS DU CBNPC DE STADE III
--

- **Chimiothérapie** type (plusieurs réponses possibles)

Merci de compléter le tableau suivant en précisant chaque début et fin de cycle de l'association:

Numéro de cycle	Nom du (des) traitement(s) / association	Posologie	Date de début	Date de fin	Raison d'arrêt du traitement
1er	Sel de platine <input type="checkbox"/> Cisplatine <input type="checkbox"/> Carboplatine	_ _ _ mg	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> Fin de cycle/traitement <input type="checkbox"/> Progression <input type="checkbox"/> Toxicité <input type="checkbox"/> Autre
	Associé à : <input type="checkbox"/> Vinorelbine <input type="checkbox"/> Paclitaxel <input type="checkbox"/> Etoposide <input type="checkbox"/> Pemetrexed	_ _ _ mg			
	<input type="checkbox"/> Autres, précisez :				
2eme	Sel de platine <input type="checkbox"/> Cisplatine <input type="checkbox"/> Carboplatine	_ _ _ mg	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> Fin de cycle/traitement <input type="checkbox"/> Progression <input type="checkbox"/> Toxicité <input type="checkbox"/> Autre
	Associé à : <input type="checkbox"/> Vinorelbine <input type="checkbox"/> Paclitaxel <input type="checkbox"/> Etoposide <input type="checkbox"/> Pemetrexed	_ _ _ mg			
	<input type="checkbox"/> Autres, précisez :				
3eme	Sel de platine <input type="checkbox"/> Cisplatine <input type="checkbox"/> Carboplatine	_ _ _ mg	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> Fin de cycle/traitement <input type="checkbox"/> Progression <input type="checkbox"/> Toxicité <input type="checkbox"/> Autre
	Associé à : <input type="checkbox"/> Vinorelbine <input type="checkbox"/> Paclitaxel <input type="checkbox"/> Etoposide <input type="checkbox"/> Pemetrexed	_ _ _ mg			
	<input type="checkbox"/> Autres, précisez :				
4eme	Sel de platine <input type="checkbox"/> Cisplatine <input type="checkbox"/> Carboplatine	_ _ _ mg	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> Fin de cycle/traitement <input type="checkbox"/> Progression <input type="checkbox"/> Toxicité <input type="checkbox"/> Autre
	Associé à : <input type="checkbox"/> Vinorelbine <input type="checkbox"/> Paclitaxel <input type="checkbox"/> Etoposide <input type="checkbox"/> Pemetrexed	_ _ _ mg			
	<input type="checkbox"/> Autres, précisez :				

Veillez transmettre cette fiche à : Cellule RTU IMFINZI Tél : 01.41.29.43.65 Fax : 01.53.01.45.74 Courriel : rtu-imfinzi@astrazeneca.com	RTU IMFINZI	Initiales patient Nom : _ _ _ Prénom : _ _	_ _ _ Numéro RTU _ _ _ Numéro Centre Réservé à AstraZeneca
B1.Fiche d'initiation de traitement – Page 3/4			

Radiothérapie :

Type de radiothérapie :

RTC3D
 IMRT / VMAT
 Protonthérapie
 4DCT
 MR Linac

Merci de compléter le tableau suivant :

Date de début	Date de fin	Dose totale (Gray)	Raison d'arrêt
___/___/___	___/___/___		<input type="checkbox"/> Fin de traitement <input type="checkbox"/> Toxicité

Meilleure Réponse RECIST à l'issue de la chimio-radiothérapie concomitante:

Complète
 Partielle
 Stable
 Progression
 Non évaluable

Toxicités non résolues* à la fin de la chimio-radiothérapie concomitante:

Type	Grade CTCAE	Date de début	Date de fin
	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3-4	___/___/___	___/___/___ ou <input type="checkbox"/> en cours
	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3-4	___/___/___	___/___/___ ou <input type="checkbox"/> en cours
	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3-4	___/___/___	___/___/___ ou <input type="checkbox"/> en cours

TRAITEMENTS CONCOMITANTS

Votre patient prend-il des traitements concomitants par corticoïdes* ou immunosuppresseurs* ? oui* non

**Si oui, veuillez compléter le tableau ci-dessous :*

Nom du médicament	Date de début	Date de fin	Dose jour	Voie	Indication
	___/___/___	___/___/___ ou <input type="checkbox"/> en cours			
	___/___/___	___/___/___ ou <input type="checkbox"/> en cours			
	___/___/___	___/___/___ ou <input type="checkbox"/> en cours			
	___/___/___	___/___/___ ou <input type="checkbox"/> en cours			
	___/___/___	___/___/___ ou <input type="checkbox"/> en cours			
	___/___/___	___/___/___ ou <input type="checkbox"/> en cours			

