

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

Pr**LIBTAYO**^{MC}

Cémiplimab

Solution concentrée pour perfusion (50 mg/mL)

Antinéoplasique, anticorps monoclonal

LIBTAYO^{MC}, indiqué pour :

- le traitement des adultes atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé qui ne sont pas admissibles à une intervention chirurgicale ou à une radiothérapie curatives,

a fait l'objet d'une autorisation de commercialisation avec conditions, dans l'attente de résultats d'études permettant de confirmer ses bienfaits cliniques. Le patient doit être averti de la nature conditionnelle de cette autorisation. Pour obtenir de plus amples renseignements sur LIBTAYO, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les Avis de conformité avec conditions – Médicaments.

sanofi-aventis Canada Inc.
2905, Place Louis-R.-Renaud
Laval (Québec) H7V 0A3

Date d'approbation initiale :
10 avril 2019

Distribué par Sanofi Genzyme,
une division de sanofi-aventis Canada Inc.
800-2700 Matheson Blvd East
Mississauga (Ontario) L4W 4V9

Numéro de contrôle de la présentation : 218718

LIBTAYO est une marque de commerce de Sanofi Biotechnology, France, utilisée sous licence.

Ce produit a été approuvé en vertu de la politique sur les Avis de conformité avec conditions (AC-C) pour une ou toutes ses indications d'emploi.

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

Un AC-C est une autorisation de commercialisation accordée à un produit compte tenu de données cliniques **prometteuses**, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits approuvés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, sévèrement débilitante ou susceptible de mettre en danger le pronostic vital. Ils se sont révélés offrir des bienfaits prometteurs, sont de grande qualité et ont un profil d'innocuité acceptable, compte tenu de l'évaluation des risques et des bienfaits. En outre, ils répondent à un important besoin médical non comblé au Canada ou offrent un rapport risques-bienfaits sensiblement plus avantageux que les médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bienfaits escomptés, dans les délais convenus.

En quoi la présente monographie diffère-t-elle des autres?

La nature de l'autorisation de mise en marché de ce produit est clairement énoncée dans un texte encadré qui figure au début de chacune des parties principales de cette monographie. Le symbole AC-C apparaît dans la marge de gauche des sections pour lesquelles il est particulièrement important de savoir que le médicament a été autorisé en vertu d'un avis de conformité conditionnel. Il s'agit notamment des sections suivantes :

- Indications
- Mode d'action et pharmacologie clinique
- Mises en garde et précautions
- Effets indésirables
- Posologie et mode d'administration
- Essais cliniques

Déclaration des effets indésirables et nouvelle version de la monographie de produit

Les professionnels de la santé sont invités à signaler tous les effets indésirables associés à l'usage normal de ce produit et de tout autre médicament au Programme Canada Vigilance de Santé Canada, au 1-866-234-2345. Une nouvelle version de la monographie sera émise si de nouvelles préoccupations importantes sur le plan de l'innocuité et jusque-là inconnues sont soulevées, ou lorsque le promoteur aura présenté les preuves supplémentaires requises pour confirmer les bienfaits cliniques du produit. Dans ce dernier cas, conformément à la politique sur les AC-C, les conditions associées à l'autorisation de mise sur le marché seront levées.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	3
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS	5
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS.....	5
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
3.1 Considérations posologiques.....	5
3.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	6
3.3 Populations particulières.....	11
3.4 Préparation et administration.....	12
3.5 Dose oubliée.....	13
4 SURDOSAGE	13
5 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
5.1 Description de la forme posologique	13
5.2 Conditionnement	14
6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	14
6.1 Généralités	14
6.2 Conduite de véhicules et utilisation de machines	14
6.3 Système immunitaire.....	14
6.4 Santé sexuelle	21
6.5 Populations particulières.....	21
6.5.1 Femmes enceintes	21
6.5.2 Femmes qui allaitent	22
6.5.3 Enfants (< 18 ans).....	22
6.5.4 Personnes âgées	22
7 EFFETS INDÉSIRABLES	22
7.1 Aperçu des effets indésirables du médicament	22
7.2 Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques.....	23
7.3 Immunogénicité	24
7.4 Effets indésirables peu courants observés lors des essais cliniques.....	24
7.5 Anomalies des paramètres hématologiques, biochimiques et d'autres données quantitatives.....	25
8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	25
9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	26
9.1 Mode d'action	26
9.2 Pharmacocinétique	26
9.3 Populations particulières et états pathologiques.....	28

10	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	28
11	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	29
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	30
12	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
13	ESSAIS CLINIQUES.....	31
	13.1 Conception et aspects démographiques des études.....	31
	13.2 Résultats des essais	33
14	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	34
	14.1 Toxicité de doses multiples	34
	14.2 Altération de la fertilité	34
	14.3 Carcinogénèse	34
	14.4 Génotoxicité	34
	14.5 Tératogénicité.....	34

LIBTAYO^{MC}, indiqué pour :

- le traitement des adultes atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé qui ne sont pas admissibles à une intervention chirurgicale ou à une radiothérapie curatives,

a fait l'objet d'une autorisation de commercialisation avec conditions, dans l'attente de résultats d'études permettant de confirmer ses bienfaits cliniques. Le patient doit être averti de la nature conditionnelle de cette autorisation. Pour obtenir de plus amples renseignements sur LIBTAYO, 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>

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

AC-C

LIBTAYO (cémipimab) est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé qui ne sont pas admissibles à une intervention chirurgicale ou à une radiothérapie curatives.

L'autorisation de commercialisation avec conditions est fondée sur le taux de réponse tumorale ainsi que sur la durabilité de la réponse. Aucune amélioration de la survie globale (SG) ou de la survie sans progression (SSP) n'a encore été établie dans le cadre de l'étude à un seul groupe sur laquelle cette autorisation repose (voir ESSAIS CLINIQUES).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : On n'a pas établi l'efficacité et l'innocuité de LIBTAYO chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 75 ans) : Dans l'ensemble, on n'a pas observé de différence entre les patients âgés (≥ 75 ans) et les plus jeunes (< 75 ans) quant à l'efficacité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées).

AC-C

2 CONTRE-INDICATIONS

LIBTAYO (cémipimab) est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

AC-C

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

Le traitement par LIBTAYO doit être instauré et supervisé par un médecin ayant de l'expérience dans l'utilisation des anticancéreux.

3.2 Posologie recommandée et modification posologique

La dose recommandée de LIBTAYO est de 350 mg toutes les 3 semaines, administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes jusqu'à l'évolution symptomatique de la maladie, à moins d'effets toxiques inacceptables.

Chez les patients de faible poids corporel, la dose recommandée peut, à la discrétion du médecin traitant, être remplacée par une dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines, administrée par perfusion intraveineuse sur une période de 30 minutes (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Le traitement peut se poursuivre lors des premiers stades de progression mesurable de la maladie, jusqu'à ce que celle-ci devienne symptomatique, à moins d'effets toxiques inacceptables.

La réduction de la dose n'est recommandée en aucun cas. On peut reporter une dose ou cesser le traitement pour des motifs d'innocuité et de tolérabilité, s'il y a lieu. Les modifications à apporter au traitement et autres interventions recommandées en cas d'effets indésirables sont présentées au Tableau 1.

Tableau 1 : Modifications à apporter au traitement en cas d'effets indésirables

Effet indésirable	Gravité ^a	Modification de la dose	Interventions supplémentaires
Pneumonite	Grade 2	Suspendre LIBTAYO	Corticothérapie : dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, à réduire graduellement
		Reprendre LIBTAYO si la pneumonite s'atténue et demeure entre les grades 0 et 1 après la réduction de la dose du corticostéroïde à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou l'équivalent	
	Grade 3 ou 4 ou grade 2 récurrente	Cesser définitivement LIBTAYO	Corticothérapie : dose initiale de 2 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, à réduire graduellement
Colite	Grade 2 ou 3	Suspendre LIBTAYO	Corticothérapie : dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, à réduire graduellement
		Reprendre LIBTAYO si la colite/diarrhée s'atténue et demeure entre les grades 0 et 1 après la réduction de la dose du corticostéroïde à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou l'équivalent	
	Grade 4 ou grade 3 récurrente	Cesser définitivement LIBTAYO	Corticothérapie : dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, à réduire graduellement
Hépatite	Grade 2 + AST ou ALT > 3 et ≤ 5 × LSN ou bilirubine totale > 1,5 et ≤ 3 × LSN	Suspendre LIBTAYO	Corticothérapie : dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, à réduire graduellement
		Reprendre LIBTAYO si l'hépatite s'atténue et demeure entre les grades 0 et 1 après la réduction de la dose du corticostéroïde à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou l'équivalent ou si les taux d'ALT et d'AST reviennent aux valeurs initiales après l'atteinte de la dose minimale du corticostéroïde	

Effet indésirable	Gravité ^a	Modification de la dose	Interventions supplémentaires
	Grade ≥ 3 + AST ou ALT $> 5 \times$ LSN ou bilirubine totale $> 3 \times$ LSN	Cesser définitivement LIBTAYO	Corticothérapie : dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, à réduire graduellement
Hypothyroïdie	Grade 3 ou 4	Suspendre LIBTAYO	Amorcer une hormonothérapie thyroïdienne de substitution au besoin
		Reprendre LIBTAYO lorsque l'hypothyroïdie se stabilise ou régresse à un grade de 0 ou de 1	
Hyperthyroïdie	Grade 3 ou 4	Suspendre LIBTAYO	Prise en charge symptomatique
		Reprendre LIBTAYO lorsque l'hyperthyroïdie se stabilise ou régresse à un grade de 0 ou 1	
Hypophysite	Grade 2 à 4	Suspendre LIBTAYO	Corticothérapie : dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent; réduction graduelle de la dose du corticostéroïde + hormonothérapie au besoin
		Reprendre LIBTAYO si l'hypophysite s'atténue et se stabilise ou demeure entre les grades 0 et 1 après la réduction de la dose du corticostéroïde à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou l'équivalent	
Insuffisance surrénale	Grade 2 à 4	Suspendre LIBTAYO	Corticothérapie : dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, à réduire graduellement
		Reprendre LIBTAYO si l'insuffisance surrénale s'atténue et se stabilise ou demeure entre les grades 0 et 1 après la réduction de la dose du corticostéroïde à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou l'équivalent	

