

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

**Pf Libtayo®**

cémipлимab pour injection  
Solution pour perfusion (50 mg/mL)

Antinéoplasique, anticorps monoclonal

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

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

Date d'approbation initiale :  
10 avril 2019

Date de révision :  
15 décembre 2023

Version s-a 8.0 datée du 15 décembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 277229

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

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS	2023-04
1 INDICATIONS	2022-03
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	2023-12
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration	2023-04
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire	2023-12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, 7.1.4 Personnes âgées	2023-04
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées	2023-04

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	5
1.2 Personnes âgées .....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	5
4.3 Reconstitution .....	11
4.4 Administration .....	12
4.5 Dose oubliée .....	12
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>12</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>12</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>14</b>
7.1 Populations particulières .....	18
7.1.1 Femmes enceintes .....	18
7.1.2 Allaitement .....	18
7.1.3 Enfants .....	18
7.1.4 Personnes âgées .....	18
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>20</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	20
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	22
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	41
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives .....	43

8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché .....	48
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>48</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	48
9.3	Interactions médicament-comportement .....	48
9.4	Interactions médicament-médicament .....	48
9.5	Interactions médicament-aliment .....	48
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	48
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	48
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>49</b>
10.1	Mode d'action .....	49
10.3	Pharmacocinétique.....	49
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>51</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>51</b>
<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>52</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>52</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>53</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	53
14.3	Immunogénicité.....	74
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>75</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>75</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>		<b>76</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

#### **Carcinome épidermoïde cutané**

Libtayo (cémipлимab pour injection) est indiqué pour :

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

#### **Cancer du poumon non à petites cellules**

Libtayo (cémipлимab pour injection) est indiqué :

- en monothérapie pour le traitement de première intention des adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) exprimant  $\geq 50\%$  de cellules tumorales PD-L1 positives (score de proportion tumorale [TPS ou *Tumour Proportion Score*]  $\geq 50\%$ ), tel que déterminé par un test validé, mais négatif pour les aberrations génomiques *EGFR*, *ALK* ou *ROS1*, qui sont atteints :
  - d'un CPNPC localement avancé et qui ne sont pas admissibles à une résection chirurgicale ou à une chimioradiothérapie définitive, ou
  - d'un CPNPC métastatique.
- en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine pour le traitement de première intention des patients atteints d'un CPNPC dont les tumeurs sont exemptes d'aberrations génomiques *EGFR*, *ALK* ou *ROS1* et qui :
  - est localement avancé, ne peut être réséqué par chirurgie ou traité par une technique de chimioradiothérapie définitive, ou
  - est métastatique.

#### **Carcinome basocellulaire**

Libtayo (cémipлимab pour injection) est indiqué pour :

- le traitement des patients atteints d'un carcinome basocellulaire (CBC) localement avancé précédemment traités par un inhibiteur de la voie Hedgehog.

#### **Cancer du col de l'utérus**

Libtayo (cémipлимab pour injection) est indiqué pour :

- le traitement des adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine et qui ont besoin d'un traitement à action générale supplémentaire pour la prise en charge de leur maladie récidivante ou métastatique.

## 1.1 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

## 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Dans l'ensemble, on n'a pas observé de différence entre les patients âgés ( $\geq 65$  ans) et les plus jeunes (< 65 ans) quant à l'efficacité (voir les sections 7, [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et 7.1.4, [Personnes âgées](#)).

## 2 CONTRE-INDICATIONS

Libtayo 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 6, [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET](#) .

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Le traitement par Libtayo doit être instauré et supervisé par des professionnels de la santé ayant de l'expérience dans l'utilisation des anticancéreux.

#### Sélection des patients atteints d'un CPNPC

Avant la mise en route du traitement par Libtayo, un test validé confirmant l'expression de PD-L1 est requis chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique (voir la section 14, [ESSAIS CLINIQUES](#)).

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

La dose recommandée de Libtayo est de 350 mg toutes les 3 semaines, administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes.

- [CEC, CPNPC et CBC](#)  
Traitement jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables, selon la première éventualité.
- [Cancer du col de l'utérus](#)  
Traitement pendant 96 semaines ou jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables, selon la première éventualité.

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 (voir les sections 7, [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et 8, [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Lorsque Libtayo doit être administré en association avec d'autres agents, consulter la monographie de produit pour connaître les renseignements posologiques recommandés avant l'administration.

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

Effet indésirable	Gravité <sup>a</sup>	Modification de la dose	Interventions supplémentaires
<b>Effets indésirables d'origine immunitaire</b>			
Pneumonite	Grade 2	Suspendre Libtayo	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	Dose initiale de 2 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, à réduire graduellement
Colite	Grade 2 ou 3	Suspendre Libtayo	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	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	Suspendre Libtayo	Dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, à réduire graduellement

Effet indésirable	Gravité <sup>a</sup>	Modification de la dose	Interventions supplémentaires
	bilirubine totale > 1,5 et ≤ 3 × LSN	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	
	Grade ≥ 3 + AST ou ALT > 5 × LSN ou bilirubine totale > 3 × LSN	Cesser définitivement Libtayo	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	Amorcer une prise en charge symptomatique
		Reprendre Libtayo lorsque l'hyperthyroïdie se stabilise ou régresse à un grade de 0 ou 1	
Thyroïdite	Grade 3 ou 4	Suspendre Libtayo	Amorcer une prise en charge hormonale au besoin
		Reprendre Libtayo lorsque la thyroïdite se stabilise ou régresse à un grade de 0 ou de 1	
Hypophysite	Grade 2 à 4	Suspendre Libtayo	Dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, à réduire graduellement + 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	

Effet indésirable	Gravité <sup>a</sup>	Modification de la dose	Interventions supplémentaires
Insuffisance surrénale	Grade 2 à 4	Suspendre Libtayo	Dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, à réduire graduellement + hormonothérapie au besoin
		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	Amorcer un 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	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	Dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, à réduire graduellement
Effet indésirable cutané ou autre chez des patients déjà traités par l'idélalisib	Grade 2	Suspendre Libtayo	Amorcer une prise en charge immédiate, incluant une dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, à réduire graduellement
		Reprendre Libtayo si la réaction cutanée ou autre réaction d'origine immunitaire s'atténue et demeure entre les grades 0 et 1 après la réduction de la dose du	



Effet indésirable	Gravité <sup>a</sup>	Modification de la dose	Interventions supplémentaires
		corticostéroïde à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou l'équivalent	
	Grade 3 ou 4 (excluant les endocrinopathies) ou grade 2 récurrente	Cesser définitivement Libtayo	Amorcer une prise en charge immédiate, incluant une dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, à réduire graduellement
Néphrite	Hausse de la créatinine de grade 2	Suspendre Libtayo	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	
	Hausse de la créatinine de grade 3 ou 4	Cesser définitivement Libtayo	Dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, à réduire graduellement
Autre (voir la section 8, <a href="#">EFFETS INDÉSIRABLES</a> , <a href="#">Autres effets indésirables d'origine immunitaire</a> )	Grade 2 ou 3, selon la gravité ou le type d'effet	Suspendre Libtayo	Amorcer une prise en charge symptomatique, incluant une dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, au besoin, 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	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 3 selon le type d'effet ou grade 4 (excluant les endocrinopathies)</li> <li>Toxicité neurologique de grade 3 ou 4</li> </ul>	Cesser définitivement Libtayo	Dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, au besoin, à réduire graduellement

Effet indésirable	Gravité <sup>a</sup>	Modification de la dose	Interventions supplémentaires
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myocardite ou péricardite de grade 3 ou 4</li> <li>• Effet indésirable d'origine immunitaire (grade 3) récurrent</li> <li>• Effet indésirable d'origine immunitaire de grade 2 ou 3 persistant (≥ 12 semaines; excluant les endocrinopathies)</li> <li>• Incapacité de réduire la dose du corticostéroïde à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou l'équivalent en l'espace de 12 semaines</li> </ul>		
Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH)	Suspicion	Suspendre LIBTAYO	Instaurer le traitement
	Confirmé	Cesser définitivement	Instaurer/continuer le traitement pour la LHH
<b>Réactions liées à la perfusion</b>			
Réaction liée à la perfusion	Grade 1 ou 2	Interrompre la perfusion ou ralentir le débit	Amorcer une prise en charge symptomatique
	Grade 3 ou 4	Cesser définitivement Libtayo	

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

<sup>a</sup> Le grade de toxicité a été établi selon les CTCAE v4 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4*) du National Cancer Institute.

#### Enfants :

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour les enfants.

#### 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'analyses pharmacocinétiques de population, aucune modification de la posologie de Libtayo n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir la section 10, [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

### 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. D'après les résultats d'analyses pharmacocinétiques de population, aucune modification de la posologie de Libtayo n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (voir la section 10, [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

## **4.3 Reconstitution**

### 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 :

- à la température ambiante (maximum de 25 °C) pendant tout au plus 8 heures après sa préparation, incluant le temps d'administration de la perfusion.
- ou
- au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) pendant tout au plus 24 heures après sa préparation, incluant le temps d'administration de la perfusion. Le cas échéant, ramener la solution à la température ambiante avant de l'administrer.

Ne pas congeler.

Ne pas agiter.

#### 4.4 Administration

Libtayo s'administre 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.

Lorsqu'ils sont administrés en association avec un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine, les agents chimiothérapeutiques doivent être perfusés en premier, suivis du cémiplimab, le même jour. Utilisez des sacs et des filtres pour perfusion distincts pour chaque perfusion.

#### 4.5 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.

### 5 SURDOSAGE

On ne dispose d'aucun renseignement sur le surdosage avec Libtayo (cémiplimab pour injection). En cas de surdosage, surveiller étroitement le patient afin de déceler tout signe ou symptôme d'effet indésirable, et instaurer le traitement symptomatique qui s'impose, le cas échéant.

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

### 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

#### Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / 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

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.

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).

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

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

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

### Système immunitaire

On a relevé des cas graves et parfois mortels d'effets indésirables d'origine immunitaire chez des patients traités par Libtayo (voir les sections 4, [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et 8, [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Ces effets d'origine immunitaire peuvent toucher n'importe quel système ou organe et affecter plus d'un système ou appareil du corps simultanément. Ces effets peuvent se manifester à n'importe quel moment du traitement par Libtayo, mais ils peuvent aussi apparaître après l'interruption de celui-ci.

Les mises en garde et précautions relatives aux effets indésirables à médiation immunitaire s'appliquent à l'utilisation de Libtayo en monothérapie et aussi en association avec une chimiothérapie à base de platine.

Les directives concernant les effets indésirables d'origine immunitaire s'appliquent, que Libtayo soit utilisé en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie.

Il se peut que les patients traités par Libtayo ou par d'autres inhibiteurs de la voie de signalisation PD-1/PD-L1 subissent des effets indésirables d'origine immunitaire touchant plus d'un système ou appareil à la fois, notamment une myosite et une myocardite, ou une myasthénie grave.