*** Pour rappel, ces traitements ne peuvent pas être donnés dans les 28 jours précédant la première perfusion de durvalumab sauf pour les corticoïdes inhalés ou nasaux si la dose est ≤ à 10 mg/j équivalent prednisone.**

Veillez transmettre cette fiche à : Cellule RTU IMFINZI Tél : 01.41.29.43.65 Fax : 01.53.01.45.74 Courriel : rtu-imfinzi@astrazeneca.com	RTU IMFINZI	Initiales patient	Numéro RTU Numéro Centre Réservé à AstraZeneca
		Nom : Prénom :	

B1.Fiche d'initiation de traitement – Page 4/4

TRAITEMENT ENVISAGE PAR IMFINZI

Pour rappel, la posologie d'IMFINZI recommandée dans l'AMM est de 10 mg/kg toutes les 2 semaines.

Dose prescrite	Date prévue de début de traitement
10 mg x kg	___/___/___

Le patient a-t-il initié le traitement par IMFINZI avant la mise en place de la RTU : oui non

Si oui date d'initiation du traitement : ___/___/___

Je soussigné, Dr..... m'engage à prescrire IMFINZI conformément au RCP et au PUT, et notamment à :

- remettre la note d'information au patient avant toute prescription ;
- mettre en place une méthode efficace de contraception pour toutes les patientes susceptibles de procréer ou pour tout patient dont la partenaire est susceptible de procréer, pendant toute la durée du traitement et durant les 4 mois suivant la dernière administration d'IMFINZI ;
- faire pratiquer pour toute patiente susceptible de procréer un test de grossesse dans les 7 jours précédant le début du traitement par IMFINZI, puis tous les mois au cours du traitement.

Nom du médecin prescripteur : <input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé Hôpital : Numéro FINESS : Spécialité : Tel / Fax : Courriel : Numéro RPPS : Date : Cachet et signature du Médecin :	Nom du Pharmacien : Hôpital : Tel / Fax : Courriel : Numéro RPPS : Date : Cachet et signature du Pharmacien :
N° d'RTU du patient : N° d'RTU de centre :	

Dans le cadre de la RTU IMFINZI, AstraZeneca, Société par Actions Simplifiée au capital de 61 148 640 euros, dont le siège social est situé Tour Carpe Diem, 31 Place des Corolles, 92400 Courbevoie, immatriculée au Registre de Commerce de Nanterre sous le numéro B 558 201 075, traite vos données, en sa qualité de responsable de traitement, en conformité avec la réglementation applicable à la protection des données personnelles incluant notamment le Règlement général sur la protection des données personnelles du 27 avril 2016 et la loi Informatique et Libertés modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018. Dans ce cadre AstraZeneca a désigné un délégué à la protection des données (« DPO ») que vous pouvez contacter par courrier électronique à privacy@astrazeneca.com, en cas de questions. Vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification, de suppression de vos données, ainsi que d'un droit à la limitation du traitement ou d'un droit d'opposition. Pour exercer ces droits vous pouvez écrire à l'adresse privacy.officer@pfizer.com ou par courrier, au siège social de Pfizer, à l'attention de la cellule RTU IMFINZI. Pour en savoir plus sur la manière dont nous traitons vos données, nous vous invitons à prendre connaissance de la version complète de notre notice d'information relative à la protection des données personnelles disponible sur le site Internet suivant : <https://www.globalprivacy.astrazeneca.com/fr>.

B2 : Fiche de suivi de traitement

Veillez transmettre cette fiche à : Cellule RTU IMFINZI Tél : 01.41.29.43.65 Fax : 01.53.01.45.74 Email : rtu-imfinzi@astrazeneca.com	RTU IMFINZI	Initiales patient Nom : _ _ _ Prénom : _ _	_ _ _ Numéro RTU _ _ _ Numéro Centre Réservé à AstraZeneca
B2 : Fiche de suivi de traitement – Page 1/2			

Cette fiche peut être complétée directement sur la plateforme de la RTU : www.rtu-imfinzi.com

DATE DE LA VISITE : |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_|

PATIENT

Poids : |_|_|_|_| kg
Si perte ou prise de poids, celle-ci est-elle reliée au traitement par IMFINZI : Oui Non

Indice de performance ECOG : 0 1 2 3 4
Si altération, celle-ci est-elle reliée au traitement par IMFINZI : Oui Non

• **Test de grossesse** Non applicable (hommes / femmes n'étant pas en âge de procréer)

Date du test : ___/___/___ Résultat : Négatif Positif*
* En cas de résultat positif, merci de déclarer selon les modalités décrites en annexe D