Diabète de type 1	Grade 3 ou 4 (hyperglycémie)	Suspendre LIBTAYO	Traitement hypoglycémiant au besoin
		Reprendre LIBTAYO lorsque le diabète se stabilise ou régresse à un grade de 0 ou de 1	
Effet indésirable cutané	Grade 2 > 1 semaine, grade 3 ou suspicion de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou nécrolyse épidermique toxique (NET)	Suspendre LIBTAYO	Corticothérapie : dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, à réduire graduellement
		Reprendre LIBTAYO si la réaction cutanée s'atténue et demeure entre les grades 0 et 1 après la réduction de la dose du corticostéroïde à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou l'équivalent	
	Grade 4 ou cas confirmé de SSJ/NET	Cesser définitivement LIBTAYO	Corticothérapie : dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, à réduire graduellement
Effet indésirable d'origine immunitaire (cutané ou autre) chez des patients déjà traités par l'idélalisib	Grade 2	Suspendre LIBTAYO	Prise en charge symptomatique immédiate, incluant une corticothérapie : dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, à réduire graduellement
		Reprendre LIBTAYO si la réaction d'origine immunitaire s'atténue et demeure entre les grades 0 et 1 après la réduction de la dose du corticostéroïde à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou l'équivalent	
	Grade 3 ou 4 (excluant les endocrinopathies) ou grade 2 récurrente	Cesser définitivement LIBTAYO	Prise en charge symptomatique immédiate, incluant une corticothérapie : dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, à réduire graduellement

Néphrite	Grade 2	Suspendre LIBTAYO	Corticothérapie : dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, à réduire graduellement
		Reprendre LIBTAYO si la néphrite s'atténue et demeure entre les grades 0 et 1 après la réduction de la dose du corticostéroïde à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou l'équivalent	
Autre effet indésirable d'origine immunitaire (y compris, sans s'y limiter, méningite, encéphalomyélite paranéoplasique, arthrite, syndrome de Guillain-Barré, encéphalite, polyradiculoneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique, inflammation du système nerveux central, myocardite auto-immune et purpura thrombopénique immunologique, myalgie, syndrome de Sjögren, vascularite, myasthénie grave) ^b	Signes ou symptômes modérés ou graves d'un effet indésirable immunitaire autre que ceux décrits ci-dessus	Suspendre LIBTAYO	Prise en charge symptomatique
		Reprendre LIBTAYO si la réaction immunitaire s'atténue et demeure entre les grades 0 et 1 après la réduction de la dose du corticostéroïde à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou l'équivalent	
	<ul style="list-style-type: none"> • Effet indésirable à risque mortel (excluant les endocrinopathies) • Effet indésirable immunitaire grave (grade 3) récurrent • Effet indésirable immunitaire de grade 2 ou 3 persistant (≥ 12 semaines; excluant les endocrinopathies) • Incapacité de réduire la dose du corticostéroïde à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou l'équivalent en l'espace de 12 semaines 	Cesser définitivement LIBTAYO	Corticothérapie : dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, à réduire graduellement
Réaction liée à la perfusion	Grade 1 ou 2	Interrompre la perfusion ou ralentir le débit	Prise en charge symptomatique

	Grade 3 ou 4	Cesser définitivement LIBTAYO	
--	--------------	----------------------------------	--

ALT : alanine aminotransférase; AST : aspartate aminotransférase; LSN : limite supérieure de la normale

^a Grade établi selon la version 4.0 des CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) du National Cancer Institute

^b Observé avec LIBTAYO ou d'autres anticorps monoclonaux anti-PD-1/PD-L1

3.3 Populations particulières

Enfants

On n'a pas établi l'efficacité et l'innocuité de LIBTAYO chez les enfants.

Personnes âgées

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les patients âgés (≥ 75 ans; voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

Insuffisance rénale

Il n'y a pas eu d'études en bonne et due forme visant à évaluer l'effet de LIBTAYO chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (CLcr de 60 à 89 mL/min, n = 197 patients) ou modérée (CLcr de 30 à < 60 mL/min, n = 90 patients) (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population menée auprès de 4 patients présentant une insuffisance rénale grave ont révélé que l'exposition au cémiplimab était diminuée de 30 % chez ces patients. Les données sur l'innocuité et l'efficacité de LIBTAYO chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (CLcr < 30 mL/min) sont limitées et ne permettent pas de tirer de conclusions quant à ces patients.

Insuffisance hépatique

Il n'y a pas eu d'études en bonne et due forme visant à évaluer l'effet de LIBTAYO chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population menée auprès de 5 patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > 1,0 à 1,5 fois la limite supérieure de la normale [LSN] ou AST > LSN) n'ont révélé aucune différence quant à l'exposition à LIBTAYO observée chez les patients soumis au schéma posologique recommandé sans ajustement dans le cadre des essais cliniques.

LIBTAYO n'a pas été évalué en présence d'atteinte hépatique modérée (bilirubine totale > 1,5 à 3,0 fois la LSN, sans égard à l'AST) ou grave (bilirubine totale > 3 fois la LSN, sans égard à l'AST) (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

3.4 Préparation et administration

Préparation et reconstitution

- Inspecter le produit avant l'administration, pour vérifier qu'il ne contient pas de corps étrangers et n'a pas changé de couleur. LIBTAYO est une solution transparente ou légèrement opalescente, incolore ou jaune pâle, pouvant contenir des traces de particules translucides ou blanches.
- Jeter le flacon si la solution est trouble, a changé de couleur ou contient des particules autres que des traces de particules translucides ou blanches.
- Ne pas agiter le flacon.
- Extraire la quantité de solution nécessaire du flacon de LIBTAYO et la transférer dans un sac pour perfusion intraveineuse (i.v.) contenant une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 %. Mélanger la solution diluée en retournant doucement le sac. Ne pas agiter. La concentration finale de la solution diluée devrait se situer entre 1 et 20 mg/mL.
- LIBTAYO est réservé à un usage unique. Tout médicament inutilisé ou déchet médical doit être jeté conformément aux règlements locaux.
- Aucune étude de compatibilité n'a été réalisée. Ne pas mélanger LIBTAYO à d'autres produits médicinaux.

Conservation de la solution

- La solution doit être administrée immédiatement après sa dilution. Sinon, elle peut être conservée de façon temporaire, soit :
 - a) à la température ambiante (maximum de 25 °C) pendant tout au plus 8 heures après sa préparation. Cette période comprend la durée de conservation de la solution dans le sac pour perfusion i.v. ainsi que le temps d'administration.

ou

- b) au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) pendant tout au plus 24 heures après sa préparation. Le cas échéant, ramener la solution à la température ambiante avant de l'administrer.

- Ne pas congeler.
- Ne pas agiter.

Administration

- LIBTAYO doit être administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes au moyen d'une tubulure intraveineuse munie d'un filtre en ligne ou terminal stérile (pores de 0,2 à 5 microns).
- Ne pas administrer LIBTAYO avec d'autres médicaments dans la même tubulure de perfusion.

3.5 Dose oubliée

En cas d'omission d'une dose de LIBTAYO, celle-ci doit être administrée dès que possible, sans attendre la dose suivante. Les doses subséquentes doivent être administrées selon le calendrier prévu.

4 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage de LIBTAYO n'a été signalé.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

5 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 : Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse (i.v.)	Solution stérile pour perfusion / cémiplimab à 350 mg/7 mL (flacon uniservice de 10 mL) cémiplimab à 250 mg/5 mL (flacon uniservice de 10 mL)	L-histidine, monochlorhydrate de L-histidine monohydraté, saccharose, L-proline, polysorbate 80, eau pour préparations injectables

5.1 Description de la forme posologique

LIBTAYO est une solution stérile transparente ou légèrement opalescente, incolore ou jaune

pâle, pouvant contenir des traces de particules translucides ou blanches et dont le pH est de 6.0.

5.2 Conditionnement

LIBTAYO est offert en flacons de 10 mL en verre transparent de type 1 ayant une bague de 20 mm, munis d'un bouchon étanche en élastomère chlorobutyle gris et d'un capuchon amovible violet (flacon de 350 mg) ou vert pâle (flacon de 250 mg).

AC-C 6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

6.1 Généralités

LIBTAYO doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans le traitement du cancer.

Des cas de rejet de greffe d'organe solide ont été signalés chez des patients qui ont reçu d'autres inhibiteurs de la PD-1. Les patients ayant des antécédents de greffe d'organe solide ont été exclus des études cliniques sur LIBTAYO. Le traitement par LIBTAYO peut accroître le risque de rejet chez les personnes ayant reçu une greffe d'organe solide. Il convient de soupeser les bienfaits du traitement par LIBTAYO en regard du risque de rejet chez ces patients.

6.2 Conduite de véhicules et utilisation de machines

La prudence s'impose au volant et lors de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses.