Le dépistage et la prise en charge précoces des effets indésirables d'origine immunitaire sont essentiels à l'utilisation sécuritaire des anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1. 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. Surveiller le patient en continu (même après la dernière dose) afin de déceler tout signe ou symptôme d'effets indésirables immunitaires et 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 le traitement par Libtayo (voir la section 4, [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### 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 la section 8, [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 (voir la section 4, [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

#### 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 la section 8, [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 (voir la section 4, [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

#### 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 la section 8, [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 (voir la section 4, [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

#### Endocrinopathie d'origine immunitaire

Des cas d'endocrinopathie d'origine immunitaire, soient des endocrinopathies apparues pendant le traitement sans autre étiologie apparente, ont été observés chez des patients traités par Libtayo (voir la section 8, [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

#### *Troubles thyroïdiens (hypothyroïdie/hyperthyroïdie/thyroïdite)*

Des troubles thyroïdiens d'origine immunitaire ont été observés chez des patients recevant Libtayo. La thyroïdite peut s'accompagner ou non d'une modification des résultats aux épreuves de la fonction thyroïdienne. L'hypothyroïdie peut suivre l'hyperthyroïdie. Les troubles thyroïdiens 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 (voir la section 4, [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

#### *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 et une hormonothérapie au besoin (voir la section 4, [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

#### *Insuffisance surrénale*

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

Demeurer à l'affût de signes et symptômes d'insuffisance surrénale pendant et après le traitement. Le cas échéant, modifier le traitement en conséquence et instaurer une corticothérapie et une hormonothérapie au besoin (voir la section 4, [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

#### *Diabète de type 1*

Des cas de diabète de type 1 d'origine immunitaire, y compris des cas d'acidocétose diabétique, 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 (voir la section 4, [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

#### 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 à action générale) dont éruption cutanée, érythème polymorphe et pemphigoïde, ainsi que des cas (parfois mortels) de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/nécrolyse épidermique toxique (NET); voir la section 8, [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 et instaurer une corticothérapie.

En présence de signes ou de symptômes de SSJ ou de NET, adresser le patient à un spécialiste aux fins d'évaluation et de traitement, et modifier le traitement par Libtayo en conséquence (voir la section 4, [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Des cas de SSJ/NET/stomatite, y compris des cas de NET mortels, sont survenus après l'administration 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'idéalalisib, 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 cémiplimab en monothérapie, et un autre patient a présenté une myosite et une myasthénie grave après avoir reçu 2 doses de cémiplimab. 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 (voir la section 4, [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), tableau 1).



### Néphrite d'origine immunitaire

Des cas de néphrite d'origine immunitaire (c.-à-d. sans autre étiologie manifeste et exigeant une corticothérapie), y compris un cas mortel, ont été observés chez des patients traités par Libtayo (voir la section 8, [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Demeurer à l'affût d'altérations de la fonction rénale. Le cas échéant, modifier le traitement en conséquence et instaurer une corticothérapie (voir la section 4, [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### Autres effets indésirables d'origine immunitaire

On a relevé des cas d'autres effets indésirables d'origine immunitaire mortels ou à risque mortel chez des patients recevant Libtayo, y compris des cas d'encéphalomyélite paranéoplasique, de méningite, de myosite et de myocardite (voir la section 8, [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Des cas de rejet de greffe d'organe solide ont été rapportés après la commercialisation de Libtayo. Des cas de rejet de greffe d'organe solide ont également 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.

Des cas de réaction du greffon contre l'hôte ont été recensés après la commercialisation chez des patients traités par d'autres inhibiteurs de la PD-1/PD-L1 en association avec une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

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. Surveiller le patient afin de déceler tout signe ou symptôme d'effet indésirable immunitaire et le cas échéant, modifier le traitement en conséquence et administrer des corticostéroïdes, s'il y a lieu (voir les sections 4, [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et 8, [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Une lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) a été signalée après la commercialisation de LIBTAYO (voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché). Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes cliniques de LHH. Si une LHH est soupçonnée, l'administration de LIBTAYO doit être suspendue et le traitement instauré (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique). Si la LHH est confirmée, l'administration de LIBTAYO doit être définitivement interrompue.

### 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 la section 8, [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.

Interrompre la perfusion ou en ralentir le débit, ou cesser définitivement Libtayo en tenant compte de la gravité de la réaction (voir la section 4, [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## Santé reproductive : potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

On n'a pas étudié les effets du cémiplimab 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 la section 16, [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

### 7.1 Populations particulières

#### 7.1.1 Femmes enceintes

Compte tenu de son mode d'action, Libtayo peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte. On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi du cémiplimab 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 cémiplimab sur la reproduction animale (voir la section 16, [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

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

L'emploi du cémiplimab 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. Chez les femmes aptes à concevoir, le recours à une méthode de contraception efficace s'impose tout au long du traitement par le cémiplimab, ainsi qu'au cours des 4 mois suivant la dernière dose de Libtayo.

#### 7.1.2 Allaitement

On ignore si le cémiplimab 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.

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.

#### 7.1.3 Enfants

**Enfants (< 18 ans)** : On n'a pas établi l'efficacité et l'innocuité de Libtayo chez les enfants; Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication chez les enfants.

#### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans)** : Dans l'ensemble, aucune différence d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les plus jeunes. On a relevé une tendance vers une fréquence plus élevée d'événements

indésirables graves et d'abandons en raison d'événements indésirables chez les patients âgés de 65 ans ou plus comparativement à ceux âgés de moins de 65 ans.

Au départ, sur les 163 patients atteints d'un CEC métastatique ou localement avancé ayant reçu Libtayo lors d'essais cliniques, 63,2 % (103/163) avaient moins de 75 ans. Des effets indésirables liés au traitement de grade  $\geq 3$  sont survenus chez 8,7 % (9/103) des patients de moins de 75 ans et chez 18,3 % (11/60) des patients de 75 ans ou plus. Des effets indésirables survenus pendant le traitement (EIST) graves de grade  $\geq 3$  et liés au traitement sont survenus chez 3,9 % (4/103) des patients de moins de 75 ans et chez 13,3 % (8/60) des patients âgés de 75 ans ou plus. Sur les 108 patients évaluables pour l'efficacité, le taux de réponse objective des patients de 65 ans ou plus était de 46,1 % (35/76) et de 44 % (17/38) chez les patients âgés de 75 ans ou plus.

Lors d'une mise à jour ultérieure des 219 patients atteints d'un CEC métastatique ou localement avancé traités par Libtayo et inclus dans l'analyse de l'innocuité, 25,1 % (55/219) avaient moins de 65 ans, 34,2 % (75/219) avaient entre 65 et 75 ans et 40,6 % (89/219) avaient 75 ans ou plus. Des effets indésirables liés au traitement de grade  $\geq 3$  sont survenus chez 11,5 % (15/130) des patients de moins de 75 ans et chez 16,9 % (15/89) des patients de 75 ans ou plus. Des EIST graves de grade  $\geq 3$  sont survenus chez 20,8 % (27/130) des patients de moins de 75 ans et chez 38,2 % (34/89) des patients de 75 ans ou plus. Sur les 219 patients évaluables pour l'efficacité, le taux de réponse objective des patients de 65 ans ou plus était de 45,7 % (75/164) et de 44,9 % (40/89) chez les patients âgés de 75 ans ou plus.

#### Libtayo en monothérapie (études 1423, 1540, 1620, 1624 et 1676)

Sur les 1116 patients traités par Libtayo en monothérapie lors d'essais cliniques, 57,3 % (640/1116) avaient moins de 65 ans, 25,9 % (289/1116) avaient entre 65 et 75 ans et 16,8 % (187/1116) avaient 75 ans ou plus. Des événements indésirables de grade  $\geq 3$  sont survenus chez 39,8 % (115/289) des patients ayant entre 65 et 75 ans et chez 51,3 % (96/187) des patients de 75 ans ou plus. Des EIST graves sont survenus chez 26,9 % (172/640) des patients de moins de 65 ans, chez 30,1 % (87/289) des patients ayant entre 65 et 75 ans et chez 40,6 % (76/187) des patients de 75 ans ou plus. Des EIST ayant mené à l'abandon du traitement à l'étude sont survenus chez 7,3 % (47/640) des patients de moins de 65 ans, chez 7,6 % (22/289) des patients ayant entre 65 et 75 ans et chez 12,3 % (23/187) des patients de 75 ans ou plus.

#### Libtayo en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine (étude 16113)

Sur les 466 patients atteints d'un CPNPC avancé pris en compte dans l'analyse de l'efficacité, 312 avaient été traités par Libtayo et une chimiothérapie et les 154 autres, par une chimiothérapie. Sur les 312 patients traités par Libtayo et une chimiothérapie, 59 % (184/312) avaient moins de 65 ans, 35,3 % (110/312) étaient âgés de 65 à moins de 75 ans et 5,8 % (18/312) avaient 75 ans ou plus. Des événements indésirables de grade 3 ou plus sont survenus chez 40 % (44/110) des patients âgés de 65 à moins de 75 ans et chez 55,6 % (10/18) de ceux qui avaient 75 ans ou plus. Des EIST graves se sont produits chez 24,5 % (45/184) des patients de moins de 65 ans, 29,1 % (32/110) de ceux âgés de 65 à moins de 75 ans et 11,1 % (2/18) de ceux âgés de 75 ans ou plus. Des EIST ont motivé l'arrêt du traitement à l'étude chez 7,1 % (13/184) des patients de moins de 65 ans, 1,8 % (2/110) de ceux âgés de 65 à moins de 75 ans et 5,6 % (1/18) de ceux ayant 75 ans ou plus.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

#### **Carcinome épidermoïde cutané (études 1423 et 1540)**

Libtayo a été évalué en monothérapie ou en association lors de deux études cliniques non contrôlées (études 1423 [Phase 1] et 1540 [Phase 2]). Le recrutement initial (sur un total de 534 patients) comprenait 98 patients atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique (métastases ganglionnaires ou distantes) (CEC métastatique), 65 patients atteints d'un carcinome épidermoïde cutané localement avancé (CEC localement avancé) et 371 patients atteints d'autres tumeurs solides avancées.

Les patients atteints d'un CEC avancé présentant la maladie métastatique ou localement avancée qui ont pris part aux études 1423 et 1540 ont reçu Libtayo par 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 d'un CEC métastatique avancé et 10 étaient atteints d'un CEC localement avancé. Quant à l'étude 1540, multicentrique, menée en mode ouvert, elle comptait initialement 137 patients atteints d'un CEC métastatique ou localement avancé lors de la collecte des données. Chez les patients atteints d'un CEC avancé, la durée médiane de l'exposition initiale à Libtayo s'est établie à 20 semaines (de 3 jours à 71 semaines).

Dans une mise à jour ultérieure avec une collecte de données plus tardive, 56 nouveaux patients atteints d'un CEC métastatique ou localement avancé ont été inclus dans l'étude 1540 (soit un total de 193 patients). Les données d'innocuité mises à jour reflètent l'exposition à Libtayo de 219 patients atteints d'un CEC avancé [CEC métastatique (131 patients) et CEC localement avancé (88 patients)] provenant des études 1423 et 1540. Chez les 219 patients atteints d'un CEC avancé, la durée médiane d'exposition à Libtayo était de 38 semaines (extrêmes : 2 à 110 semaines).