TRAITEMENT REÇU

	Date d'initiation de traitement	Date de la dernière injection
Nombre de perfusion :	___/___/___	___/___/___

Le patient a-t-il présenté un ou des effet(s) indésirable(s) depuis la dernière visite : Oui Non
Si oui, précisez la nature et si lien de causalité avec IMFINZI :

1..... **susceptible d'être relié à IMFINZI** Oui Non Grade :

2..... **susceptible d'être relié à IMFINZI** Oui Non Grade :

**Merci de déclarer l'effet indésirable selon les modalités décrites en annexe C*

Le traitement par IMFINZI a-t-il été interrompu ? oui* non

**Si oui, merci de compléter le tableau suivant :*

	Date d'interruption	Date de reprise	Raison*
Interruption n°1	___/___/___	___/___/___	
Interruption n°2	___/___/___	___/___/___	
Interruption n° 3	___/___/___	___/___/___	

**En cas d'interruption suite à un effet indésirable, merci de déclarer l'effet indésirable selon les modalités décrites en annexe C*

Le traitement par IMFINZI a-t-il été définitivement arrêté ? oui* non

**Si oui, merci de compléter une fiche d'arrêt de traitement (Cf Annexe B3)*

Veillez transmettre cette fiche à : Cellule RTU IMFINZI Tél : 01.41.29.43.65 Fax : 01.53.01.45.74 Email : rtu-imfinzi@astrazeneca.com	RTU IMFINZI	Initiales patient Nom : _ _ _ Prénom : _ _ 	_ _ _ Numéro RTU _ _ _ Numéro Centre Réservé à AstraZeneca
--	------------------------------	---	--

B2 : Fiche de suivi de traitement – Page 2/2

SITUATION CLINIQUE

- bilan(s) sanguin(s) et analyses biochimiques réalisé(s) avant chaque perfusion,

Perfusion n°		Date de la biologie :/...../.....	
Type d'examen	Date	Résultats	Si anormal susceptible d'être relié à IMFINZI ?
Bilan hépatique <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	___/___/___	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal* : précisez :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Bilan pancréatique <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	___/___/___	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal* : précisez :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Clairance de la créatinine <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	___/___/___	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal* : précisez :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Glycémie à jeun <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	___/___/___	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal* : précisez :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Ionogramme sanguin <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	___/___/___	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal* : précisez :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
TSH <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	___/___/___	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal* : précisez :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
T4 libre <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	___/___/___	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal* : précisez :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

*si anormal, merci de déclarer l'effet indésirable selon les modalités décrites en annexe D

Nom du médecin prescripteur : <input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé Hôpital : Numéro FINESS : Spécialité : Tel : Fax : Courriel : Numéro RPPS : Date : Cachet et signature du Médecin :	Nom du Pharmacien : Hôpital : Tel : Fax : Courriel : Numéro RPPS : Date : Cachet et signature du Pharmacien :
--	---

B3 : Fiche d'arrêt de traitement

<p>Veillez transmettre cette fiche à : Service de Pharmacovigilance AstraZeneca Tél. : 33 (0)1 41 29 42 00 Fax : 33 (0)1 41 29 48 08 Courriel : reclamations.pharmacovigilance@AstraZeneca.com</p>	<p style="text-align: center;">RTU IMFINZI</p>	<p>Initiales patient Nom : _ _ _ _ Prénom : _ _ _ DDN : _ _ _ _ _ _ _ _ _ Mois Année</p>	<p> _ _ _ Numéro RTU _ _ _ Numéro Centre Réservé à AstraZeneca</p>
---	---	---	--

D4.Fiche d'arrêt du traitement – Page 1/1

Cette fiche peut être complétée directement sur la plateforme de la RTU : www.rtu-imfinzi.com

DATE DE LA VISITE : |_|_|_|_|/|_|_|_|_|/|_|_|_|_|_|_|_|_|

PATIENT

Poids : |_|_|_|_|_| kg
Si perte ou prise de poids, celle-ci est-elle reliée au traitement par IMFINZI : Oui Non

Indice de performance ECOG : 0 1 2 3 4
Si altération, celle-ci est-elle reliée au traitement par IMFINZI : Oui Non

ARRET DU TRAITEMENT

Date de la dernière perfusion : |_|_|/|_|_|/|_|_|_| Nombre total de perfusions reçues : |_|_|_|_|

Motif de l'arrêt :