6.3 Système immunitaire

Pneumonite d'origine immunitaire

On a signalé des cas de pneumonite d'origine immunitaire (c.-à-d. sans autre étiologie manifeste et exigeant une corticothérapie), dont certains ont été mortels, chez des patients traités par LIBTAYO (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Demeurer à l'affût de signes et de symptômes de pneumonite. Le cas échéant, confirmer le diagnostic à l'aide d'épreuves d'imagerie radiographique puis, au besoin, modifier le traitement en conséquence et instaurer une corticothérapie.

Amorcer la corticothérapie à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour (grade 2) ou de 2 à 4 mg/kg/jour (grade 2 récurrente ou grade ≥ 3) de prednisone ou l'équivalent, à réduire graduellement.

Suspendre LIBTAYO en cas de pneumonite modérée (grade 2). Reprendre LIBTAYO si la pneumonite s'atténue et demeure entre les grades 0 et 1 après la réduction de la dose du corticostéroïde à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou l'équivalent. Cesser définitivement LIBTAYO en cas de pneumonite modérée (grade 2) récurrente, grave (grade 3), ou menaçant le pronostic vital (grade 4; voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

On a dénombré 13 cas (2,4 %) de pneumonite immunitaire parmi les 534 patients traités par

LIBTAYO (y compris 1 cas [0,2 %] de grade 5 et 4 cas [0,7 %] de grade 3), dont 7 (1,3 %) ont commandé l'arrêt définitif du traitement. Le délai médian d'apparition de la pneumonite a été de 1,8 mois (de 7 jours à 7,4 mois) et la durée médiane de la pneumonite, de 25 jours (de 5 jours à 4,9 mois). Onze patients (2,1 %) ont reçu des corticostéroïdes à forte dose, sur une durée médiane de 7 jours (de 1 jour à 4,7 mois). Lors de la collecte des données, 9 des 13 cas (69,2 %) de pneumonite s'étaient résolus.

Colite d'origine immunitaire

On a signalé des cas de diarrhée ou de colite d'origine immunitaire (c.-à-d. sans autre étiologie manifeste et exigeant une corticothérapie) chez des patients traités par LIBTAYO (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Demeurer à l'affût de signes et de symptômes de diarrhée ou de colite. Le cas échéant, modifier le traitement en conséquence et administrer des antidiarrhéiques et des corticostéroïdes.

En cas de diarrhée ou de colite de grade ≥ 2 , amorcer la corticothérapie à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, à réduire graduellement.

Dans les cas modérés ou graves (grade 2 ou 3), suspendre LIBTAYO jusqu'à ce que la diarrhée/colite soit résolue. Reprendre LIBTAYO si la colite/diarrhée s'atténue et demeure entre les grades 0 et 1 après la réduction de la dose du corticostéroïde à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou l'équivalent. Cesser définitivement LIBTAYO en cas de diarrhée ou de colite grave (grade 3) récurrente ou menaçant le pronostic vital (grade 4; voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

On a dénombré 5 cas (0,9 %) de diarrhée/colite d'origine immunitaire parmi les 534 patients traités par LIBTAYO (y compris 2 cas [0,4 %] de grade 3), dont 1 (0,2 %) a commandé l'arrêt définitif du traitement. Le délai médian d'apparition de la diarrhée/colite a été de 3,8 mois (de 15 jours à 4,5 mois) et la durée médiane de la diarrhée/colite, de 23 jours (de 4 jours à 3 mois). Trois patients (0,6 %) ont reçu des corticostéroïdes à forte dose, sur une durée médiane de 28 jours (de 12 jours à 2 mois). Lors de la collecte des données, 3 des 5 cas (60 %) de diarrhée/colite s'étaient résolus.

Hépatite d'origine immunitaire

On a signalé des cas d'hépatite d'origine immunitaire (c.-à-d. sans autre étiologie manifeste et exigeant une corticothérapie), dont certains ont été mortels, chez des patients traités par LIBTAYO (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Effectuer des épreuves de la fonction hépatique avant le traitement et périodiquement durant celui-ci. En cas de résultats anormaux, modifier le traitement en conséquence et instaurer une corticothérapie.

En cas d'hépatite de grade ≥ 2 (AST ou ALT > 3 et $\leq 5 \times$ LSN ou bilirubine totale $> 1,5$ et $\leq 3 \times$ LSN), amorcer la corticothérapie à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, à réduire graduellement.

Dans les cas modérés (grade 2), suspendre LIBTAYO jusqu'à ce que l'hépatite soit résolue. Reprendre LIBTAYO si l'hépatite s'atténue et demeure entre les grades 0 et 1 après la

réduction de la dose du corticostéroïde à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou l'équivalent, ou si les taux d'ALT et d'AST reviennent aux valeurs initiales après l'atteinte de la dose minimale du corticostéroïde. Cesser définitivement LIBTAYO en cas d'hépatite grave (grade 3 + AST ou ALT $> 5 \times$ LSN ou bilirubine totale $> 3 \times$ LSN) ou menaçant le pronostic vital (grade 4; voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

On a dénombré 11 cas (2,1 %) d'hépatite immunitaire parmi les 534 patients traités par LIBTAYO (y compris 1 cas [0,2 %] de grade 5, 1 cas [0,2 %] de grade 4 et 9 cas [1,7 %] de grade 3), dont 5 (0,9 %) ont commandé l'arrêt définitif du traitement. Le délai médian d'apparition de l'hépatite a été de 1 mois (de 7 jours à 4,2 mois) et la durée médiane de l'hépatite, de 15 jours (de 8 jours à 2,7 mois). Dix patients (1,9 %) ont reçu des corticostéroïdes à forte dose, sur une durée médiane de 10,5 jours (de 2 jours à 1,9 mois). Lors de la collecte des données, 8 des 11 cas (72,7 %) d'hépatite s'étaient résolus.

Endocrinopathie d'origine immunitaire

Des cas d'endocrinopathie d'origine immunitaire ont été observés chez des patients traités par LIBTAYO (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Troubles thyroïdiens (hypothyroïdie/hyperthyroïdie)

Des troubles thyroïdiens d'origine immunitaire ont été observés chez des patients recevant LIBTAYO. Ces troubles peuvent survenir à n'importe quel moment durant le traitement.

Vérifier la fonction thyroïdienne avant le traitement et périodiquement durant celui-ci, et s'il est justifié de le faire sur le plan clinique. Modifier le traitement en conséquence et instaurer une hormonothérapie thyroïdienne de substitution au besoin. Amorcer un traitement médicamenteux pour maîtriser l'hyperthyroïdie, s'il y a lieu.

En cas de troubles thyroïdiens graves (grade 3) ou menaçant le pronostic vital (grade 4), suspendre LIBTAYO. Reprendre LIBTAYO lorsque le dérèglement thyroïdien se stabilise ou régresse à un grade de 0 ou de 1 (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Hypothyroïdie

On a dénombré 32 cas (6 %) d'hypothyroïdie d'origine immunitaire parmi les 534 patients traités par LIBTAYO (y compris 1 cas [0,2 %] d'hypothyroïdie de grade 3); aucun d'entre eux n'a mené à l'arrêt définitif du traitement. Le délai médian d'apparition de l'hypothyroïdie a été de 4 mois (de 15 jours à 13,7 mois) et la durée médiane de l'hypothyroïdie, de 5,2 mois (de 1 jour à 13,4 mois). Trois des 32 cas (9,4 %) d'hypothyroïdie se sont résolus.

Hyperthyroïdie

On a dénombré 8 cas (1,5 %) d'hyperthyroïdie parmi les 534 patients traités par LIBTAYO (y compris 1 cas [0,2 %] de grade 3); aucun d'entre eux n'a commandé l'arrêt définitif du traitement. Le délai médian d'apparition de l'hyperthyroïdie a été de 1,6 mois (de 28 jours à 5,7 mois) et la durée médiane de l'hyperthyroïdie, de 1,4 mois (de 8 jours à 4,7 mois). Trois des 8 cas (37,5 %) d'hyperthyroïdie se sont résolus.

Hypophysite

Des cas d'hypophysite d'origine immunitaire ont été observés chez des patients traités par LIBTAYO.

Demeurer à l'affût de signes et de symptômes d'hypophysite. Le cas échéant, modifier le traitement en conséquence et instaurer une corticothérapie (dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent), puis réduire graduellement la dose du corticostéroïde et instaurer une hormonothérapie au besoin.

En cas d'hypophysite modérée (grade 2), grave (grade 3) ou menaçant le pronostic vital (grade 4), suspendre LIBTAYO. Reprendre LIBTAYO si l'hypophysite s'atténue et se stabilise ou demeure entre les grades 0 et 1 après la réduction de la dose du corticostéroïde à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou l'équivalent (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Parmi les 534 patients traités par LIBTAYO, un seul (0,2 %) a présenté une hypophysite d'origine immunitaire; il s'agissait d'un cas de grade 3.

Insuffisance surrénale

Des cas d'insuffisance surrénale ont été observés chez des patients traités par LIBTAYO.

Demeurer à l'affût de signes et de symptômes d'insuffisance surrénale pendant et après le traitement. Le cas échéant, modifier le traitement en conséquence et instaurer une corticothérapie (dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent), puis réduire graduellement la dose du corticostéroïde et instaurer une hormonothérapie au besoin.

En cas d'insuffisance surrénale modérée (grade 2), grave (grade 3) ou menaçant le pronostic vital (grade 4), suspendre LIBTAYO. Reprendre LIBTAYO si l'insuffisance surrénale s'atténue et se stabilise ou demeure entre les grades 0 et 1 après la réduction de la dose du corticostéroïde à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou l'équivalent (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

On a dénombré 2 cas (0,4 %) d'insuffisance surrénale parmi les 534 patients traités par LIBTAYO (y compris 1 cas [0,2 %] de grade 3); aucun d'entre eux n'a mené à l'arrêt définitif du traitement. Le délai médian d'apparition de l'insuffisance surrénale a été de 10,9 mois (de 10,4 à 11,5 mois) et la durée médiane de l'insuffisance surrénale, de 3,4 mois (de 1,8 à 5,1 mois). Un des deux patients a reçu une corticothérapie générale à forte dose (traitement de 1 journée).