Au départ, 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 : pneumonite (n = 1), insuffisance hépatique (n = 1) encéphalomyélite paranéoplasique (n = 1) et décès pour cause inconnue.

Dans une mise à jour ultérieure, parmi les 591 patients traités par Libtayo dans le cadre des études 1423 et 1540, un décès supplémentaire a été attribué au médicament à l'étude (pneumonite), portant à 5 (0,8 %) le total des patients décédés en raison d'effets indésirables liés au traitement.

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à Libtayo chez les 163 patients atteints d'un CEC avancé (CEC métastatique et localement avancé) dans le cadre des études 1423 et 1540. Initialement,

Libtayo a été abandonné définitivement en raison d'effets indésirables chez 8/163 (4,9 %) des patients atteints d'un CEC; seule la pneumonite a entraîné plus de 1 abandon définitif. Des effets indésirables graves sont survenus chez 13/163 (8 %) patients. Parmi les effets indésirables graves, seule la pneumonite est survenue chez plus de 1 patient. Aucun effet indésirable de grade 4 n'a été signalé. 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.

Dans une mise à jour ultérieure, Libtayo a été abandonné définitivement en raison d'effets indésirables chez 16/219 (7,3 %) des patients atteints d'un CEC ; seule la pneumonite a entraîné plus de 1 abandon définitif. Des effets indésirables graves sont survenus chez 19/219 (8,7 %) des patients. Parmi les effets indésirables graves, seule la pneumonite est survenue chez plus de 1 patient. L'effet indésirable de grade 4 signalé chez plus de 1 patient était la pneumonite. Les effets indésirables de grade 3 signalés chez plus de 1 patient étaient les suivants : pneumonite, hépatite, éruption cutanée, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, anémie et fatigue.

Aucun nouveau signal d'innocuité n'a été identifié lors de l'analyse finale.

### **Libtayo en monothérapie (études 1423, 1540, 1620, 1624 et 1676)**

Les données d'innocuité reflètent l'exposition à Libtayo en monothérapie chez 1116 patients porteurs de tumeurs solides avancées dans le cadre de cinq études cliniques, dont trois études multicohortes, menées en mode ouvert et comportant un seul groupe (études 1423, 1540 et 1620) et deux études multicentriques ouvertes avec répartition aléatoire (études 1624 et 1676). Ont pris part à ces études 219 patients atteints d'un CEC avancé (études 1540 et 1423), 138 patients atteints d'un CBC avancé (étude 1620), 355 patients atteints d'un CPNPC (étude 1624), 300 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique et 104 patients porteurs d'autres tumeurs solides avancées (étude 1423). Libtayo a été administré par voie intraveineuse aux doses suivantes : 3 mg/kg toutes les 2 semaines (n = 235), 350 mg toutes les 3 semaines (n = 849) ou d'autres doses (n = 32; 1 mg/kg toutes les 2 semaines, 10 mg/kg toutes les 2 semaines, 200 mg toutes les 2 semaines). La durée médiane de l'exposition à Libtayo était de 27 semaines (de 2 jours à 144 semaines). Parmi les 1116 patients, 51 % ont été exposés durant  $\geq 6$  mois et 23 % ont été exposés durant  $\geq 12$  mois.

Les caractéristiques de la population globale d'analyse de l'innocuité se déclinaient comme suit : âge médian – 62 ans (de 22 à 96 ans); sexe masculin – 58,8 % (n = 656); race blanche – 80,6 % (n = 900). Les patients affichaient un indice fonctionnel ECOG de 0 (40,9 %, n = 457) ou de 1 (59,0 %, n = 658); 56,7 % (n = 633) d'entre eux avaient déjà reçu au moins 1 traitement anticancéreux à action générale, et 54,2 % (n = 605) d'entre eux avaient fait l'objet d'une radiothérapie.

Chez les 1116 patients traités en monothérapie, les effets indésirables les plus fréquents (survenus chez  $\geq 15$  % des patients) étaient la douleur musculosquelettique, la fatigue, l'éruption cutanée, l'anémie et la diarrhée. Les anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire de grade 3 ou 4 les plus fréquentes (survenues chez  $\geq 2$  % des patients) étaient les suivantes : lymphopénie, anémie, hyponatrémie, hypophosphatémie, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hyperkaliémie, hausse du taux de phosphatase alcaline, hypokaliémie et hausse du taux d'alanine aminotransférase.

Les événements indésirables ont été graves chez 30,0 % des patients. Les effets indésirables graves les plus fréquents (survenus chez  $\geq 1$  % des patients) étaient la pneumonie, l'infection des voies urinaires et la pneumonite.

Des événements indésirables ont mené à l'abandon définitif du traitement par le cémipimab chez 8,2 % des patients. Les plus fréquents (survenus chez > 2 patients) étaient les suivants : pneumonite, hépatite auto-immune, hépatite d'origine immunitaire, hépatite, pneumonie, colite, lésion rénale aiguë, hausse du taux d'alanine aminotransférase et hausse du taux d'aspartate aminotransférase.

Des effets indésirables d'origine immunitaire, dont certains étaient de grade 5 (0,4 %), de grade 4 (0,6 %), de grade 3 (5,4 %) et de grade 2 (10,9 %) sont survenus chez 20,5 % des patients traités par le cémipimab dans le cadre d'études cliniques. Les effets indésirables d'origine immunitaire ont mené à l'abandon définitif du traitement par le cémipimab chez 4,6 % des patients. L'hypothyroïdie (7,1 %), l'hyperthyroïdie (3,2 %), la pneumonite d'origine immunitaire (2,7 %), l'hépatite d'origine immunitaire (2,4 %), la colite d'origine immunitaire (2,1 %) et les effets indésirables cutanés d'origine immunitaire (1,6 %) ont été les effets indésirables d'origine immunitaire le plus souvent observés (voir « Description d'effets indésirables d'intérêt [Monothérapie; études 1423, 1540, 1620, 1624 et 1676] » ci-dessous ainsi que les sections 7, [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et 4, [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Dans une analyse groupée subséquente d'études sur la monothérapie (1 423, 1 540, 1 620, 1 624 et 1 676) chez 1 281 patients, aucun nouveau signal d'innocuité n'a été identifié.

### **Libtayo en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine (étude 16113)**

Chez les patients atteints d'un CPNPC avancé ou métastatique traité par Libtayo et une chimiothérapie à base de sels de platine, des effets indésirables d'origine immunitaire sont survenus chez 18,9 % des patients, y compris des effets de grade 5 (0,3 %), de grade 3 (2,6 %) et de grade 2 (7,4 %). Les effets indésirables d'origine immunitaire ont mené à l'abandon définitif du traitement par le cémipimab chez 1,0 % des patients. Les effets indésirables d'origine immunitaire les plus fréquents étaient l'hypothyroïdie (7,7 %), l'hyperthyroïdie (5,1 %), la hausse de la thyrostimuline sanguine (4,2 %), la réaction cutanée d'origine immunitaire (1,9 %), la pneumonite d'origine immunitaire (1,9 %) et la baisse de la thyrostimuline sanguine (1,6 %) (voir « Description d'effets indésirables d'intérêt (Monothérapie; études 1423, 1540, 1620, 1624 et 1676) » ci-dessous, 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## **8.2 Effets indésirables observés dans les 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.

### **Carcinome épidermoïde cutané (études 1423 et étude 1540)**

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



**Tableau 2 : Effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des patients atteints d'un CEC avancé lors des études 1423 et 1540**

Effets indésirables*	Cémiplimab N = 163	
	Tous grades N (%)	Grades 3-4 N (%)
<b>Troubles endocriniens</b>		
Hypothyroïdie	12 (7,4 %)	0
Hyperthyroïdie	3 (1,8 %)	0
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Diarrhée <sup>c</sup>	20 (12,3 %)	1 (0,6 %)
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>		
Fatigue <sup>d</sup>	34 (20,9 %)	1 (0,6 %)
<b>Troubles hépatobiliaires</b>		
Hépatite	3 (1,8 %)	3 (1,8 %)
<b>Lésions, empoisonnement et complications chirurgicales</b>		
Réaction liée à la perfusion	7 (4,3 %)	0
<b>Investigations</b>		
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
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs</b>		
Arthrite	2 (1,2 %)	1 (0,6 %)
Myalgie	4 (2,5 %)	1 (0,6 %)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Pneumonite	6 (3,7 %)	2 (1,2 %)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Éruption cutanée <sup>a</sup>	32 (19,6 %)	2 (1,2 %)
Prurit <sup>b</sup>	17 (10,4 %)	0

\* Grades de toxicité établis selon la version 4.03 des CTCAE du NCI.

<sup>a</sup> Le terme diarrhée comprend diarrhée et colite.

<sup>b</sup> Le terme fatigue comprend fatigue et asthénie.

<sup>c</sup> Le terme éruption cutanée comprend éruption maculo-papuleuse, éruption cutanée, dermatite, éruption cutanée généralisée, dermatose bulleuse, toxidermie, érythème, éruption cutanée érythémateuse, éruption maculaire, éruption cutanée prurigineuse et réaction cutanée.

<sup>d</sup> Le terme prurit comprend prurit et prurit allergique.

Dans une mise à jour ultérieure des études 1423 et 1540 (N = 219), les caractéristiques de la population à l'étude des patients atteints d'un CEC avancé se déclinaient comme suit : âge médian – 72 ans (de 38 à 96 ans); sexe masculin – 83,1 % (n = 182); race blanche – 96,3 % (n = 211). Les patients affichaient un indice fonctionnel ECOG de 0 (43,8 %, n = 96) ou de 1 (56,2 %, n = 123); 36,5 % (n = 80) d'entre eux avaient déjà reçu au moins 1 traitement anticancéreux à action générale, et 69,4 % (n = 152) d'entre eux avaient fait l'objet d'une radiothérapie. L'incidence des événements indésirables suivants (définis ci-dessus) avait augmenté : prurit (tous grades : 17,8 %; grade 3+ : 0 %), diarrhée (tous grades : 24,2 %; grade 3+ : 0,5 %), fatigue (tous grades : 32,4 %; grade 3+ : 2,3 %), myalgie (tous grades : 4,6 %; grade 3+ : 0 %), hausse de l'alanine aminotransférase (tous grades : 6,4 %; grade 3+ : 0,5 %), hausse de l'aspartate aminotransférase (tous grades : 5,5 %; grade 3+ : 0,9 %), hausse de la phosphatase alcaline sanguine (tous grades : 5,0 %; grade 3+ : 0 %), hausse de la créatinine sanguine (tous grades : 6,8 %; grade 3+ : 0,5 %), hypothyroïdie (tous grades : 10,0 %; grade 3+ : 0 %), hyperthyroïdie (tous grades : 2,7 %; grade 3+ : 0 %), pneumonite (tous grades : 5,9 %; grade 3+ : 2,3 %) et réaction liée à la perfusion (tous grades :



4,6 %; grade 3+ : 0 %). De plus, les événements indésirables suivants ont également été notés chez  $\geq 1$  % des patients atteints d'un CEC avancé : toux (tous grades : 14,2 %; grade 3+ : 0 %), anémie (tous grades : 11,4 %; grade 3+ : 3,7 %), hypertension (tous grades : 7,3 %; grade 3+ : 3,2 %), cellulite (tous grades : 5,5 %; grade 3+ : 3,7 %), pneumonie (tous grades : 3,7 %; grade 3+ : 2,7 %), hyperglycémie (tous grades : 3,2 %; grade 3+ : 1,8 %) et septicémie (tous grades : 2,3 %, grade 3+ : 2,3 %).