- Fin du traitement (12 mois de traitement sans progression) Date : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|
- Progression de la maladie Date : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|
Site de progression :
- Décès Date : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|
Cause
- Susceptible d'être relié à IMFINZI Oui * Non
- Effet indésirable *
- Susceptible d'être reliée à IMFINZI Oui Non
- Grossesse*
- Perdu(e) de vue Date des dernières nouvelles : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|
- Décision du médecin Date : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|
- Souhait du patient / de la famille Date : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|
- Autre, précisez : _____ Date : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|
- Dernière évaluation tumorale réalisée le : date |_|_|/|_|_|/|_|_|_|

Résultats selon les critères RECIST :
 Réponse complète Réponse partielle Progression Stabilisation Non évaluable

Si progression (radiologique et/ou clinique), considérez-vous qu'elle soit susceptible d'être reliée à IMFINZI :
 Oui Non

** Merci de déclarer l'effet indésirable et/ou la grossesse selon les modalités décrites en annexe D*

<p>Nom du médecin prescripteur : <input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé Hôpital : Numéro FINISS : Spécialité : Tel : Fax : Courriel : Numéro RPPS : Date : Cachet et signature du Médecin :</p>	<p>Nom du Pharmacien : Hôpital : Tel : Fax : Courriel : Numéro RPPS : Date : Cachet et signature du Pharmacien :</p>
---	---

Annexe C : Argumentaire pour l'utilisation d'IMFINZI dans la prise en charge du Cancer Bronchique Non à Petites Cellules de stade III non opérable et n'ayant pas progressé après une chimioradiothérapie.

Le CBNPC localement avancé (stade III) représente environ 25% des CBNPC et constitue une entité hétérogène dont l'objectif thérapeutique curatif repose sur le contrôle tumoral local et la diminution du risque de rechute métastatique afin d'améliorer la survie. Ainsi, le traitement à visée curative repose depuis 15 ans sur une prise en charge multimodale intégrant la radiothérapie et la chimiothérapie et dans des cas très spécifiques la chirurgie.

La chimioradiothérapie concomitante est ainsi devenue depuis 15 ans le traitement de référence des CBNPC localement avancés. **A l'issue d'un traitement par chimioradiothérapie, la maladie est contrôlée dans 90% des cas ; toutefois le risque de rechute locale ou à distance est d'environ 60% dans les 12 mois suivants, avec une médiane de survie globale (SG) de 28 mois et une médiane de survie sans progression (SSP) d'environ 8-10 mois, à compter de l'initiation de la chimioradiothérapie. Ainsi, le taux de survie à 5 ans des patients reste faible (15 à 20%).**

IMFINZI est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1 κ) entièrement humain, qui bloque de manière sélective les interactions entre PD-L1 et PD-1, et entre PD-L1 et CD80 (B7.1), aboutissant à la destruction cellulaire tumorale via l'activation des lymphocytes T.

PACIFIC, étude de phase III, randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée *versus* placebo, a évalué l'efficacité et la tolérance du *durvalumab* chez 713 patients atteints de CBNPC localement avancé (stade III) et non opérable, dont la maladie n'a pas progressé après un traitement par chimioradiothérapie concomitante à base de platine.

IMFINZI a démontré dans cette étude de phase III, avec une méthodologie robuste, un bénéfice thérapeutique chez ces patients traités. La SSP, co-critère principal, ainsi que les critères secondaires, ont été évalués par un comité d'évaluation radiologique indépendant (BICR) et ceci en addition à un design randomisé, en double aveugle.

Il s'agit de la première et seule thérapie ayant démontré une efficacité chez ces patients avec :

- **Une réduction statistiquement significative et cliniquement pertinente du risque de décès de 32% (HR=0,68 ; IC à 99,73% [0,469 ; 0,997] ; p=0,00251).** La médiane de survie globale **n'était pas atteinte** dans le groupe *durvalumab* (NA, non atteinte) (IC à 95% de [34,7 ; NA]) *versus* 28,7 mois (IC à 95% de [22,9 ; NA]) dans le groupe placebo.
- **Une réduction statistiquement significative et cliniquement pertinente du risque de progression ou de décès de 48% (HR=0,52 ; IC à 98,9% [0,39 ; 0,70] ; p<0,0001).** La médiane de survie sans progression était de **16,8 mois** dans le bras *durvalumab* *versus* 5,6 mois dans le bras placebo, soit **une amélioration de +11,2 mois** en faveur de *durvalumab*.
- Ces bénéfices en termes de survie globale et de survie sans progression étaient retrouvés de manière homogène dans tous les sous-groupes pré-spécifiés.