Diabète de type 1

Des cas de diabète de type 1 – y compris des cas d'acidocétose diabétique – d'origine immunitaire ont été observés chez des patients traités par LIBTAYO.

Surveiller l'apparition d'hyperglycémie et de signes et de symptômes de diabète. Le cas échéant, modifier le traitement en conséquence et administrer des hypoglycémifiants oraux ou de l'insuline.

En cas d'hyperglycémie grave ou menaçant le pronostic vital (grade ≥ 3), suspendre LIBTAYO et administrer des hypoglycémifiants oraux ou de l'insuline. Reprendre LIBTAYO si l'insulinothérapie ou le traitement hypoglycémifiant permettent de rétablir l'équilibre métabolique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

On a dénombré 4 nouveaux cas (0,7 %) de diabète de type 1 parmi les 534 patients traités par LIBTAYO (y compris 2 cas [0,4 %] d'hyperglycémie de grade 4 et 2 cas [0,4 %] d'hyperglycémie de grade 3). Le diabète de type 1 a mené à l'arrêt définitif de LIBTAYO chez 1 patient. Le délai médian d'apparition du diabète de type 1 chez les 4 patients a été de 2,3 mois (de 28 jours à 6,2 mois).

Effets indésirables cutanés d'origine immunitaire

On a rapporté la survenue d'effets indésirables cutanés d'origine immunitaire (c.-à-d. sans autre étiologie manifeste et exigeant une corticothérapie) dont éruption cutanée, érythème polymorphe et pemphigoïde, ainsi que des cas (parfois mortels) de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/nécrolyse épidermique toxique (NET; voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Demeurer à l'affût de signes et de symptômes évoquant une réaction cutanée grave. Le cas échéant, écarter les autres causes possibles et, s'il y a lieu, modifier le traitement en conséquence. En présence d'une réaction cutanée de grade 2 durant plus de 1 semaine, grave (grade 3) ou menaçant le pronostic vital (grade 4), instaurer une corticothérapie (dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, à réduire graduellement).

Dans les cas graves (grade 3) ou les cas de grade 2 durant plus de 1 semaine, suspendre LIBTAYO. Reprendre LIBTAYO si la réaction cutanée s'atténue et demeure entre les grades 0 et 1 après la réduction de la dose du corticostéroïde à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou l'équivalent. En présence de signes ou de symptômes de SSJ ou de NET, suspendre LIBTAYO et adresser le patient à un spécialiste aux fins d'évaluation et de traitement. En présence d'un effet indésirable cutané menaçant le pronostic vital (grade 4) ou d'un cas confirmé de SSJ/NET, cesser définitivement LIBTAYO (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Des cas de SSJ/NET/stomatite, y compris des cas de NET mortels, sont survenus après l'administration de 1 dose de LIBTAYO dans le cadre d'un essai évaluant l'emploi de LIBTAYO dans le traitement du lymphome non hodgkinien. Ces patients avaient déjà été exposés à l'idélalisib, et avaient aussi récemment reçu un antibiotique de la classe des sulfamides. Deux patients ont présenté une toxicité cutanéomuqueuse mortelle après avoir reçu une seule dose de cémipimab en monothérapie, et un autre patient a présenté une myosite et une myasthénie grave après avoir reçu 2 doses de cémipimab. La survenue de tels effets commande une prise en charge immédiate, incluant la modification du traitement et l'amorce d'une corticothérapie, selon les directives énoncées plus haut.

On a dénombré 9 cas (1,7 %) d'effets indésirables cutanés d'origine immunitaire parmi les 534 patients traités par LIBTAYO (y compris 6 cas [1,1 %] de grade 3); aucun d'entre eux n'a mené à l'arrêt définitif du traitement. Le délai médian d'apparition des effets indésirables cutanés d'origine immunitaire a été de 1,1 mois (de 2 jours à 3,7 mois) et la durée médiane de

ces effets, de 2,3 mois (de 29 jours à 9,2 mois). Huit patients (1,5 %) ont reçu une corticothérapie à forte dose sur une période médiane de 13,5 jours (de 7 jours à 2,5 mois). Lors de la collecte des données, 6 des 9 cas (66,7 %) s'étaient résolus.

Néphrite d'origine immunitaire

Des cas de néphrite d'origine immunitaire (c.-à-d. sans autre étiologie manifeste et exigeant une corticothérapie) ont été observés chez des patients traités par LIBTAYO (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Demeurer à l'affût d'altérations de la fonction rénale. Le cas échéant, modifier le traitement en conséquence et instaurer une corticothérapie à une dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, à réduire graduellement.

En cas de néphrite de grade 2, suspendre LIBTAYO. Reprendre LIBTAYO si la néphrite s'atténue et demeure entre les grades 0 et 1 après la réduction de la dose du corticostéroïde à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou l'équivalent. En cas de néphrite grave (grade 3) ou menaçant le pronostic vital (grade 4), cesser définitivement LIBTAYO (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

On a dénombré 3 cas (0,6 %) de néphrite d'origine immunitaire parmi les 534 patients traités par LIBTAYO (y compris 2 cas [0,4 %] de grade 3), dont 1 (0,2 %) a mené à l'arrêt définitif du traitement. Le délai médian d'apparition de la néphrite d'origine immunitaire a été de 1,8 mois (de 29 jours à 4,1 mois) et la durée médiane de la néphrite, de 18 jours (de 9 à 29 jours). Deux patients (0,4 %) ont reçu une corticothérapie à forte dose sur une période médiane de 1,5 mois (de 16 jours à 2,6 mois). Lors de la collecte des données, les 3 cas de néphrite s'étaient résolus.

Autres effets indésirables d'origine immunitaire

On a relevé des cas mortels d'effets indésirables d'origine immunitaire sous LIBTAYO (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Les effets d'origine immunitaire peuvent toucher n'importe quel système ou organe. Ce type d'effet se manifeste généralement durant le traitement par LIBTAYO, mais peut aussi apparaître après celui-ci.

Investiguer toute suspicion d'un tel effet pour confirmer qu'il s'agit bien d'une réaction d'origine immunitaire et écarter les autres causes possibles. Le cas échéant, modifier le traitement en conséquence, administrer des corticostéroïdes et instaurer une hormonothérapie, s'il y a lieu.

Selon la gravité de l'effet indésirable, suspendre ou cesser définitivement LIBTAYO, administrer une corticothérapie (dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent), puis instaurer une hormonothérapie au besoin. Lorsque l'effet régresse à un stade de 0 ou 1, amorcer la réduction graduelle de la dose du corticostéroïde. Reprendre LIBTAYO si la réaction immunitaire s'atténue et demeure entre les grades 0 et 1 après la réduction de la dose du corticostéroïde à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou l'équivalent. Cesser définitivement LIBTAYO en cas d'effet indésirable à risque mortel (excluant les endocrinopathies), d'effet indésirable immunitaire grave (grade 3) récurrent, d'effet indésirable immunitaire de grade 2 ou 3 durant ≥ 12 semaines (excluant les endocrinopathies), ou d'incapacité de réduire la dose du corticostéroïde à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou l'équivalent en l'espace de 12 semaines (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les effets indésirables d'origine immunitaire suivants, qui se sont révélés significatifs sur le plan clinique, sont survenus chez moins de 1 % des 534 patients traités par LIBTAYO : méningite (2 cas [0,4 %], dont 1 de grade 3 et 1 de grade 4); encéphalomyélite paranéoplasique (1 cas [0,2 %] de grade 5); arthrite (1 cas [0,2 %] de grade 3); syndrome de Guillain-Barré (1 cas

[0,2 %] de grade 3); encéphalite (1 cas [0,2 %] de grade 3); polyradiculoneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique (1 cas [0,2 %] de grade 2); inflammation du système nerveux central (1 cas [0,2 %] de grade 2); myocardite auto-immune (1 cas [0,2 %] de grade 3); purpura thrombopénique immunologique (1 cas [0,2 %] de grade 2); myalgie (2 cas [0,4 %] de grade 3); syndrome de Sjögren (1 cas [0,2 %] de grade 2); vascularite (1 cas [0,2 %] de grade 2); et myasthénie grave (1 cas [0,2 %] de grade 2). On a également observé une myasthénie grave de grade 4 chez un patient qui recevait LIBTAYO lors d'un essai sur le lymphome non hodgkinien. Ce patient avait déjà été exposé à l'idéalalisib, et a également présenté une myosite.

Réactions liées à la perfusion

LIBTAYO peut provoquer des réactions liées à la perfusion parfois graves au point de mettre la vie en danger (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Demeurer à l'affût de signes et de symptômes d'une réaction liée à la perfusion. Le cas échéant, modifier le traitement en conséquence et administrer une corticothérapie.

En cas réaction légère ou modérée, interrompre la perfusion ou en ralentir le débit. En cas de réaction grave (grade 3) ou menaçant le pronostic vital (grade 4), cesser définitivement LIBTAYO (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Parmi les 534 patients traités par LIBTAYO, 48 (9,0 %) ont présenté une réaction liée à la perfusion, dont un seul cas (0,2 %) grave (grade 3). Les réactions liées à la perfusion se sont soldées par un arrêt définitif du traitement par LIBTAYO chez 2 (0,4 %) des patients. La réaction s'est résorbée chez les 48 patients.