Aucun nouveau signal d'innocuité n'a été identifié lors de l'analyse finale.

### **Cancer du poumon non à petites cellules**

#### **Traitement de première intention du CPNPC par Libtayo en monothérapie (étude 1624)**

L'innocuité de Libtayo a été évaluée chez 355 patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique au cours de l'étude 1624 (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)). Les patients ont reçu Libtayo à 350 mg toutes les 3 semaines (n = 355) ou la chimiothérapie choisie par l'investigateur (n = 342) parmi l'un ou l'autre des schémas suivants : paclitaxel plus cisplatine ou carboplatine; gemcitabine plus cisplatine ou carboplatine; ou pemetrexed plus cisplatine ou carboplatine suivi d'un traitement d'entretien facultatif par le pemetrexed. La durée médiane d'exposition a été de 27,3 semaines (de 9 jours à 115 semaines) dans le groupe Libtayo, et de 17,7 semaines (de 18 jours à 86,7 semaines) dans le groupe chimiothérapie. Dans le groupe Libtayo, 54 % des patients ont été exposés à Libtayo durant  $\geq 6$  mois, et 22 % y ont été exposés durant  $\geq 12$  mois.

Les caractéristiques de la population incluse dans l'analyse de l'innocuité s'établissaient comme suit : âge médian – 63 ans (de 31 à 79 ans); âge  $\geq 65$  ans – 44 %; sexe masculin – 88 %; race blanche – 86 %; maladie métastatique – 82 % et maladie localement avancée – 18 %; indice fonctionnel ECOG de 0 (27 %) ou de 1 (73 %).

Le traitement par Libtayo a été abandonné de façon définitive en raison d'effets indésirables chez 6 % des patients; les effets indésirables ayant mené à l'abandon définitif du traitement chez au moins 2 patients étaient la pneumonite, la pneumonie, l'AVC ischémique et la hausse du taux d'aspartate aminotransférase.

Durant l'étude 1624, 28 % des patients faisant partie du groupe cémiplimab et 28 % des patients inclus dans le groupe chimiothérapie ont présenté au moins 1 événement indésirable grave. L'EIST (terme privilégié) grave le plus fréquent (survenu chez  $\geq 5$  % des patients) a été la pneumonie, tant dans le groupe cémiplimab que dans le groupe chimiothérapie.

Les EIST les plus fréquents (survenus chez  $\geq 10$  % des patients) dans le groupe cémiplimab étaient l'anémie, la diminution de l'appétit et la fatigue. Dans le groupe chimiothérapie, les EIST les plus fréquents (survenus chez  $\geq 20$  % des patients) étaient l'anémie, les nausées et l'alopécie. Des EIST de grade  $\geq 3$  ont été signalés chez 37 % des patients du groupe cémiplimab et chez 48 % des patients du groupe chimiothérapie. Les effets indésirables de grade 3-4 les plus fréquents (survenus chez  $> 2$  % des patients) dans le groupe cémiplimab étaient l'anémie, la pneumonie, la hausse du taux d'aspartate aminotransférase et la dyspnée; les effets indésirables de grade 3-4 les plus fréquents (survenus chez  $> 2$  % des patients) dans le groupe chimiothérapie étaient l'anémie, la neutropénie, la thrombocytopénie, la pneumonie, la diarrhée et la fatigue. Des EIST de grade 5 ont été signalés chez 9,6 % des patients du groupe cémiplimab et chez 9,1 % des patients du groupe chimiothérapie. Les effets indésirables de grade 5 les plus fréquents étaient, dans le groupe cémiplimab, les troubles cardiaques (myocardite auto-immune, insuffisance cardiaque, arrêt cardiorespiratoire, insuffisance

cardiopulmonaire; n = 1 pour chacun). Dans le groupe chimiothérapie, les effets indésirables de grade 5 les plus fréquents étaient la pneumonie et l'embolie pulmonaire (2 patients).

Le tableau 3 présente un résumé des effets indésirables survenus chez  $\geq 1$  % des patients. Le tableau 8 résume les anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire de grade 3 ou 4 ayant été observées chez les patients traités Libtayo.

**Tableau 3 : Effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des patients atteints d'un CPNPC durant l'étude 1624**

Effets indésirables*	Cémiplimab N = 355		Chimiothérapie N = 342	
	Tous grades N (%)	Grades 3-5 N (%)	Tous grades N (%)	Grades 3-5 N (%)
<b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>				
Anémie	52 (14,6 %)	12 (3,4 %)	171 (50,0 %)	56 (16,4 %)
Thrombocytopénie	7 (2,0 %)	0	52 (15,2 %)	28 (8,2 %)
Neutropénie	6 (1,7 %)	2 (0,6 %)	63 (18,4 %)	35 (10,2 %)
<b>Troubles endocriniens</b>				
Hypothyroïdie	23 (6,5 %)	0	0	0
Hyperthyroïdie	16 (4,5 %)	0	6 (1,8 %)	0
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Constipation	27 (7,6 %)	0	52 (15,2 %)	0
Diarrhée	25 (7,0 %)	1 (0,3 %)	32 (9,4 %)	7 (2,0 %)
Douleur abdominale <sup>a</sup>	24 (6,8 %)	1 (0,3 %)	18 (5,3 %)	1 (0,3 %)
Nausées	22 (6,2 %)	0	97 (28,4 %)	4 (1,2 %)
Vomissements	15 (4,2 %)	0	49 (14,3 %)	4 (1,2 %)
Sécheresse buccale	9 (2,5 %)	0	0	0
Stomatite	9 (2,5 %)	0	13 (3,8 %)	1 (0,3 %)
Colite <sup>b</sup>	6 (1,7 %)	1 (0,3 %)	0	0
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>				
Fatigue <sup>c</sup>	48 (13,5 %)	4 (1,1 %)	89 (26,0 %)	7 (2,0 %)
Pyrexie <sup>d</sup>	25 (7,0 %)	0	18 (5,3 %)	0
Œdème <sup>e</sup>	17 (4,8 %)	1 (0,3 %)	11 (3,2 %)	0
<b>Troubles hépatobiliaires</b>				
Hépatite <sup>f</sup>	8 (2,3 %)	4 (1,1 %)	2 (0,6 %)	1 (0,3 %)
<b>Infections et infestations</b>				
Pneumonie <sup>g</sup>	35 (9,9 %)	19 (5,4 %)	39 (11,4 %)	21 (6,1 %)
Infection des voies respiratoires supérieures <sup>h</sup>	22 (6,2 %)	3 (0,8 %)	21 (6,1 %)	2 (0,6 %)
Infection des voies urinaires	5 (1,4 %)	0	5 (1,5 %)	2 (0,6 %)
<b>Lésions, empoisonnement et complications chirurgicales</b>				
Réaction liée à la perfusion	10 (2,8 %)	0	2 (0,6 %)	0
<b>Investigations</b>				
Hausse de l'alanine aminotransférase	29 (8,2 %)	5 (1,4 %)	18 (5,3 %)	1 (0,3 %)
Hausse de l'aspartate aminotransférase	27 (7,6 %)	8 (2,3 %)	15 (4,4 %)	1 (0,3 %)
Hausse de la créatinine	21 (5,9 %)	1 (0,3 %)	24 (7,0 %)	1 (0,3 %)
Hausse de la phosphatase alcaline sanguine	19 (5,4 %)	3 (0,8 %)	10 (2,9 %)	1 (0,3 %)
Diminution du poids	16 (4,5 %)	2 (0,6 %)	22 (6,4 %)	0
Augmentation de l'amylase	14 (3,9 %)	1 (0,3 %)	3 (0,9 %)	1 (0,3 %)
Augmentation du poids	10 (2,8 %)	2 (0,6 %)	1 (0,3 %)	0
Augmentation du lactate déshydrogénase	7 (2,0 %)	1 (0,3 %)	2 (0,6 %)	0
Augmentation de la lipase	6 (1,7 %)	1 (0,3 %)	0	0
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Diminution de l'appétit	42 (11,8 %)	2 (0,6 %)	63 (18,4 %)	1 (0,3 %)
Hypoalbuminémie	23 (6,5 %)	2 (0,6 %)	24 (7,0 %)	3 (0,9 %)
Hyperglycémie	18 (5,1 %)	1 (0,3 %)	14 (4,1 %)	0
Hypokaliémie	11 (3,1 %)	3 (0,8 %)	14 (4,1 %)	5 (1,5 %)
Hyperkaliémie	11 (3,1 %)	2 (0,6 %)	5 (1,5 %)	2 (0,6 %)
Hypomagnésémie	8 (2,3 %)	0	29 (8,5 %)	2 (0,6 %)
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs</b>				

Effets indésirables*	Cémiplimab N = 355		Chimiothérapie N = 342	
	Tous grades N (%)	Grades 3-5 N (%)	Tous grades N (%)	Grades 3-5 N (%)
Système ou organe/Terme privilégié				
Douleur musculosquelettique <sup>i</sup>	92 (25,9 %)	2 (0,6 %)	93 (27,2 %)	5 (1,5 %)
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Céphalées	18 (5,1 %)	1 (0,3 %)	5 (1,5 %)	0
Neuropathie périphérique <sup>j</sup>	9 (2,5 %)	1 (0,3 %)	65 (19,0 %)	2 (0,6 %)
<b>Troubles psychiatriques</b>				
Insomnie	21 (5,9 %)	0	18 (5,3 %)	0
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>				
Néphrite <sup>k</sup>	6 (1,7 %)	1 (0,3 %)	8 (2,3 %)	2 (0,6 %)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				
Toux	38 (10,7 %)	0	28 (8,2 %)	1 (0,3 %)
Dyspnée <sup>m</sup>	34 (9,6 %)	7 (2,0 %)	25 (7,3 %)	6 (1,8 %)
Pneumonite <sup>n</sup>	13 (3,7 %)	3 (0,8 %)	2 (0,6 %)	0
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>				
Éruption cutanée <sup>o</sup>	55 (15,5 %)	5 (1,4 %)	20 (5,8 %)	0
Prurit	27 (7,6 %)	0	12 (3,5 %)	0

\* Grades de toxicité établis selon la version 4.03 des CTCAE du NCI.

<sup>a</sup> Le terme douleur abdominale comprend douleur abdominale, douleur dans le haut de l'abdomen, gêne abdominale, douleur dans le bas de l'abdomen et gêne épigastrique.

<sup>b</sup> Le terme colite comprend colite, entérocolite et entérocolite d'origine immunitaire.

<sup>c</sup> Le terme fatigue comprend fatigue, asthénie et malaise.

<sup>d</sup> Le terme pyrexie comprend pyrexie et hyperthermie.

<sup>e</sup> Le terme œdème comprend œdème périphérique, œdème de la face, œdème généralisé, enflure périphérique et enflure de la face.