Lors de la conception de l'étude PACIFIC, le CBNPC a été considéré comme une maladie non immunogène (Brahmer 2013). Cependant, de nouvelles preuves ont démontré que l'absence d'une réponse immunitaire efficace est, en fait, souvent le résultat de mécanismes d'échappement immunitaire. Ces mécanismes, s'ils sont compris, peuvent être surmontés thérapeutiquement avec une efficacité clinique significative (Carbone et al 2016). Les progrès les plus importants en matière d'immunothérapie dans le CBNPC ont été réalisés dans le contexte métastatique en ciblant le point de contrôle immunitaire PD-1 / PD-L1 (Shu et Rizvi 2016). Les inhibiteurs du point de contrôle PD-1 / PD-L1 déplacent l'équilibre de l'activité immunitaire d'un état immunosuppresseur induit par une tumeur vers une réponse immunitaire antitumorale active.

A la demande des Autorités européennes dans le cadre de l'évaluation de l'Autorisation de Mise sur le Marché, une analyse post-hoc a été réalisée chez les patients PD-L1 \geq 1% et a confirmé qu'IMFINZI apportait un bénéfice. En effet, les gains en SG et SSP observés étaient cohérents avec ceux démontrés dans la population de l'étude

L'amélioration significative de la survie sans progression et la survie globale associée à un maintien de la qualité de vie démontre le bénéfice cliniquement significatif du traitement par *durvalumab* dans cette population et sont des éléments positifs dans l'évaluation de la balance bénéfice-risque.

En effet, le profil de tolérance de *durvalumab* a été celui attendu pour un inhibiteur de point de contrôle immunitaire.

Le profil de tolérance observé était similaire quel que soit le statut de l'expression de PD-L1.

L'intérêt thérapeutique d'IMFINZI a également été pris en compte dans les recommandations de l'édition 2018 des référentiels Auvergne-Rhône-Alpes en Oncologie Thoracique qui précise que « *l'amplitude du bénéfice est telle que cette stratégie pourra constituer nouveau standard dès que ce traitement sera mis à disposition* ».

Le 21 septembre 2018, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a octroyé l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'IMFINZI en monothérapie chez les patients atteints d'un CBNPC, localement avancé, non opérable, n'ayant pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine et restreinte par principe de précaution, aux patients dont les tumeurs expriment PD-L1 \geq 1%.

Les données de survie globale et de survie sans progression ont été mises à jour et présentée à l'ASCO 2019. Ces données confirment l'apport d'IMFINZI dans cette pathologie.

Au 31 janvier 2019, 48,2 % des patients étaient décédés (44,1 % et 56,5 % dans les groupes *durvalumab* et groupe placebo, respectivement). La durée médiane du suivi était de 33,3 mois. La survie globale mise à jour est restée conforme à celle précédemment rapportée (HR stratifié 0,69, IC à 95 %, 0,55 à 0,86). La médiane de survie globale n'était pas atteinte avec le durvalumab contre 29,1 mois avec le placebo.

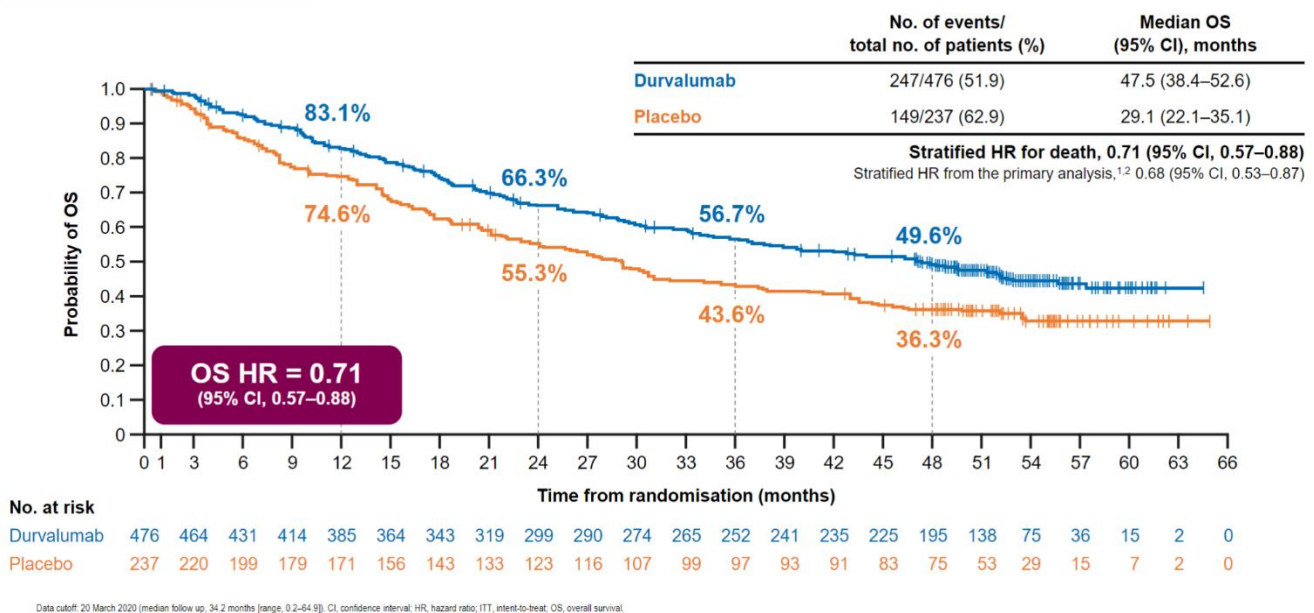
Les taux de survie à 12, 24 et 36 mois avec durvalumab et placebo étaient de 83,1 % contre 74,6 %, 66,3 % contre 55,3 % et 57,0 % contre 43,5 %, respectivement.