6.4 Santé sexuelle

Fertilité

On n'a pas étudié les effets du cémipimab sur la fertilité humaine. Lors d'une étude d'évaluation de la fertilité d'une durée de 3 mois chez des macaques de Buffon ayant atteint la maturité sexuelle exposés à des doses multiples, le médicament n'a pas eu d'effet sur les paramètres de la fertilité ni sur les organes reproducteurs mâles ou femelles (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

6.5 Populations particulières

6.5.1 Femmes enceintes

On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi du cémipimab chez la femme enceinte. Des modèles de grossesse murins ont démontré que l'inhibition de la voie de signalisation PD-1/PD-L1 perturbe la tolérance de la mère au fœtus et accroît le taux de perte fœtale. On n'a pas évalué les effets du cémipimab sur la reproduction animale (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

L'IgG4 humaine traverse la barrière placentaire. Le cémipimab étant une IgG4, il est possible qu'il soit transmis de la mère au fœtus.

L'emploi du cémipimab est déconseillé durant la grossesse ainsi que chez toute femme apte à procréer qui n'utilise pas une méthode de contraception efficace, à moins que les bienfaits l'emportent sur les risques. Le recours à une méthode de contraception efficace s'impose tout au long du traitement par le cémipimab, ainsi qu'au cours des 4 mois suivant la dernière dose de LIBTAYO.

6.5.2 Femmes qui allaitent

On ignore si LIBTAYO est excrété dans le lait maternel, mais on sait que les anticorps (y compris l'IgG4) le sont; le risque pour le nourrisson allaité ne peut donc être exclu.

Il faut choisir entre l'allaitement et le traitement par LIBTAYO, en s'appesantissant les bienfaits de l'allaitement pour le bébé et ceux du traitement pour la mère.

En raison des risques auxquels les nouveau-nés et les nourrissons pourraient être exposés, il faut conseiller aux mères de ne pas allaiter durant le traitement ni pendant au moins 4 mois après l'administration de la dernière dose.

6.5.3 Enfants (< 18 ans)

On n'a pas établi l'efficacité et l'innocuité de LIBTAYO chez les enfants.

6.5.4 Personnes âgées

Dans l'ensemble, on n'a pas observé de différence entre les patients âgés (≥ 75 ans) et les plus jeunes (≤ 75 ans) quant à l'efficacité. Des 163 patients atteints d'un carcinome épidermoïde cutané (CEC) métastatique ou localement avancé qui ont reçu LIBTAYO dans le cadre des essais cliniques, 63,2 % (103/163) avaient moins de 75 ans.

AC-C 7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables du médicament

LIBTAYO, administré en monothérapie ou en association avec un autre médicament, a été évalué auprès de 534 patients dans le cadre de deux études cliniques non comparatives (l'étude 1423 [phase I] et l'étude 1540 [phase II]). Elles regroupaient 98 patients atteints de CEC métastatique (métastases ganglionnaires ou distantes), 65 patients atteints de CEC localement avancé et 371 patients porteurs d'autres types de tumeurs solides avancées.

Les patients des deux études ont reçu LIBTAYO en perfusion intraveineuse de 30 minutes jusqu'à ce que la maladie évolue de façon manifeste ou jusqu'à la fin de la période de traitement prévue, à moins d'effets toxiques inacceptables. L'étude 1423 comptait 397 patients porteurs de divers types de tumeurs solides avancées, dont 16 étaient atteints de CEC métastatique et 10, de CEC localement avancé. Quant à l'étude 1540, elle comptait 137 patients atteints de CEC métastatique ou localement avancé lors de la collecte des données. Chez les patients atteints de CEC avancé, la durée médiane de l'exposition à LIBTAYO s'est établie à 20 semaines (de 3 jours à 71 semaines).

Parmi les 534 patients traités par LIBTAYO dans le cadre des études 1423 et 1540, 4 (0,7 %) ont succombé à des effets indésirables liés au traitement; les causes de décès suivantes ont

été rapportées chacune chez une personne : pneumonite, insuffisance hépatique, encéphalomyélite paranéoplasique et cause inconnue.

Les données présentées ci-après proviennent des 163 patients atteints de CEC avancé (CEC métastatique et localement avancé) traités par LIBTAYO lors des études 1423 et 1540.

LIBTAYO a été abandonné définitivement en raison d'effets indésirables chez 8 (4,9 %) patients; seule la pneumonite a entraîné plus de 1 abandon définitif. Des effets indésirables graves sont survenus chez 13 (8 %) patients. Encore une fois, parmi les effets indésirables graves, seule la pneumonite est survenue chez plus de 1 patient. Aucun effet indésirable de grade 4 n'est survenu. Les effets indésirables de grade 3 signalés chez plus de 1 patient étaient les suivants : hépatite, éruption cutanée, hausse du taux d'aspartate aminotransférase et pneumonite.

7.2 Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables au médicament qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les caractéristiques de la population à l'étude se déclinaient comme suit : âge médian – 71 ans (de 38 à 96 ans); sexe masculin – 84,7 %; race blanche – 96,3 %. Au départ, les patients affichaient un indice fonctionnel ECOG de 0 (44,2 %) ou de 1 (55,8 %); 42,9 % d'entre eux avaient déjà reçu au moins 1 traitement anticancéreux, et 73 % d'entre eux avaient fait l'objet d'une radiothérapie.

Tableau 3 : Effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des patients atteints de CEC avancé traités par LIBTAYO lors des études 1423 et 1540

Effet indésirable	Cémiplimab	
	N = 163	
Système ou organe/ Terme privilégié	Tous grades N (%)	Grades 3-4 N (%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée ^a	32 (19,6 %)	2 (1,2 %)
Prurit ^b	17 (10,4 %)	0
Troubles gastrointestinaux		
Diarrhée ^c	20 (12,3 %)	1 (0,6 %)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
Fatigue ^d	34 (20,9 %)	1 (0,6 %)
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs		
Arthrite	2 (1,2 %)	1 (0,6 %)
Myalgie	4 (2,5 %)	1 (0,6 %)

Effet indésirable	Cémiplimab N = 163	
	Tous grades N (%)	Grades 3-4 N (%)
Investigations		
Hausse de l'alanine aminotransférase	8 (4,9 %)	1 (0,6 %)
Hausse de l'aspartate aminotransférase	6 (3,7 %)	2 (1,2 %)
Hausse de la phosphatase alcaline sanguine	3 (1,8 %)	0
Hausse de la créatininémie	3 (1,8 %)	0
Troubles endocriniens		
Hypothyroïdie	12 (7,4 %)	0
Hyperthyroïdie	3 (1,8 %)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Pneumonite	6 (3,7 %)	2 (1,2 %)
Lésion, intoxication et complications liées à une intervention		
Réaction liée à la perfusion	7 (4,3 %)	0
Troubles hépatobiliaires		
Hépatite	3 (1,8 %)	3 (1,8 %)
^a	Le terme <i>éruption cutanée</i> comprend éruption maculopapulaire, éruption cutanée, dermatite, éruption cutanée généralisée, dermatite bulleuse, éruption cutanée médicamenteuse, érythème, éruption érythémateuse, éruption maculaire, éruption prurigineuse et réaction cutanée.	
^b	Le terme <i>prurit</i> comprend prurit et prurit allergique.	
^c	Le terme <i>diarrhée</i> comprend diarrhée et colite.	
^d	Le terme <i>fatigue</i> comprend fatigue et asthénie.	

7.3 Immunogénicité

Comme pour toute protéine thérapeutique, un risque d'immunogénicité est associé à l'administration de LIBTAYO. On a observé la formation d'anticorps anti-cémiplimab pendant le traitement chez 5 (1,3 %) des 398 patients; la production d'anticorps s'est révélée persistante chez 1 seul patient (0,3 %).

La qualité des données sur l'immunogénicité dépend beaucoup de la sensibilité et de la spécificité de l'épreuve ainsi que d'autres facteurs. En outre, plusieurs facteurs peuvent influencer sur l'incidence des anticorps détectés, notamment la manipulation des échantillons, le moment du prélèvement des échantillons, les médicaments administrés en concomitance et les affections sous-jacentes. C'est pourquoi il peut être trompeur de comparer l'incidence des anticorps anti-cémiplimab avec celle des anticorps dirigés contre d'autres produits.

7.4 Effets indésirables peu courants observés lors des essais cliniques

Tableau 4 : Effets indésirables survenus chez ≤ 1 % des patients atteints de CEC avancé traités par LIBTAYO lors des études 1423 et 1540

Effet indésirable	Cémiplimab N = 163
-------------------	-----------------------

Organe ou système / Terme privilégié	Tous grades N (%)	Grades 3-4 N (%)
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs		
Syndrome de Sjögren	1 (0,6 %)	0
Troubles endocriniens		
Insuffisance surrénale	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)
Hypophysite	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)
Trouble du système nerveux		
Polyradiculoneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique	1 (0,6 %)	0
Infections et infestations		
Méningite	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)
Troubles rénaux et urinaires		
Néphrite	1 (0,6 %)	0
Troubles cardiaques		
Myocardite auto-immune	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)

7.5 Anomalies des paramètres hématologiques, biochimiques et d'autres données quantitatives

Tableau 5 : Principales anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire relevées durant le traitement chez ≥ 15 % des patients atteints de CEC avancé recevant LIBTAYO durant les études 1423 et 1540*

Épreuves de laboratoire	Tous grades (N = 163) n/N (%)†	Grades 3-4 (N = 163) n/N (%)†
Biochimie		
Hausse de l'aspartate aminotransférase	25/156 (16,0)	5/156 (3,2)
Hausse de la créatinine	37/157 (23,6)	1/157 (0,6)
Hématologie		
Anémie	66/157 (42,0)	3/157 (1,9)
Lymphopénie	65/157 (41,4)	11/157 (7,0)

* Anomalie de novo ou accentuation d'une anomalie relevée au départ

† Les pourcentages reflètent le nombre de patients pour qui l'on disposait d'au moins une valeur mesurée en cours d'étude pour le paramètre en question.