<sup>f</sup> Le terme hépatite comprend hépatite auto-immune, hépatite, hépatite d'origine immunitaire, hépatite toxique, hépatotoxicité et lésion hépatique.

<sup>g</sup> Le terme pneumonie comprend pneumonie, infection des voies respiratoires inférieures, pneumonie atypique et pneumonie bactérienne.

<sup>h</sup> Le terme infection des voies respiratoires supérieures comprend rhinopharyngite, infection virale des voies respiratoires supérieures, pharyngite, rhinite, sinusite et infection des voies respiratoires.

<sup>i</sup> Le terme douleur musculosquelettique comprend dorsalgie, arthralgie, douleur aux membres, douleur musculosquelettique, douleur thoracique musculosquelettique, douleur osseuse, myalgie, douleur cervicale, douleur rachidienne et raideur musculosquelettique.

<sup>j</sup> Le terme neuropathie périphérique comprend neuropathie périphérique, paresthésie, neuropathie sensorielle périphérique et polyneuropathie.

<sup>k</sup> Le terme néphrite comprend lésion rénale aiguë, néphrite, néphropathie toxique, insuffisance rénale et dysfonction rénale.

<sup>l</sup> Le terme toux comprend toux et toux productive.

<sup>m</sup> Le terme dyspnée comprend dyspnée et dyspnée d'effort.

<sup>n</sup> Le terme pneumonite comprend pneumonite, pneumonite d'origine immunitaire et pneumopathie interstitielle.

<sup>o</sup> Le terme éruption cutanée comprend éruption cutanée, dermatite, urticaire, éruption maculo-papuleuse, érythème, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée prurigineuse, psoriasis, dermatite auto-immune, dermatite acnéiforme, dermatite allergique, dermatite atopique, dermatose bulleuse, toxidermie, dyshidrose, lichen plan et réaction cutanée.

### **Cancer du poumon non à petites cellules (étude 16113) – Libtayo en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine**

L'innocuité de Libtayo associé à une chimiothérapie à base de sels de platine a été évaluée chez 465 patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique dans l'étude 16113 (voir la section 14 ESSAIS CLINIQUES). Les patients ont reçu Libtayo à 350 mg toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine toutes les 3 semaines pendant 4 cycles (n = 312; Libtayo et groupe chimiothérapie) ou un placebo toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine toutes les 3 semaines pendant 4 cycles (n = 153; groupe placebo et groupe chimiothérapie). La durée médiane de l'exposition était de 38,5 semaines (extrêmes : 10 jours à 102,6 semaines) dans le groupe Libtayo et une chimiothérapie à base de sels de platine et de

21,3 semaines (extrêmes : 4 jours à 95 semaines) dans le groupe recevant le placebo et une chimiothérapie à base de sels de platine. Dans le groupe Libtayo et une chimiothérapie à base de sels de platine, 71,8 % des patients ont été exposés à Libtayo pendant  $\geq$  24 semaines et 27,9 % ont été exposés pendant  $\geq$  60 semaines.

Les caractéristiques de la population analysée dans le cadre de l'étude de l'innocuité étaient les suivantes : âge médian – 63 ans (de 25 à 82 ans), 188 (40,3 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, sexe masculin – 268 (85,9 %), race blanche – 267 (85,6 %). 397 (85,2 %) patients présentaient une maladie métastatique et 69 (14,8 %) une maladie localement avancée. Les patients affichaient un indice fonctionnel ECOG de 0 (16,3 %, n = 51) ou de 1 (83 %, n = 259)

Des événements indésirables ont mené à l'abandon définitif du traitement par Libtayo chez 5,1 % des patients. Les plus fréquents (survenus chez > 2 patients) étaient les suivants : anémie et hausse du taux d'alanine aminotransférase.

Des événements indésirables graves sont survenus chez 25,3 % des patients du groupe Libtayo et chimiothérapie et chez 22,2 % des patients du groupe placebo et chimiothérapie. Les événements indésirables graves les plus fréquents survenus chez  $\geq$  2 % des patients du groupe Libtayo et chimiothérapie étaient la pneumonie (2,9 %) et l'anémie (2,9 %); dans le groupe placebo et chimiothérapie, ces événements indésirables étaient la pneumonie (2,0 %) et la neutropénie fébrile (2,6 %).

Les effets indésirables les plus fréquents (survenus chez  $\geq$  20 % des patients dans le groupe Libtayo et chimiothérapie) étaient l'anémie, l'alopecie, la douleur musculosquelettique, les nausées, la fatigue et la neuropathie périphérique. Les effets indésirables les plus fréquents (survenus chez  $\geq$  20 % des patients dans le groupe placebo et chimiothérapie) étaient l'alopecie, la douleur musculosquelettique et l'anémie. Les effets indésirables de grade 3 ou de grade 4 les plus fréquents (survenus chez  $\geq$  2 % des patients dans le groupe Libtayo et chimiothérapie) étaient l'anémie, la neutropénie, la fatigue, la baisse du nombre de globules blancs, l'hyponatrémie, la thrombocytopenie, la baisse du nombre de neutrophiles, la pneumonie, la hausse du taux de l'alanine aminotransférase et la dyspnée. Les effets indésirables de grade 3-4 les plus fréquents (survenus chez  $\geq$  2 % des patients dans le groupe placebo et chimiothérapie) étaient l'anémie, la neutropénie, la neutropénie fébrile, la pneumonie, la fatigue, la hausse du taux de l'alanine aminotransférase, la hausse du taux de l'aspartate aminotransférase, la baisse du nombre de globules blancs et la baisse du nombre de neutrophiles. Des effets indésirables fatals (grade 5), indépendamment du lien de causalité, sont survenus chez 6,1 % des patients dans le groupe Libtayo et chimiothérapie et chez 7,8 % des patients dans le groupe placebo et chimiothérapie. Les effets indésirables de grade 5 survenus dans le groupe Libtayo et chimiothérapie comprenaient le décès pour cause inconnue, la mort subite, la pneumonite et la thrombose de l'artère mésentérique. Les effets indésirables de grade 5 survenus dans le groupe placebo et chimiothérapie comprenaient l'embolie pulmonaire et la colite.

Le tableau 4 rend compte de la fréquence des effets indésirables survenus chez au moins 1 % des sujets de l'étude 16113 qui ont été traités par Libtayo en association avec une chimiothérapie.

**Tableau 1 : Effets indésirables survenus chez  $\geq 1$  % des patients atteints d'un CPNPC traité par Libtayo en association avec une chimiothérapie dans le cadre de l'étude 16113**

Effets indésirables*	Cémiplimab + chimiothérapie N = 312	
	Tous grades N (%)	Grades 3-5 N (%)
<b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>		
Anémie	136 (43,6 %)	31 (9,9 %)
Neutropénie	48 (15,4 %)	18 (5,8 %)
Thrombocytopénie	41 (13,1 %)	8 (2,6 %)
Leucopénie	18 (5,8 %)	3 (1,0 %)
Thrombocytose	7 (2,2 %)	0
Leucocytose	5 (1,6 %)	0
Neutropénie fébrile	4 (1,3 %)	4 (1,3 %)
<b>Troubles cardiaques</b>		
Tachycardie	4 (1,3 %)	0
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>		
Acouphène	3 (1,0 %)	0
<b>Troubles endocriniens</b>		
Hypothyroïdie	28 (9,0 %)	1 (0,3 %)
Hyperthyroïdie <sup>a</sup>	19 (6,1 %)	1 (0,3 %)
<b>Troubles oculaires</b>		
Production accrue de larmes	6 (1,9 %)	0
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Nausées	78 (25,0 %)	0
Constipation	43 (13,8 %)	1 (0,3 %)
Vomissements	38 (12,2 %)	0
Diarrhée	33 (10,6 %)	4 (1,3 %)
Douleur abdominale <sup>b</sup>	16 (5,1 %)	1 (0,3 %)
Stomatite	10 (3,2 %)	2 (0,6 %)
Gastrite	4 (1,3 %)	0
Ballonnement abdominal	3 (1,0 %)	0
Colite	3 (1,0 %)	1 (0,3 %)
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>		
Fatigue <sup>c</sup>	73 (23,4 %)	12 (3,8 %)
Pyrexie <sup>†</sup>	19 (6,1 %)	1 (0,3 %)
Œdème <sup>d</sup>	18 (5,8 %)	1 (0,3 %)
Douleur thoracique non cardiaque	14 (4,5 %)	1 (0,3 %)
<b>Troubles hépatobiliaires</b>		
Hépatite <sup>e</sup>	8 (2,6 %)	3 (1,0 %)
Hyperbilirubinémie	5 (1,6 %)	0
<b>Troubles du système immunitaire</b>		
Hypersensibilité	3 (1,0 %)	1 (0,3 %)
<b>Infections et infestations</b>		
Conjonctivite	4 (1,3 %)	0
<b>Investigations</b>		
Hausse de l'alanine aminotransférase	51 (16,3 %)	7 (2,2 %)
Hausse de l'aspartate aminotransférase	46 (14,7 %)	1 (0,3 %)
Diminution du poids	35 (11,2 %)	4 (1,3 %)
Hausse de la créatininémie	31 (9,9 %)	1 (0,3 %)
Augmentation du poids	24 (7,7 %)	0

Effets indésirables*	Cémiplimab + chimiothérapie N = 312	
	Tous grades N (%)	Grades 3-5 N (%)
Baisse du nombre de leucocytes	23 (7,4 %)	10 (3,2 %)
Augmentation de l'amylase	22 (7,1 %)	3 (1,0 %)
Augmentation de la lactate déshydrogénase	22 (7,1 %)	0
Augmentation de l'urémie	21 (6,7 %)	0
Hausse de la phosphatase alcaline sanguine	17 (5,4 %)	0
Diminution du nombre de plaquettes	17 (5,4 %)	3 (1,0 %)
Hausse de la thyroestimuline sanguine	15 (4,8 %)	0
Augmentation de l'acide urique	15 (4,8 %)	0
Augmentation de la lipase	15 (4,8 %)	1 (0,3 %)
Baisse du nombre de neutrophiles	12 (3,8 %)	8 (2,6 %)
Baisse du nombre de lymphocytes	11 (3,5 %)	3 (1,0 %)
Baisse de la thyroestimuline sanguine	7 (2,2 %)	0
Hausse de la bilirubinémie	6 (1,9 %)	1 (0,3 %)
Augmentation du potassium sérique	4 (1,3 %)	1 (0,3 %)
Augmentation de la bilirubine conjuguée	3 (1,0 %)	0
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Hyperglycémie	55 (17,6 %)	6 (1,9 %)
Diminution de l'appétit	53 (17,0 %)	3 (1,0 %)
Hypoalbuminémie	32 (10,3 %)	2 (0,6 %)
Hypokaliémie	20 (6,4 %)	3 (1,0 %)
Hypocalcémie	19 (6,1 %)	1 (0,3 %)
Hyperkaliémie	15 (4,8 %)	0
Hyperuricémie	15 (4,8 %)	1 (0,3 %)
Hyponatrémie	15 (4,8 %)	9 (2,9 %)
Hypomagnésémie	13 (4,2 %)	0
Hypercalcémie	9 (2,9 %)	1 (0,3 %)
Hypophosphatémie	3 (1,0 %)	1 (0,3 %)
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs</b>		
Douleur musculosquelettique <sup>i</sup>	84 (26,9 %)	4 (1,3 %)
Faiblesse musculaire	4 (1,3 %)	1 (0,3 %)
Arthrite <sup>g</sup>	3 (1,0 %)	0
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Neuropathie périphérique <sup>h</sup>	66 (21,2 %)	0
Hypoesthésie	4 (1,3 %)	0
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Insomnie	34 (10,9 %)	0
Humeur altérée	10 (3,2 %)	0
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>		
Néphrite <sup>i</sup>	13 (4,2 %)	2 (0,6 %)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Dyspnée <sup>l</sup>	40 (12,8 %)	7 (2,2 %)
Toux <sup>k</sup>	22 (7,1 %)	1 (0,3 %)
Pneumonite <sup>l</sup>	14 (4,5 %)	2 (0,6 %)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Alopécie	115 (36,9 %)	0
Éruption cutanée <sup>m</sup>	39 (12,5 %)	4 (1,3 %)
Prurit	14 (4,5 %)	0