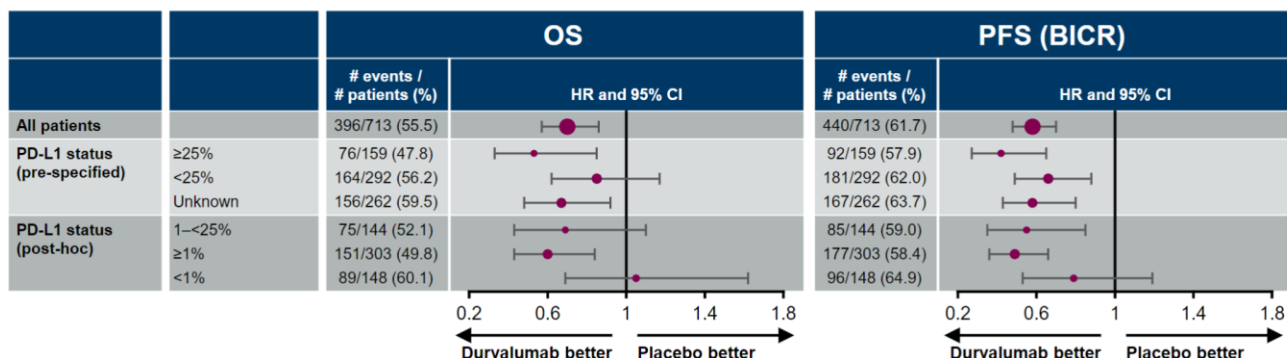
Tous les résultats secondaires examinés ont montré des améliorations conformes aux résultats des précédentes analyses.

Les données de survie globale et de survie sans progression ont été actualisées au congrès de l'ESMO 2020, par une analyse exploratoire planifiée à la date de point du 20 mars 2020, environ 4 ans après que le dernier patient ait été randomisé, correspondant à un suivi médian des patients de 34,2 mois (intervalle : 0,2-64,9) et une maturité globale de l'étude de 55,5%. Ces données incluent les premières estimations de la médiane de survie globale pour le bras durvalumab :

- **La médiane de survie globale était de 47,5 mois (IC95% : 38,4 – 52,6) dans le groupe durvalumab et de 29,1 mois (IC95% : 22,1 - 35,1) dans le groupe placebo [HR : 0,71 (IC 95 % : 0,57 – 0,88)],** soit un taux de survie globale à 4 ans de 49,6% dans le groupe durvalumab et 36,3% dans le groupe placebo.
- **La réduction du risque de progression est maintenue et cohérente avec l'analyse principale.** La médiane de survie sans progression était de **17,2 mois** dans le bras *durvalumab* versus 5,6 mois dans le bras placebo – **HR stratifié = 0,55 (IC 95% : 0,44–0,67)** et un taux de survie sans progression de 35,3% vs 19,5 % à 4 ans dans les bras durvalumab vs placebo respectivement.

Faire-Finn C et al. 4 years OS and PFS update from the Phase 3 PACIFIC trial (presentation). Presented at: European Society for Medical Oncology Virtual Scientific Meeting, Sep 18–21, 2020. LBA49





Données de vie réelle :

Dans le cadre de l'ATUc, après réalisation d'un recueil de données à postériori chez les 576 patients traités, le statut d'expression de PD-L1 de la tumeur était rapporté comme négatif chez 145 patients (32,6% du total des patients avec le statut renseigné) ; positif chez 214 patients (48,1% du total des patients avec le statut renseigné) et inconnu chez 86 patients (19,3% du total des patients avec le statut renseigné). Le statut n'a pas été renseigné chez 131 patients (22,7% des patients traités).