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

On n'a pas évalué l'existence d'interactions pharmacocinétiques entre le cémipimab et d'autres médicaments.

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

L'interaction de la protéine PD-1 (*programmed cell death 1*), exprimée notamment à la surface des lymphocytes T activés, avec ses ligands PD-L1 et PD-L2 affaiblit la réponse immunitaire en inhibant la prolifération des lymphocytes T et la production de cytokines. Voilà qui peut entraîner une tolérance du système immunitaire à l'égard des cellules tumorales.

Le cémipimab, anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 (immunoglobuline G4), se lie au récepteur de la PD-1 pour bloquer l'interaction entre la protéine et ses ligands, s'opposant ainsi à l'inhibition de la réponse immunitaire – et donc de la réponse antitumorale – médiée par la voie de signalisation PD-1/PD-L1(2). Dans des modèles tumoraux syngéniques murins, l'inhibition de la PD-1 s'est traduite par une réduction de la croissance tumorale.

Le cémipimab est fabriqué à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant, à partir d'une culture de cellules ovariennes de hamster chinois en suspension.

9.2 Pharmacocinétique

On a recueilli des données sur les concentrations du cémipimab chez 548 porteurs de divers types de tumeurs solides, dont 178 patients atteints de CEC. Administré par voie intraveineuse à raison de 1 à 10 mg/kg toutes les 2 semaines, le cémipimab affichait une pharmacocinétique linéaire et proportionnelle à la dose au cours de l'intervalle posologique.

D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, l'administration de doses de 350 mg toutes les 3 semaines a produit une concentration médiane à l'état d'équilibre s'inscrivant entre 168 mg/L (C_{max}) et 61 mg/L (C_{min}). L'administration de doses de 350 mg toutes les 3 semaines n'a pas été évaluée chez des patients pesant moins de 54 kg. L'administration de doses de 3 mg/kg toutes les 2 semaines a produit une concentration médiane à l'état d'équilibre oscillant entre 137 mg/L (C_{max}) et 68 mg/L (C_{min}). L'état d'équilibre est atteint au bout d'environ 4 mois.

Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques du cémipimab mesurés chez des patients porteurs de divers types de tumeurs solides après l'administration de doses de 350 mg toutes les 3 semaines

	$C_{max,ée}$	$t_{1/2}$ (jours)	$ASC_{6sem,ée}$	Élimination	Vd
Moyenne de doses multiples*	168 mg/L	19,4	3890 mg*jour/L	0,21 L/jour	5,2 L

* D'après un modèle pharmacocinétique appliqué à la population à l'étude
ée : état d'équilibre

Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques du cémipimab mesurés chez des patients porteurs de divers types de tumeurs solides après l'administration de doses de 3 mg/kg toutes les 2 semaines

	$C_{max,ée}$	$t_{1/2}$ (jours)	ASC_{0-6sem}	Élimination	Vd
Moyenne de doses multiples*	137 mg/L	19,4	3800 mg*jour/L	0,21 L/jour	5,2 L

* D'après un modèle pharmacocinétique appliqué à la population à l'étude

Distribution : D'après les résultats de l'analyse pharmacocinétique de population, le volume de distribution du cémiplimab à l'état d'équilibre est de 5,2 L.

Élimination : D'après les résultats de l'analyse pharmacocinétique de population, le cémiplimab a une clairance d'environ 0,33 L/jour après la première dose. La clairance totale semble baisser d'à peu près 35 % au fil du temps, donnant lieu à une clairance à l'état d'équilibre de 0,21 L/jour. La demi-vie à l'état d'équilibre est estimée à 19,4 jours.

9.3 Populations particulières et états pathologiques

D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, les facteurs suivants n'ont pas d'effet clinique notable sur l'exposition au cémiplimab : âge (< 65 ans [de 27 à 64 ans], n = 260; ≥ 65 à < 75 ans, n = 179; et ≥ 75 ans, n = 109), sexe (n = 217 femmes; n = 331 hommes), poids corporel (de 30,9 à 147 kg [poids médian de 76,2 kg]), race (n = 498 sujets de race blanche; n = 20 sujets de race noire; n = 30 sujets d'autres races), type de cancer (n = 178 patients atteints de CEC et n = 370 patients atteints d'autres types de tumeur solide), taux d'albumine (de 22 à 48 g/L), et insuffisance rénale légère (CLcr de 60 à 89 mL/min, n = 197) ou modérée (CLcr de 30 à < 60 mL/min, n = 90).

Personnes âgées : Parmi les 163 patients atteints de CEC métastatique ou localement avancé qui ont reçu LIBTAYO, 63,2 % (103/163) avaient moins de 75 ans. On a observé des effets indésirables de grade ≥ 3 liés au traitement chez 8,7 % (9/103) des moins de 75 ans et chez 18,3 % (11/60) des 75 ans et plus. Des effets indésirables graves de grade ≥ 3 liés au traitement sont survenus chez 3,9 % (4/103) des moins de 75 ans et chez 13,3 % (8/60) des 75 ans et plus.

Parmi les 108 patients évaluable pour l'efficacité, les taux de réponse objective étaient de 46,1 % (35/76) chez les 65 ans et plus de 44 % (17/38) chez les 75 ans et plus.

Dans l'ensemble, on n'a pas observé de différence entre les patients âgés (≥ 75 ans) et les plus jeunes quant à l'efficacité.

Insuffisance rénale : On a évalué l'effet d'une atteinte rénale sur l'exposition à LIBTAYO dans le cadre d'une analyse pharmacocinétique de population menée auprès de patients ayant une insuffisance rénale légère (CICr de 60 à 89 mL/min; n = 197), modérée (CICr de 30 à < 60 mL/min; n = 90) ou grave (CICr < 30 mL/min; n = 4). Aucune différence d'importance clinique n'a été notée entre les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée et ceux dont la fonction rénale était normale quant à l'exposition à LIBTAYO. En raison du petit nombre de patients présentant une insuffisance rénale grave inclus dans l'analyse (n = 4), il faut interpréter les données avec prudence afin de déterminer l'importance clinique des différences observées dans cette population.

Insuffisance hépatique : On a évalué l'effet d'une atteinte hépatique sur l'exposition à LIBTAYO dans le cadre d'une analyse pharmacocinétique de population menée auprès de patients (n = 5) ayant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > 1 à 1,5 fois la limite supérieure de la normale, sans égard à l'AST). Cependant, compte tenu du petit nombre de patients ayant une insuffisance hépatique légère inclus dans l'analyse (n = 5), il faut interpréter les données avec prudence afin de déterminer l'importance clinique des différences observées dans cette population. LIBTAYO n'a pas été évalué en présence d'atteinte hépatique modérée ou grave.

10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver LIBTAYO (cémiplimab) entre 2 et 8 °C.

Conserver le produit à l'abri de la lumière dans sa boîte d'origine jusqu'au moment de l'utiliser.

Ne pas congeler. Ne pas agiter.

Ne pas utiliser au-delà de la date de péremption imprimée sur l'emballage et le contenant.

11 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Tout médicament inutilisé ou déchet médical doit être jeté conformément aux règlements locaux.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

LIBTAYO^{MC}, indiqué pour :

- le traitement des adultes atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé qui ne sont pas admissibles à une intervention chirurgicale ou à une radiothérapie curatives,

a fait l'objet d'une autorisation de commercialisation avec conditions, dans l'attente de résultats d'études permettant de confirmer ses bienfaits cliniques. Le patient doit être averti de la nature conditionnelle de cette autorisation. Pour obtenir de plus amples renseignements sur LIBTAYO, 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>

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Cémiplimab

Structure : Le cémiplimab (isotype IgG4) est un hétérotétramère covalent constitué de deux chaînes lourdes humaines liées par des ponts disulfures, chacune étant liée par un pont disulfure à une chaîne légère kappa humaine.

Formule moléculaire : $C_{6380}H_{9808}N_{1688}O_{2000}S_{44}$

Poids moléculaire : 143 567,1 Da

Propriétés physicochimiques : Solution transparente ou légèrement opalescente, incolore ou jaune pâle, essentiellement exempte de particules visibles

AC-C 13 ESSAIS CLINIQUES

13.1 Conception et aspects démographiques des études

Tableau 8 – Résumé des caractéristiques démographiques de la population des essais cliniques sur le carcinome épidermoïde cutané métastatique et localement avancé

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	N ^{bre} de sujets	Âge moyen (extrêmes)	Sexe
R2810-ONC-1423	Phase I Première étude chez l'humain Étude ouverte Doses multiples de cémipimab seul ou en traitement d'association Adultes (≥ 18 ans) porteurs de tumeurs solides avancées	<ul style="list-style-type: none"> • Cémipimab à 10 mg/kg i.v. sur 30 minutes, toutes les 2 semaines pendant 48 semaines • Cémipimab à 200 mg en perfusion i.v. de 30 minutes, toutes les 2 semaines pendant 48 semaines • Cémipimab à 1 ou 3 mg/kg i.v. sur 30 minutes toutes les 2 semaines pendant 48 semaines, seul ou en association avec radiothérapie et/ou cyclophosphamide à faible dose 	397 patients (26 patients atteints d'un CEC avancé)	61 ans (27–88)	204 hommes 193 femmes
R2810-ONC-1540	Phase II Étude déterminante Étude multicentrique non randomisée Cémipimab à 3 mg/kg ou à 350 mg en monothérapie Adultes (≥ 18 ans) atteints de CEC métastatique ou localement avancé	<ul style="list-style-type: none"> • Durée du traitement (groupes 1 et 2) : 96 semaines (12 cycles de 56 jours [8 semaines]); évaluation de la tumeur à la fin de chaque cycle • Durée du traitement (groupe 3) : 54 semaines (6 cycles de 63 jours [9 semaines]); évaluation de la tumeur à la fin de chaque cycle • Durée du suivi post-thérapeutique : environ 6,4 mois 	137 patients	70 ans (38–96)	117 hommes 20 femmes