Effets indésirables*	Cémiplimab + chimiothérapie	
	N = 312	
	Tous grades N (%)	Grades 3-5 N (%)
Peau sèche	6 (1,9 %)	0
* Grades de toxicité établis selon la version 4,03 des CTCAE du NCI.		
a L'hyperthyroïdie comprend hyperthyroïdie, maladie de Basedow et le goitre nodulaire toxique.		
b Le terme douleur abdominale comprend douleur abdominale et douleur abdominale haute.		
c Le terme fatigue comprend asthénie, fatigue et malaise.		
d Le terme œdème comprend œdème périphérique, enflure périphérique, œdème et œdème de la face.		
e Le terme hépatite comprend fonction hépatique anormale, lésion hépatique d'origine médicamenteuse, hépatite, hépatite aiguë, hépatotoxicité et hépatite d'origine immunitaire.		
f Le terme douleur musculosquelettique comprend arthralgie, dorsalgie, douleur aux membres, myalgie, douleur osseuse, douleur musculosquelettique, douleur cervicale, douleur thoracique musculosquelettique et douleur rachidienne.		
g Le terme arthrite comprend arthrite et arthrite auto-immune.		
h Le terme neuropathie périphérique comprend neuropathie sensorielle périphérique, neuropathie périphérique, paresthésie et polyneuropathie.		
i Le terme néphrite comprend lésion rénale aiguë, insuffisance rénale, atteinte rénale, néphrite tubulo-interstitielle et néphrite d'origine immunitaire.		
j Le terme dyspnée comprend dyspnée et dyspnée d'effort.		
k Le terme toux comprend toux et toux productive.		
l Le terme pneumonite comprend pneumonite et pneumonite d'origine immunitaire.		
m Le terme éruption cutanée comprend éruption cutanée, éruption maculo-papuleuse, dermatite, psoriasis, éruption cutanée papuleuse, urticaire, dermatite allergique, érythème, lichen plan, éruption cutanée maculeuse, éruption cutanée prurigineuse et réaction cutanée et toxidermie.		

### **Carcinome basocellulaire (étude 1620)**

L'innocuité de Libtayo a été évaluée chez 132 patients atteints d'un CBC avancé (CBC métastatique, N = 48; CBC localement avancé, N = 84) lors d'une étude à un seul groupe menée en mode ouvert (étude 1620) (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)). Les patients ont reçu Libtayo à 350 mg toutes les 3 semaines par perfusion intraveineuse pour une durée allant jusqu'à 93 semaines ou jusqu'à l'évolution symptomatique de la maladie, à moins d'effets toxiques inacceptables. La durée médiane de l'exposition était de 42 semaines (de 2,1 à 94 semaines).

Les caractéristiques de la population incluse dans l'analyse de l'innocuité s'établissaient comme suit : âge médian – 68 ans (de 38 à 90 ans); sexe masculin – 67 %; race blanche – 74 %; indice fonctionnel ECOG de 0 (62 %) ou de 1 (38 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 32 % des patients. Les effets indésirables graves survenus chez au moins 2 patients (> 1,5%) étaient les suivants : infection des voies urinaires, colite, lésion rénale aiguë, insuffisance surrénale, anémie, néoplasme infecté et somnolence. Des effets indésirables mortels sont survenus chez 1,5 % des patients ayant reçu Libtayo, notamment un cas de lésion rénale aiguë et un cas de cachexie.

Le traitement par Libtayo a été abandonné de façon définitive en raison d'un effet indésirable chez 13 % des patients; les effets indésirables ayant mené à l'abandon définitif du traitement chez au moins 2 patients (> 1,5 %) étaient la colite et la détérioration générale de la santé physique.

L'administration de la dose de Libtayo a été retardée en raison d'un effet indésirable chez 34 % des patients; les effets indésirables ayant motivé le report de la dose chez au moins 3 patients (> 2 %) étaient, notamment, la hausse de la créatinine, la diarrhée, la colite, la fatigue, les céphalées, la pneumonite et l'infection des voies urinaires.



Les effets indésirables les plus fréquents, signalés chez au moins 15 % des patients, étaient la fatigue, la douleur musculosquelettique, la diarrhée, l'éruption cutanée, le prurit et l'infection des voies respiratoires supérieures.

Les plus fréquents effets indésirables de grade 3 ou 4 (signalés chez > 2 % des patients) étaient l'hypertension, la colite, la fatigue, l'infection des voies urinaires, la pneumonie, la hausse de la tension artérielle, l'hypokaliémie et l'altération de la vision. La plus fréquente anomalie des résultats d'épreuves de laboratoire (> 3 %) signalant une détérioration de grade 3 ou 4 par rapport aux données de départ était l'hyponatrémie.

Le tableau 5 présente un résumé des effets indésirables survenus chez  $\geq 1$  % des patients. Le tableau 10 résume les anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire de grade 3 ou 4 signalant une détérioration par rapport aux données de départ chez  $\geq 1$  % des patients sous Libtayo.

Tableau 5 : Effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des patients atteints d'un CBC durant l'étude 1620

Effets indésirables*	Cémiplimab N = 132	
	Tous grades N (%)	Grades 3-5 N (%)
<b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>		
Anémie	17 (12,9 %)	1 (0,8 %)
Lymphopénie	5 (3,8 %)	2 (1,5 %)
<b>Troubles cardiaques</b>		
Myocardite <sup>±a</sup>	2 (1,5 %)	2 (1,5 %)
<b>Troubles endocriniens</b>		
Hypothyroïdie <sup>±b</sup>	12 (9,1 %)	0
Hyperthyroïdie <sup>±</sup>	5 (3,8 %)	0
Insuffisance surrénale <sup>±</sup>	3 (2,3 %)	2 (1,5 %)
Thyroïdite <sup>±</sup>	2 (1,5 %)	0
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Diarrhée <sup>±</sup>	33 (25,0 %)	0
Nausées	16 (12,1 %)	1 (0,8 %)
Constipation	14 (10,6 %)	1 (0,8 %)
Douleur abdominale <sup>±c</sup>	13 (9,8 %)	2 (1,5 %)
Vomissements	10 (7,6 %)	0
Colite <sup>±d</sup>	9 (6,8 %)	6 (4,5 %)
Sécheresse buccale	6 (4,5 %)	0
Ballonnement abdominal	4 (3,0 %)	0
Stomatite	2 (1,5 %)	0
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>		
Fatigue <sup>±e</sup>	64 (48,5 %)	5 (3,8 %)
Œdème <sup>±f</sup>	11 (8,3 %)	1 (0,8 %)
Pyrexie <sup>±</sup>	11 (8,3 %)	1 (0,8 %)
Maladie pseudo-grippale	7 (5,3 %)	0
Frissons	4 (3,0 %)	0
<b>Troubles hépatobiliaires</b>		
Hépatite <sup>±g</sup>	6 (4,5 %)	1 (0,8 %)
<b>Infections et infestations</b>		
Infection des voies respiratoires supérieures <sup>h</sup>	20 (15,2 %)	0
Infection des voies urinaires	16 (12,1 %)	3 (2,3 %)
Éruption cutanée pustuleuse	2 (1,5 %)	0
<b>Lésions, empoisonnement et complications chirurgicales</b>		
Réaction liée à la perfusion	4 (3,0 %)	0
<b>Investigations</b>		
Diminution du poids	12 (9,1 %)	2 (1,5 %)
Hausse de la créatinine	12 (9,1 %)	0
Hausse de l'alanine aminotransférase	6 (4,5 %)	0
Hausse de la créatine-phosphokinase	6 (4,5 %)	0
Hausse de l'aspartate aminotransférase	5 (3,8 %)	0
Hausse de la gamma-glutamyl-transférase	4 (3,0 %)	2 (1,5 %)
Hausse de la thyroïdostimuline	3 (2,3 %)	0
Baisse du nombre de lymphocytes	2 (1,5 %)	0
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Diminution de l'appétit	19 (14,4 %)	2 (1,5 %)

Effets indésirables*	Cémiplimab N = 132	
	Tous grades N (%)	Grades 3-5 N (%)
Hyperglycémie	7 (5,3 %)	1 (0,8 %)
Hyperkaliémie	5 (3,8 %)	1 (0,8 %)
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs</b>		
Douleur musculosquelettique <sup>‡</sup>	43 (32,6 %)	2 (1,5 %)
Spasmes musculaires	6 (4,5 %)	0
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalées	16 (12,1 %)	2 (1,5 %)
Étourdissements	13 (9,8 %)	0
Neuropathie périphérique <sup>‡j</sup>	8 (6,1 %)	0
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>		
Néphrite <sup>‡k</sup>	6 (4,5 %)	1 (0,8 %)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Dyspnée <sup>‡l</sup>	15 (11,4 %)	0
Toux <sup>m</sup>	11 (8,3 %)	0
Pneumonite <sup>‡</sup>	5 (3,8 %)	2 (1,5 %)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Éruption cutanée <sup>‡n</sup>	29 (22,0 %)	1 (0,8 %)
Prurit <sup>‡</sup>	26 (19,7 %)	0
Eczéma	10 (7,6 %)	0
Kératose sénile	9 (6,8 %)	0
Peau sèche	8 (6,1 %)	0
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypertension <sup>‡o</sup>	14 (10,6 %)	6 (4,5 %)

\* Grades de toxicité établis selon la version 4.03 des CTCAE du NCI.

<sup>a</sup> Le terme myocardite comprend myocardite auto-immune et myocardite d'origine immunitaire.

<sup>b</sup> Le terme hypothyroïdie comprend hypothyroïdie et hypothyroïdie d'origine immunitaire.

<sup>c</sup> Le terme douleur abdominale comprend douleur abdominale, douleur dans le haut de l'abdomen, douleur dans le bas de l'abdomen et douleur gastro-intestinale.

<sup>d</sup> Le terme colite comprend colite, colite auto-immune et entérocolite.

<sup>e</sup> Le terme fatigue comprend fatigue, asthénie et malaise.