Chez les 454 patients exposés au durvalumab dans le cadre de l'ATUc, 402 patients ont arrêté définitivement le traitement dont 78 patients à la suite de la survenue d'événements indésirables et 114 patients à la suite de la survenue d'une progression de la maladie. Le motif d'arrêt n'était pas renseigné pour 3 patients. Un total de 52 patients exposés étaient encore sous traitement lors des dernières nouvelles obtenues respectivement pour chaque patient.

L'ensemble des motifs d'arrêt définitif du traitement, répartis selon le statut PD-L1, est détaillé dans le tableau ci-dessous.

Raison d'arrêt du traitement (Patients ayant arrêté le traitement, N=402)

	Statut PD-L1				Total N=402
	Négatif N=123	Positif N=189	Inconnu N=76	Non renseigné N=14	
Raison d'arrêt renseignée	121	188	76	14	399
<i>Données manquantes</i>	2	1	0	0	3
Fin du traitement	47 (38.8%)	77 (41.0%)	44 (57.9%)	0	168 (42.1%)
Progression de la maladie	42 (34.7%)	53 (28.2%)	14 (18.4%)	5 (35.7%)	114 (28.6%)
Événement indésirable	22 (18.2%)	35 (18.6%)	14 (18.4%)	7 (50.0%)	78 (19.5%)
Autre	7 (5.8%)	11 (5.9%)	3 (3.9%)	1 (7.1%)	22 (5.5%)
Décès	2 (1.7%)	6 (3.2%)	0	1 (7.1%)	9 (2.3%)
Fin de traitement + Progression de la maladie	0	2 (1.1%)	0	0	2 (0.5%)
Souhait du patient / de la famille	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	2 (0.5%)
Perdu de vue	0	2 (1.1%)	0	0	2 (0.5%)
Fin de traitement + Événement indésirable	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.3%)
Souhait du médecin	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.3%)

A la date du 15 juin 2020, 174 patients traités dans le cadre de l'ATU (nominative ou de cohorte) en France ont présenté un total de 289 effets indésirables, dont 175 graves. La nature et la gravité des effets indésirables selon le statut PD-L1 est similaire. Aucune alerte particulière n'a été soulevée chez les patients traités dans le cadre de l'ATU quel que soit le statut PD-L1 de la tumeur.

Les résultats de la dernière évaluation tumorale, correspondant à la dernière information à ce sujet reçue par le laboratoire AstraZeneca, dans certains cas à distance de l'information sur l'arrêt du traitement, a été rapportée

pour 384 patients : Réponse complète (n= 54, 14,1%), Réponse partielle (n= 73, 19,0%), Stabilisation de la maladie (n= 106, 27,6%), Progression de la maladie (n= 136, 35,4%) et non évaluable pour 15 patients (3,9%). En fonction du statut PD-L1, il est retrouvé une réponse objective (réponse radiologique complète, partielle ou stabilisation) chez 74 patients sur 120 rapportés (61,7%) avec un statut PD-L1 négatif, 115 patients sur 182 (63,2%) avec un statut PD-L1 positif et 35 patients sur 70 (50,0%) avec un statut PD-L1 inconnu. Compte tenu de l'AMM actuelle d'IMFINZI, des résultats de l'étude pivot de phase III présentés ci-dessus, de la recommandation de la HAS dans son avis du 6 février 2019 et de l'expérience acquise en vie réelle lors de l'ATUc, l'ANSM estime que les données scientifiques disponibles à ce jour constituent un faisceau d'arguments permettant d'établir que le rapport bénéfice/risque du durvalumab est présumé favorable dans le traitement du CBNPC non opérable et ayant répondu ou s'étant stabilisé après un traitement initial par chimioradiothérapie en cas d'expression tumorale de PD-L1 < 1% ou dans le cas où ce statut est recherché mais le résultat de ce marqueur n'est pas exploitable (statut inconnu).

Annexe D : Modalité de déclaration d'effet indésirable

Rappel sur les modalités de recueil des effets indésirables et de déclaration d'exposition au cours de la grossesse

Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un événement indésirable susceptible d'être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé peuvent également déclarer tout événement indésirable suspecté d'être dû au médicament dont ils ont connaissance.

Le patient ou son représentant mandaté (personne de confiance qu'il a désignée, associations agréées sollicitées par le patient) peuvent déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation du médicament.

Que déclarer ?

Tous les événements indésirables, y compris en cas de manque d'efficacité, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur d'administration, d'erreur médicamenteuse, d'exposition pendant la grossesse ou l'allaitement, et d'exposition professionnelle et de décès.

Il est en outre vivement recommandé de déclarer au CRPV toute exposition au cours de la grossesse même sans effet indésirable.