On a évalué l'efficacité et l'innocuité de LIBTAYO chez des patients atteints de CEC métastatique (métastases ganglionnaires ou distantes) ou localement avancé non admissibles à une intervention chirurgicale lors de deux études prospectives. L'étude 1423 comptait

397 patients porteurs de divers types de tumeurs solides avancées, dont 16 étaient atteints de CEC métastatique et 10, de CEC localement avancé, lesquels ont reçu le cémipimab en monothérapie. Quant à l'étude 1540, elle comptait 137 patients atteints de CEC métastatique ou localement avancé lors de la collecte des données. Les deux études avaient comme motifs d'exclusion les suivants : maladie auto-immune ayant nécessité un traitement immunosuppresseur à action générale dans les 5 années précédentes; antécédents de greffe d'organe solide; traitement antérieur par un anti-PD-1/PD-L1 ou autre inhibiteur de point de contrôle immunitaire; infection par le VIH, hépatite B ou C; ou indice fonctionnel ECOG \geq 2. Les patients présentant un carcinome épidermoïde anogénital ou touchant le vermillon de la lèvre n'étaient pas admissibles.

Les patients des deux études ont reçu LIBTAYO en perfusion intraveineuse de 30 minutes jusqu'à ce que la maladie évolue de façon manifeste ou jusqu'à la fin de la période de traitement prévue (3 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 48 semaines dans l'étude 1423 ou pendant 96 semaines dans les groupes 1 et 2 de l'étude 1540; 350 mg toutes les 3 semaines pendant 54 semaines dans le groupe 3 de l'étude 1540), à moins d'effets toxiques inacceptables. À la discrétion de l'investigateur, le traitement pouvait se poursuivre lors des premiers stades de progression mesurable de la maladie. Les patients atteints de CEC localement avancé qui répondaient suffisamment au traitement étaient autorisés à subir une intervention chirurgicale à visée curative. La réponse tumorale était évaluée toutes les 8 semaines. Le paramètre principal était le taux de réponse objective (TRO) confirmée, selon l'évaluation d'un comité central indépendant. Chez les porteurs d'un CEC métastatique sans lésions cibles visibles, le TRO était déterminé à l'aide des critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, version 1.1). En présence de lésions visibles (CEC localement avancé ou métastatique), le TRO était déterminé grâce à un paramètre composite reposant sur l'évaluation des données radiologiques par le comité indépendant (RECIST 1.1) et l'examen de clichés numériques (critères de l'Organisation mondiale de la Santé). Le paramètre secondaire clé était la durée de la réponse (DR). Les autres paramètres secondaires comportaient la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG), le taux de réponse complète (RC) et le score au questionnaire sur la qualité de vie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC QLQ-C30).

Les résultats reflètent les données groupées provenant de 108 patients atteints de CEC (26 participants de l'étude 1423 [1 patient de la cohorte dans laquelle la dose a été augmentée graduellement a reçu du cémipimab à raison de 1 mg/kg toutes les 2 semaines], et 82 participants de l'étude 1540, qui ont reçu du cémipimab à raison de 3 mg/kg toutes les 2 semaines), dont 75 étaient porteurs d'un CEC métastatique et 33, d'un CEC localement avancé. L'âge médian des patients était de 71 ans (extrêmes : 38 et 96); 38 patients (35,2 %) avaient 75 ans ou plus. On comptait 92 sujets (85,2 %) de sexe masculin et 105 sujets (97,2 %) de race blanche. Les patients affichaient un indice fonctionnel ECOG de 0 (42,6 %) ou de 1 (57,4 %). La moitié d'entre eux avaient déjà reçu au moins un traitement à action générale contre le cancer, 96,3 % d'entre eux avaient déjà subi une intervention chirurgicale anticancéreuse, et 78,7 % d'entre eux avaient déjà fait l'objet d'une radiothérapie. Parmi les patients atteints de CEC métastatique, 69,3 % avaient des métastases à distance; chez les autres 30,7 %, les métastases étaient confinées aux ganglions.

Les résultats relatifs à l'efficacité sont présentés dans le Tableau 9 ainsi qu'à la Figure 1. Les taux de réponse objective (TRO) étaient comparables chez les porteurs de CEC métastatique (46,7 %) et de CEC localement avancé (48,5 %). Lors de la collecte des données, la population atteinte de CEC avancé avait fait l'objet d'un suivi médian de 8,9 mois; la durée de réponse médiane n'avait pas encore été atteinte. On a observé une réponse complète ou partielle chez 51 patients (47,2 %); lors de la collecte des données, 4 d'entre eux affichaient une progression.

13.2 Résultats des essais

Tableau 9 – Résultats groupés des études 1423 et 1540 quant à l'efficacité : CEC métastatique, CEC localement avancé et données groupées

Paramètres d'efficacité ^a	CEC métastatique (N = 75)	CEC localement avancé (N = 33)	CEC métastatique + localement avancé groupés (N = 108)
Taux de réponse objective (TRO) confirmée			
TRO	46,7 %	48,5 %	47,2 %
IC à 95 %	(35,1 %, 58,6 %)	(30,8 %, 66,5 %)	(37,5 %, 57,1 %)
Taux de réponse complète (RC) ^b	5,3 %	0 %	3,7 %
Taux de réponse partielle (RP)	41,3 %	48,5 %	43,5 %
Durée de la réponse (DR)^c			
Médiane (mois)	n.a.	n.a.	n.a.
Extrêmes (mois)	2,8 – 15,2+	1,0 – 12,9+	1,0 – 15,2+
DR ≥ 6 mois (% de patients)	60,0 %	62,5 %	60,8 %
Délai de réponse (mois)			
Médiane	1,9	3,7	1,9
Extrêmes (mois)	(1,7, 6,0)	(1,8, 7,6)	(1,7, 7,6)

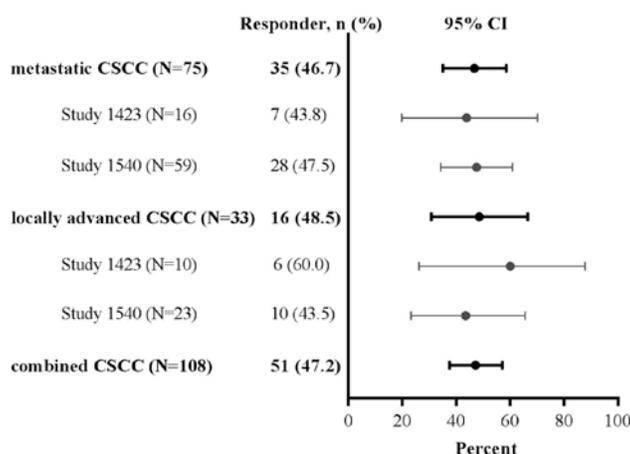
IC : intervalle de confiance; n.a. : valeur non atteinte; + : la réponse se maintenait lors de la dernière évaluation

^a Durée médiane du suivi – CEC métastatique : 8,1 mois; CEC localement avancé : 10,2 mois; CEC métastatique + localement avancé groupés : 8,9 mois

^b N'inclut que les patients chez qui l'atteinte cutanée était complètement guérie; dans l'étude 1540, la réponse complète des patients atteints de CEC localement avancé devait être confirmée par biopsie.

^c À la dernière évaluation, la réponse se maintenait dans 41 des 51 cas.

Figure 1 : Taux de réponse objective constant dans l'ensemble des études et des populations



Répondeurs, n (%) IC à 95 %
CEC métastatique (N = 75) *replace periods with commas in all numbers*
 Étude 1423 (N = 16)

Étude 1540 (N = 59)
CEC localement avancé (N = 33)
Étude 1423 (N = 10)
Étude 1540 (N = 23)
CEC groupés (N = 108)
Pourcentage

14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

14.1 Toxicité de doses multiples

On a évalué l'innocuité du cémiplimab dans le cadre d'études de toxicité de doses multiples d'une durée de 1 mois et de 6 mois chez des macaques de Buffon. La dose sans effet nocif observé (DSENO) a été la dose administrée la plus forte (50 mg/kg/semaine).

14.2 Altération de la fertilité

Au cours d'une étude d'évaluation de la fertilité menée sur des macaques de Buffon ayant atteint la maturité sexuelle exposés à des doses multiples, la plus forte dose testée (50 mg/kg/semaine) n'a pas eu d'effet sur les paramètres de la fertilité (cycle menstruel, analyse du sperme ou mesures des testicules), ni sur les organes reproducteurs mâles ou femelles.

14.3 Carcinogénèse

Aucune étude de carcinogénèse n'a été menée avec le cémiplimab.

14.4 Génotoxicité

Aucune étude de génotoxicité n'a été menée avec le cémiplimab.

14.5 Tératogénicité

Aucune étude de reproduction animale n'a été réalisée avec le cémiplimab.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

LIBTAYO

Cémipimab, solution concentrée pour perfusion

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **LIBTAYO** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et 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 **LIBTAYO** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on LIBTAYO?

LIBTAYO est utilisé pour traiter une forme rare de cancer de la peau appelée *carcinome épidermoïde cutané*, qui s'est propagé ou non à d'autres parties du corps. Consultez l'encadré ci-dessous pour obtenir de plus amples renseignements.