<sup>f</sup> Le terme œdème comprend œdème périphérique, enflure périphérique et enflure de la face.

<sup>g</sup> Le terme hépatite comprend lésion hépatocellulaire, hépatite auto-immune et hépatite d'origine immunitaire.

<sup>h</sup> Le terme infection des voies respiratoires supérieures comprend rhinopharyngite, infection virale des voies respiratoires supérieures, pharyngite, rhinite, sinusite et infection des voies respiratoires.

<sup>i</sup> Le terme douleur musculosquelettique comprend arthralgie, dorsalgie, myalgie, douleur aux membres, douleur musculosquelettique, douleur cervicale, raideur musculosquelettique, douleur thoracique musculosquelettique, gêne musculosquelettique et douleur rachidienne.

<sup>j</sup> Le terme neuropathie périphérique comprend paresthésie, neuropathie motrice périphérique et neuropathie sensorielle périphérique.

<sup>k</sup> Le terme néphrite comprend lésion rénale aiguë, insuffisance rénale, néphropathie toxique et dysfonction rénale.

<sup>l</sup> Le terme dyspnée comprend dyspnée et dyspnée d'effort.

<sup>m</sup> Le terme toux comprend toux et toux productive.

<sup>n</sup> Le terme éruption cutanée comprend éruption maculo-papuleuse, éruption cutanée, dermatite, dermatite acnéiforme, érythème, éruption cutanée prurigineuse, dermatose bulleuse, dyshidrose, pemphigoïde, éruption cutanée érythémateuse et urticaire.

<sup>o</sup> Le terme hypertension comprend hypertension et crise hypertensive.

### **Cancer du col de l'utérus (étude 1676)**

L'innocuité de Libtayo a été évaluée chez 300 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique au cours de l'étude 1676 (voir la section 14, [ESSAIS CLINIQUES](#)). Les patientes ont reçu Libtayo à 350 mg toutes les 3 semaines (n = 300) ou la chimiothérapie par

intraveineuse choisie par l'investigateur (n = 290) parmi les schémas suivants : pemetrexed; topotécan ou irinotécan; gemcitabine; ou vinorelbine. Le traitement a duré 96 semaines pour les deux groupes, et s'est poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables, selon la première éventualité.

Le traitement par Libtayo a été abandonné de façon définitive en raison d'un événement indésirable, parmi lesquels la pneumonite (1,7 %), chez 9 % des patientes.

Des événements indésirables graves sont survenus chez 30 % des patientes ayant reçu Libtayo. L'événement indésirable grave survenu chez au moins 2 % des patientes recevant Libtayo était l'infection des voies urinaires.

L'administration de la dose de Libtayo a été retardée en raison d'un événement indésirable chez 25 % des patientes. Parmi les effets indésirables ayant entraîné le report de l'administration de la dose de Libtayo chez plus de 2 % des patientes, on compte l'anémie et l'infection des voies urinaires.

Les événements indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents (signalés chez > 2 % des patientes) étaient les suivants : anémie, infection des voies urinaires, hypokaliémie, asthénie et hydronéphrose. Les anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire signalant une détérioration par rapport au départ pour atteindre un grade 3 ou 4 les plus fréquentes (signalées chez > 3 % des patientes) étaient les suivantes : anémie, baisse du nombre de lymphocytes, hyponatrémie, hypokaliémie, hausse de l'aspartate aminotransférase, hausse de l'alanine aminotransférase, hausse de la phosphatase alcaline sanguine, hausse de la créatinine et hypoalbuminémie.

Le tableau 6 présente un résumé des effets indésirables survenus chez  $\geq 1$  % des patientes. Le tableau 11 résume les anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire de grade 3 ou 4 signalant une détérioration par rapport aux données de départ chez  $\geq 10$  % des patientes sous Libtayo.

**Tableau 6 : Effets indésirables survenus chez  $\geq 1$  % des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus durant l'étude 1676**

Effets indésirables*	Cémiplimab N = 300		Chimiothérapie N = 290	
	Tous grades N (%)	Grades 3-5 N (%)	Tous grades N (%)	Grades 3-5 N (%)
<b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>				
Anémie	75 (25,0 %)	36 (12,0 %)	129 (44,5 %)	78 (26,9 %)
Neutropénie	6 (2,0 %)	3 (1,0 %)	44 (15,2 %)	26 (9,0 %)
<b>Troubles endocriniens</b>				
Hypothyroïdie	18 (6,0 %)	1 (0,3 %)	0	0
Hyperthyroïdie	9 (3,0 %)	0	0	0
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Nausées	55 (18,3 %)	1 (0,3 %)	97 (33,4 %)	6 (2,1 %)
Vomissements	48 (16,0 %)	2 (0,7 %)	68 (23,4 %)	7 (2,4 %)
Douleur abdominale <sup>a</sup>	45 (15,0 %)	4 (1,3 %)	53 (18,3 %)	5 (1,7 %)
Constipation	45 (15,0 %)	0	59 (20,3 %)	1 (0,3 %)
Diarrhée	32 (10,7 %)	3 (1,0 %)	39 (13,4 %)	4 (1,4 %)
Stomatite	12 (4,0 %)	1 (0,3 %)	22 (7,6 %)	3 (1,0 %)
Reflux gastro-œsophagien	7 (2,3 %)	0	3 (1,0 %)	0
Colite	5 (1,7 %)	1 (0,3 %)	0	0
Sécheresse buccale	4 (1,3 %)	0	2 (0,7 %)	0
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>				
Fatigue <sup>b</sup>	83 (27,7 %)	11 (3,7 %)	97 (33,4 %)	8 (2,8 %)
Pyrexie <sup>c</sup>	40 (13,3 %)	1 (0,3 %)	65 (22,4 %)	0
Maladie pseudo-grippale	6 (2,0 %)	1 (0,3 %)	7 (2,4 %)	0
Frissons	4 (1,3 %)	0	2 (0,7 %)	0
<b>Troubles hépatobiliaires</b>				
Hépatite <sup>d</sup>	12 (4,0 %)	11 (3,7 %)	2 (0,7 %)	1 (0,3 %)
<b>Lésions, empoisonnement et complications chirurgicales</b>				
Réaction liée à la perfusion	8 (2,7 %)	0	13 (4,5 %)	1 (0,3 %)
<b>Investigations</b>				
Hausse de la créatinine	20 (6,7 %)	4 (1,3 %)	17 (5,9 %)	1 (0,3 %)
Diminution du poids	14 (4,7 %)	3 (1,0 %)	11 (3,8 %)	1 (0,3 %)
Hausse de l'alanine aminotransférase	13 (4,3 %)	2 (0,7 %)	20 (6,9 %)	2 (0,7 %)
Hausse de l'aspartate aminotransférase	12 (4,0 %)	2 (0,7 %)	19 (6,6 %)	0
Hausse de la phosphatase alcaline sanguine	12 (4,0 %)	4 (1,3 %)	14 (4,8 %)	2 (0,7 %)
Hausse de la gamma-glutamyl-transférase	7 (2,3 %)	0	6 (2,1 %)	1 (0,3 %)
Diminution du nombre de plaquettes	3 (1,0 %)	2 (0,7 %)	14 (4,8 %)	5 (1,7 %)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Diminution de l'appétit	45 (15,0 %)	1 (0,3 %)	46 (15,9 %)	2 (0,7 %)
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs</b>				
Douleur musculosquelettique <sup>e</sup>	72 (24,0 %)	6 (2,0 %)	54 (18,6 %)	4 (1,4 %)
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Céphalées	22 (7,3 %)	1 (0,3 %)	17 (5,9 %)	0
Étourdissements	12 (4,0 %)	0	12 (4,1 %)	0
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>				
Néphrite <sup>f</sup>	11 (3,7 %)	3 (1,0 %)	11 (3,8 %)	2 (0,7 %)
Protéinurie	3 (1,0 %)	2 (0,7 %)	2 (0,7 %)	0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				

Effets indésirables*	Cémiplimab N = 300		Chimiothérapie N = 290	
	Tous grades N (%)	Grades 3-5 N (%)	Tous grades N (%)	Grades 3-5 N (%)
Système ou organe/Terme privilégié				
Dyspnée <sup>e</sup>	28 (9,3 %)	5 (1,7 %)	18 (6,2 %)	1 (0,3 %)
Pneumonite <sup>h</sup>	7 (2,3 %)	2 (0,7 %)	2 (0,7 %)	1 (0,3 %)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>				
Éruption cutanée <sup>i</sup>	37 (12,3 %)	5 (1,7 %)	28 (9,7 %)	0
Prurit	16 (5,3 %)	0	15 (5,2 %)	1 (0,3 %)
Peau sèche	10 (3,3 %)	0	0	0

\* Grades de toxicité établis selon la version 4.03 des CTCAE du NCI.

<sup>a</sup> Le terme douleur abdominale comprend douleur abdominale, douleur abdominale haute, douleur abdominale basse et gêne abdominale.

<sup>b</sup> Le terme fatigue comprend fatigue, asthénie et malaise.

<sup>c</sup> Le terme pyrexie comprend pyrexie, hyperthermie et hyperpyrexie.

<sup>d</sup> Le terme hépatite comprend hépatite auto-immune, hépatite d'origine immunitaire, insuffisance hépatique, anomalies de la fonction hépatique, hépatite, hépatotoxicité, lésion hépatique causée par le médicament et lésion hépatocellulaire.

<sup>e</sup> Le terme douleur musculosquelettique comprend dorsalgie, arthralgie, douleur aux membres, myalgie, douleur cervicale, douleur thoracique musculosquelettique, douleur osseuse, douleur musculosquelettique et douleur rachidienne.

<sup>f</sup> Le terme néphrite comprend lésion rénale aiguë, insuffisance rénale, néphrite et atteinte rénale.

<sup>g</sup> Le terme dyspnée comprend dyspnée et dyspnée d'effort.

<sup>h</sup> Le terme pneumonite comprend pneumonite et pneumopathie interstitielle.

<sup>i</sup> Le terme éruption cutanée comprend éruption cutanée, éruption maculo-papuleuse, dermatite, éruption cutanée prurigineuse, urticaire, dermatite allergique, dermatose bulleuse, dermatite exfoliatrice généralisée, érythème, érythème polymorphe, éruption cutanée érythémateuse, éruption maculaire, éruption papuleuse, effets toxiques cutanés et dermatite acnéiforme.

### **Description d'effets indésirables d'intérêt (Monothérapie; études 1423, 1540, 1620, 1624 et 1676)**

Les données sur l'innocuité présentées dans la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et dans la section « Description d'effets indésirables d'intérêt [Monothérapie; études 1423, 1540, 1620, 1624 et 1676] » reflètent l'analyse des données groupées sur l'exposition à Libtayo de 1281 patients atteints de tumeurs solides avancées traités en monothérapie dans le cadre de cinq études cliniques. Les effets indésirables d'origine immunitaire retenus ont été définis comme étant d'éventuels effets indésirables d'origine immunitaire devant être traités au moyen de corticostéroïdes à action générale ou d'autres immunosuppresseurs, ou des événements constituant des endocrinopathies d'origine immunitaire. Dans les sections qui suivent, on entend, par corticostéroïdes à forte dose, une dose  $\geq 40$  mg/jour de prednisone ou l'équivalent.