Quand déclarer ?

Tous les événements indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient ou son représentant légal en a connaissance

Comment déclarer ?

Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait directement sur le site www.signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de déclaration d'effet indésirable disponible sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le cadre de la RTU.

Pour les patients :

La déclaration se fait directement sur le site www.signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de signalement patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable) La prescription d'IMFINZI® dans le cadre de la RTU doit être précisée.

A qui déclarer ?

Tout effet indésirable est rapporté au Centre Régional de Pharmacovigilance dont dépend géographiquement le prescripteur ou le patient en utilisant le formulaire d'effet indésirable correspondant.

Les coordonnées des centres régionaux de Pharmacovigilance sont accessibles sur le site Internet de l'ANSM (rubrique Déclarer un effet indésirable). Si le signalement a été effectué via le portail internet signalement-sante.gouv.fr, il sera automatiquement pris en compte et ne nécessitera pas d'envoi au CRPV.

En cas d'exposition au cours de la grossesse même sans effet indésirable, contacter le CRPV dont vous dépendez géographiquement pour la déclaration.

Annexe E : Dispositions législatives et réglementaires relatives à la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

Généralités

L'article L.5121-12-1 du code de la santé publique permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer une RTU autorisant la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, dans une indication ou des conditions d'utilisation non conformes à son AMM.

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à 3 ans, renouvelable.

La RTU permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable. Précisément, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription dans le cadre d'une RTU en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, sous réserve que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. Le prescripteur peut en effet recourir au médicament dans le cadre de la RTU pour répondre aux besoins spéciaux de son patient, appréciés à l'issue d'un examen effectif de ce dernier, et en se fondant sur les considérations thérapeutiques qui lui sont propres.

Elle s'accompagne obligatoirement d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée.

La RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

Engagement des médecins

Les médecins qui décident de prescrire IMFINZI dans le cadre de la RTU s'engagent à respecter le protocole de suivi associé à cette RTU et notamment :

- 1 à informer le patient / représentant légal de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, de l'absence d'alternative appropriée, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le traitement et s'assure de la bonne compréhension de ces informations
- 2 à remettre au patient / représentant légal la note d'information (cf. Annexe A),
- 3 à informer le patient / représentant légal des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie et à mentionner sur l'ordonnance « prescription sous RTU »,
- 4 à collecter et transmettre les données nécessaires au suivi de leurs patients conformément au protocole de suivi.

Protocole de suivi

Le présent protocole de suivi concerne IMFINZI.

Il définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités (Cf. Annexe B)

Il décrit également les modalités de recueil des données issues de ce suivi et les conditions réelles d'utilisation du médicament (Cf. Annexe B).

Le protocole de suivi comporte les documents suivants :

- 1 Une information à destination des prescripteurs sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU. Les prescripteurs sont par ailleurs invités à consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) annexé à l'AMM, consultable sur le site internet suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.
- 2 Une information sur les modalités pratiques de suivi des patients dans le cadre de la RTU (Cf. Annexe A).
- 3 Une fiche d'initiation du traitement, de suivi du traitement et d'arrêt de traitement dans le cadre de la RTU (Cf. Annexes B).
- 4 Un argumentaire sur les données relatives à l'efficacité et à la sécurité de IMFINZI dans le cadre de la RTU (cf. Annexe C)
5. Une note d'information à destination des patients sur les modalités d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU (cf. Annexe A). Le patient peut également consulter la notice annexée à l'AMM, présente dans les boîtes et également consultable sur le site internet suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.
6. Un rappel des modalités de déclaration des événements indésirables, (cf. Annexe D).
7. Une information sur les dispositions législatives et réglementaires relatives à la RTU

Le protocole de suivi et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (<http://www.ansm.sante.fr> – rubrique activités, RTU). Il est également mis à la disposition des professionnels de santé concernés par le laboratoire.

Exploitation des données :

L'ensemble des données collectées par les prescripteurs dans le cadre de la RTU seront recueillies et analysées par le laboratoire et des rapports de synthèse sont transmis annuellement à l'ANSM, qui assure une surveillance nationale de l'utilisation d'INFIMZI en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Créteil. Les données seront collectées et envoyées jusqu'à la fin de traitement du dernier patient inclus dans le cadre de la RTU.

Les données collectées par le laboratoire concernent notamment : - les caractéristiques des patients traités ; - les modalités effectives d'utilisation du médicament ; - ainsi que toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament dans l'indication de la RTU en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Un résumé de ces rapports est diffusé par l'ANSM sur son site Internet : www.ansm.sante.fr.