LIBTAYO a reçu, pour l'indication énoncée ci-dessous, un avis de conformité conditionnel, c'est-à-dire qu'il peut être commercialisé au Canada, car son utilisation a été approuvée par Santé Canada au terme d'une évaluation, mais que le fabricant s'est engagé à mener d'autres études visant à confirmer qu'il exerce bel et bien les effets escomptés. Pour obtenir un complément d'information sur le sujet, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

- Traitement des adultes atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé qui ne sont pas admissibles à une intervention chirurgicale ou à une radiothérapie curatives.

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

L'avis de conformité conditionnel (AC-C) est un type d'autorisation permettant la vente d'un médicament au Canada.

Santé Canada n'accorde un AC-C qu'aux médicaments qui sont destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic de maladies graves ou potentiellement mortelles. Il faut que des données prometteuses indiquent que ces médicaments sont efficaces, qu'ils sont de grande qualité et qu'ils sont relativement sûrs. De plus, il faut que ces médicaments répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou qu'ils se soient révélés beaucoup plus sûrs que les médicaments existants.

Le fabricant d'un médicament qui a reçu un AC-C doit s'engager par écrit à indiquer clairement dans la monographie de ce médicament que ce dernier a reçu un AC-C, à entreprendre d'autres études pour vérifier que le médicament exerce les effets escomptés, à surveiller activement les effets de l'utilisation du médicament après sa mise sur le marché, et à transmettre les données qu'il aura recueillies à Santé Canada.

Comment LIBTAYO agit-il?

LIBTAYO aide le système immunitaire à combattre le cancer.

Quels sont les ingrédients de LIBTAYO?

Ingrédient médicinal : cémiplimab

Ingrédients non médicinaux : eau pour préparations injectables, L-histidine, L-proline, monochlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80, saccharose

Sous quelles formes se présente LIBTAYO?

LIBTAYO est offert en flacons de verre de 10 mL contenant soit 250 mg ou 350 mg de cémiplimab.

N'utilisez pas LIBTAYO si :

- vous êtes allergique au cémiplimab ou à un autre des ingrédients de ce médicament. En cas de doute, consultez votre médecin.

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre LIBTAYO.

Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- êtes atteint d'une maladie auto-immune (affection où le corps attaque ses propres cellules);
- avez subi une greffe d'organe;
- êtes atteint d'une maladie pulmonaire ou de problèmes respiratoires;
- avez des problèmes de foie;
- avez des problèmes de reins;
- êtes diabétique;
- êtes atteint de tout autre trouble de santé
- avez déjà pris de l'idélalisib (médicament pour traiter le cancer).

Autres mises en garde :

Grossesse :

- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ce médicament. Vous ne devez pas prendre LIBTAYO si vous êtes enceinte, à moins que votre médecin ne vous l'ait expressément recommandé.
- LIBTAYO peut causer du tort au fœtus.
- Si vous êtes apte à tomber enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant votre traitement par LIBTAYO et pendant au moins 4 mois après avoir reçu votre dernière dose.

Allaitement :

- Si vous allaitez ou prévoyez allaiter, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ce médicament.
- Vous devez éviter d'allaiter pendant votre traitement par LIBTAYO et pendant au moins 4 mois après avoir reçu votre dernière dose.
- Comme on ignore si LIBTAYO passe dans le lait maternel, le risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu.

Enfants et adolescents :

- LIBTAYO ne doit pas être utilisé chez les personnes de moins de 18 ans.

Conduite automobile et utilisation de machines :

- On ne sait pas si LIBTAYO amoindrit la capacité de conduire ou d'utiliser des outils ou des machines. Si vous ressentez de la fatigue, évitez de telles activités jusqu'à ce que vous vous sentiez plus alerte.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Comment prendre LIBTAYO :

- Vous recevrez LIBTAYO dans un hôpital ou une clinique, sous la supervision d'un professionnel de la santé d'expérience.
- LIBTAYO est administré en goutte-à-goutte dans une veine (perfusion intraveineuse).
- La perfusion durera environ 30 minutes.
- Habituellement, LIBTAYO est administré toutes les 3 semaines. Votre médecin pourrait cependant décider qu'une administration toutes les 2 semaines vous convient mieux.

Dose habituelle :

La dose recommandée de LIBTAYO est de 350 mg toutes les 3 semaines, ou de 3 mg/kg toutes les 2 semaines. Votre médecin déterminera la dose qui vous convient, et combien de doses vous devrez recevoir.

Pendant le traitement, vous subirez des prises de sang afin que votre médecin vérifie la présence de certains effets secondaires.

Surdose :

Si vous croyez avoir reçu trop de LIBTAYO, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous n'avez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous ratez un rendez-vous, appelez votre professionnel de la santé dès que possible pour en fixer un autre. Il est très important de recevoir toutes les doses de ce médicament.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LIBTAYO?

Ce ne sont pas là tous les effets secondaires que vous pourriez présenter en recevant LIBTAYO. 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 signalés lors d'essais cliniques menés auprès de patients atteints d'un carcinome épidermoïde cutané :

Très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- Fatigue
- Éruption cutanée

- Démangeaisons
- Diarrhée (selles molles)

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- Hausse du taux sanguin d'enzymes hépatiques, résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique
- Troubles de la glande thyroïde
- Toux, inflammation des poumons
- Réactions liées à la perfusion
- Inflammation du foie

Effets secondaires graves et mesure à prendre		
Symptôme / Effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé	
	Cas graves seulement	Tous les cas
Problèmes respiratoires (pneumonite) Signes et symptômes possibles : <ul style="list-style-type: none"> • Apparition ou aggravation d'une toux • Essoufflement • Douleur à la poitrine 		√
Problèmes de foie (hépatite) Signes et symptômes possibles : <ul style="list-style-type: none"> • Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux • Nausées ou vomissements intenses • Douleur du côté droit de l'estomac (abdomen) • Somnolence • Urine foncée (couleur de thé) • Tendance à saigner ou à faire des bleus plus facilement • Perte d'appétit 		√
Problèmes intestinaux (colite) Signes et symptômes possibles : <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée ou selles plus fréquentes • Selles noires, goudroneuses ou collantes, pouvant contenir du sang ou du mucus • Sensibilité ou douleur intense au niveau de l'estomac (abdomen) 		√
Problèmes de glandes (touchant surtout la thyroïde, les surrénales, l'hypophyse et le pancréas) Signes et symptômes possibles : <ul style="list-style-type: none"> • Maux de tête persistants ou inhabituels • Accélération des battements cardiaques • Transpiration plus abondante • Sensation de froid • Grande fatigue • Étourdissements ou évanouissement 		√

Effets secondaires graves et mesure à prendre		
Symptôme / Effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé	
	Cas graves seulement	Tous les cas
<ul style="list-style-type: none"> • Gain ou perte de poids • Augmentation de l'appétit ou de la soif • Perte de cheveux • Constipation • Approfondissement de la voix • Pression sanguine très basse • Envie plus fréquente d'uriner • Nausées • Vomissements • Douleur à l'estomac (abdomen) • Changements de l'humeur ou du comportement (p. ex., baisse de la libido, irritabilité, trous de mémoire) 		
<p>Problèmes de reins (néphrite et insuffisance rénale)</p> <p>Signes et symptômes possibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Urine moins abondante • Présence de sang dans l'urine • Enflure des chevilles • Perte d'appétit 		√
<p>Problèmes de peau</p> <p>Signes et symptômes possibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Éruption cutanée • Démangeaisons • Cloques • Ulcères dans la bouche ou sur d'autres muqueuses 		√
<p>Réactions liées à la perfusion (parfois graves au point de mettre la vie en danger)</p> <p>Signes et symptômes possibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frissons ou tremblements • Fièvre • Démangeaisons ou éruption cutanée • Rougeur ou enflure du visage • Essoufflement ou respiration sifflante • Étourdissements ou impression de s'évanouir • Douleur au dos et/ou au cou 		√

Effets secondaires graves et mesure à prendre		
Symptôme / Effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé	
	Cas graves seulement	Tous les cas
Problèmes touchant d'autres parties du corps Signes et symptômes possibles : <ul style="list-style-type: none"> • Changements de la vision • Douleurs musculaires ou articulaires intenses ou persistantes • Faiblesse musculaire extrême • Douleur à la poitrine, essoufflement, battements cardiaques irréguliers (myocardite) 		√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable 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 signaler les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :

- en visitant le site Web de Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 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 :

Ne pas utiliser LIBTAYO après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte.

Conserver le produit au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C), dans son contenant d'origine pour le protéger de la lumière.

Ne pas congeler.

Ne pas agiter.

Une fois dilué dans un sac pour perfusion intraveineuse (i.v.), LIBTAYO peut être conservé pendant un maximum de 8 heures à la température ambiante (≤ 25 °C), et pendant un maximum de 24 heures au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). S'ils sont réfrigérés, les flacons et/ou les sacs pour perfusion i.v. doivent être ramenés à la température ambiante avant d'être utilisés.

Ne pas conserver les restes de solution aux fins d'utilisation ultérieure. Tout reste de solution doit être jeté conformément aux règlements locaux.

Conserver hors de la vue et de la portée des enfants.

Pour en savoir plus sur LIBTAYO :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements pour le patient sur le médicament. Vous pouvez les obtenir sur le site web de Santé Canada ou le site web de sanofi-aventis Canada (www.sanofi.ca), ou en composant le 1-800-265-7927.

Ce dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

LIBTAYO est une marque de commerce de Sanofi Biotechnology, France, utilisée sous licence.

Dernière révision : 10 avril 2019