Ces effets indésirables d'intérêt étaient les mêmes, que Libtayo ait été administré en monothérapie ou avec une chimiothérapie à base de sels de platine.

#### ***Effets indésirables d'origine immunitaire***

(voir les sections 4, **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, tableau 1, et 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

#### ***Pneumonite d'origine immunitaire***

On a dénombré 30 cas (2,7 %) de pneumonite d'origine immunitaire parmi les 1116 patients traités par Libtayo (y compris 4 cas [0,4 %] de grade 4 et 6 cas [0,5 %] de grade 3), dont 15 (1,3 %) ont commandé l'arrêt définitif du traitement par Libtayo. Chez les 30 patients atteints de pneumonite d'origine immunitaire, le délai médian d'apparition de la pneumonite a été de 2,2 mois (de 7 jours à 18 mois) et la durée médiane de la pneumonite, de 30 jours (de 5 jours à 16,9 mois). Vingt-cinq des 30 patients (83,3 %) ont reçu des corticostéroïdes à forte dose, sur une durée médiane de 12 jours (de 1 jour à 5,9 mois). Lors de la collecte des données, 18 des 30 cas (60,0 %) de pneumonite s'étaient résolus.

#### *Colite d'origine immunitaire*

On a dénombré 23 cas (2,1 %) de diarrhée ou de colite d'origine immunitaire parmi les 1116 patients traités par Libtayo (y compris 9 cas [0,8 %] de grade 3), dont 5 (0,4 %) ont commandé l'arrêt définitif du traitement par Libtayo. Chez les 23 patients atteints de diarrhée ou de colite d'origine immunitaire, le délai médian d'apparition de la diarrhée ou de la colite a été de 3,8 mois (de 21 jours à 15,5 mois) et la durée médiane de la diarrhée ou de la colite, de 2,1 mois (de 6 jours à 10 mois). Dix-huit patients (78,3 %) atteints de diarrhée ou de colite d'origine immunitaire ont reçu des corticostéroïdes à forte dose, sur une durée médiane de 27 jours (de 2 jours à 5,2 mois). Lors de la collecte des données, 13 des 23 cas (57 %) de diarrhée ou de colite d'origine immunitaire s'étaient résolus.

#### *Hépatite d'origine immunitaire*

On a dénombré 27 cas (2,4 %) d'hépatite immunitaire parmi les 1116 patients traités par Libtayo (y compris 1 cas [ $< 0,1$  %] de grade 5, 4 cas [0,4 %] de grade 4 et 19 cas [1,7 %] de grade 3), dont 18 (1,6 %) ont commandé l'arrêt définitif du traitement par Libtayo. Chez les 27 patients atteints d'hépatite d'origine immunitaire, le délai médian d'apparition de l'hépatite a été de 2,8 mois (de 7 jours à 22,5 mois) et la durée médiane de l'hépatite, de 2,1 mois (de 10 jours à 7,6 mois). Vingt-trois patients (85,2 %) atteints d'hépatite d'origine immunitaire ont reçu des corticostéroïdes à forte dose, sur une durée médiane de 26 jours (de 6 jours à 3,1 mois). Lors de la collecte des données, 9 des 27 cas (33,3 %) d'hépatite s'étaient résolus.

#### *Endocrinopathies d'origine immunitaire*

On a dénombré 79 cas (7,1 %) d'hypothyroïdie d'origine immunitaire parmi les 1116 patients traités par Libtayo, y compris 1 cas ( $< 0,1$  %) de grade 3. L'hypothyroïdie a mené à l'arrêt définitif du traitement par Libtayo chez 3 des 1116 patients (0,3 %). Chez les 79 patients atteints d'hypothyroïdie, le délai médian d'apparition de l'hypothyroïdie a été de 3,8 mois (de 15 jours à 18,9 mois) et la durée médiane de l'hypothyroïdie, de 7,7 mois (de 1 jour à 23,3 mois). Lors de la collecte des données, 5 des 79 cas (6,3 %) d'hypothyroïdie s'étaient résolus.

On a dénombré 36 cas (3,2 %) d'hyperthyroïdie parmi les 1116 patients traités par Libtayo (y compris 11 cas [1,0 %] de grade 2); aucun d'entre eux n'a commandé l'arrêt définitif du traitement par Libtayo. Chez les 36 patients atteints d'hyperthyroïdie, le délai médian d'apparition de l'hyperthyroïdie a été de 2,0 mois (de 20 jours à 23,8 mois) et la durée médiane de l'hyperthyroïdie, de 2,0 mois (de 9 jours à 24,5 mois). Lors de la collecte des données, 19 des 36 cas (52,8 %) d'hyperthyroïdie s'étaient résolus.

On a dénombré 6 cas (0,5 %) de thyroïdite parmi les 1116 patients traités par Libtayo (y compris 3 cas [0,3 %] de grade 2); aucun d'entre eux n'a commandé l'arrêt définitif du traitement par Libtayo. Lors de la collecte des données, 1 des 6 cas (16,7 %) de thyroïdite s'était résolu.

On a dénombré 3 cas (0,3 %) d'insuffisance surrénale parmi les 1116 patients traités par Libtayo (y compris 3 cas [0,3 %] de grade 3), dont 1 cas ( $< 0,1$  %) ayant mené à l'arrêt définitif du traitement par Libtayo. Chez les 3 patients souffrant d'insuffisance surrénale, le délai médian d'apparition de l'insuffisance surrénale a été de 11,5 mois (de 4,2 à 18,3 mois) et la durée médiane de l'insuffisance surrénale, de 5,1 mois (de 4,9 à 6,1 mois). Les trois patients (100 %) ont reçu une corticothérapie générale. Lors de la collecte des données, aucun des cas d'insuffisance surrénale ne s'était résolu.

On a dénombré 3 cas (0,3 %) d'hypophysite parmi les 1116 patients traités par Libtayo (y compris 2 cas [0,2 %] de grade 3), dont 1 cas ( $< 0,1$  %) ayant mené à l'arrêt définitif du traitement par Libtayo. Chez les

3 patients souffrant d'hypophysite, le délai médian d'apparition de l'hypophysite a été de 4,6 mois (de 2,6 à 7,4 mois) et la durée médiane de l'hypophysite, de 23 jours (de 9 jours à 1,5 mois). Deux des trois patients (66,7 %) ont reçu une corticothérapie générale. Lors de la collecte des données, un des trois cas (33,3 %) d'hypophysite s'était résolu.

On a dénombré 1 cas (< 0,1 %) de diabète de type 1 de grade 4 parmi les 1116 patients traités par Libtayo.

#### *Effets indésirables cutanés d'origine immunitaire*

On a dénombré 18 cas (1,6 %) d'effets indésirables cutanés d'origine immunitaire parmi les 1116 patients traités par Libtayo (y compris 8 cas [0,7 %] de grade 3), dont 1 (< 0,1 %) a commandé l'arrêt définitif du traitement par Libtayo. Chez les 18 patients présentant des effets indésirables cutanés d'origine immunitaire, le délai médian d'apparition des effets indésirables cutanés d'origine immunitaire a été de 1,2 mois (de 2 jours à 17 mois) et la durée médiane de ces effets, de 2,6 mois (de 8 jours à 12,5 mois). Douze patients (66,7 %) ont reçu une corticothérapie à forte dose sur une période médiane de 9 jours (de 1 jour à 2,6 mois). Lors de la collecte des données, 13 des 18 cas (72,2 %) d'effets indésirables cutanés s'étaient résolus.

#### *Néphrite d'origine immunitaire*

On a dénombré 7 cas (0,6 %) de néphrite d'origine immunitaire parmi les 1116 patients traités par Libtayo (y compris 1 cas [< 0,1 %] de grade 5 et 1 cas [< 0,1 %] de grade 3), dont 2 (0,2 %) ont mené à l'arrêt définitif du traitement par Libtayo. Chez les 7 patients atteints de néphrite d'origine immunitaire, le délai médian d'apparition de la néphrite d'origine immunitaire a été de 1,8 mois (de 14 jours à 5,6 mois) et la durée médiane de la néphrite, de 29 jours (de 9 jours à 5,5 mois). Six patients (85,7 %) ont reçu une corticothérapie à forte dose sur une période médiane de 16 jours (de 3 jours à 1,3 mois). Lors de la collecte des données, 5 des 7 cas (71,4 %) de néphrite s'étaient résolus.

#### *Autres effets indésirables d'origine immunitaire*

Les effets indésirables d'origine immunitaire suivants, qui se sont révélés significatifs sur le plan clinique, sont survenus chez moins de 1 % des 1116 porteurs de tumeurs solides avancés traités par Libtayo en monothérapie lors des essais cliniques. Il s'agissait d'effets de grade 3, à moins d'indication contraire.

**Troubles du système nerveux** : méningite aseptique, encéphalomyélite paranéoplasique (grade 5), polyradiculoneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique, encéphalite, myasthénie grave, neuropathie périphérique<sup>a</sup>

**Troubles cardiaques** : myocardite<sup>b</sup> (grade 5), péricardite<sup>c</sup>

**Troubles immunitaires** : thrombocytopénie immunologique

**Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs** : arthralgie, arthrite<sup>d</sup>, faiblesse musculaire, myalgie, myosite<sup>e</sup>, pseudopolyarthrite rhizomélique, syndrome de Sjögren

**Troubles oculaires** : kératite

**Troubles gastro-intestinaux** : stomatite

a. Comprend la névrite, la neuropathie périphérique et la neuropathie multiple.



- b. Comprend la myocardite auto-immune et la myocardite.
- c. Comprend la péricardite auto-immune et la péricardite.
- d. Comprend l'arthrite et la polyarthrite.
- e. Comprend la myosite et la dermatomyosite.

Les autres effets indésirables d'origine immunitaire suivants ont été observés chez les patients ayant reçu un traitement d'association lors des essais cliniques : vascularite, syndrome de Guillain-Barré, inflammation du système nerveux central et méningite (grade 4); dans tous les cas, la fréquence était rare (de  $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ).

#### *Réactions liées à la perfusion*

Parmi les 1116 patients traités par Libtayo, 83 (7,4 %) ont présenté une réaction liée à la perfusion, dont 1 cas ( $< 0,1$  %) était de grade 3. Les plus fréquents symptômes observés en cas de réaction liée à la perfusion étaient les nausées, la pyrexie et les vomissements.

### **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques**

#### **Carcinome épidermoïde cutané (CEC) (études 1423 et étude 1540)**

**Liste 1a: Effets indésirables survenus chez  $\leq 1$  % des patients atteints d'un Carcinome épidermoïde cutané avancé lors des études 1423 et 1540**

**Troubles cardiaques :** myocardite auto-immune

**Troubles endocriniens :** insuffisance surrénalienne, hypophysite

**Infections et infestations :** méningite

**Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs :** syndrome de Sjogren

**Troubles du système nerveux :** polyradiculoneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique

**Troubles rénaux et urinaires :** néphropathie

**Liste 2b : Effets indésirables survenus chez  $< 1$  % des patients atteints d'un carcinome squameux cutané avancé dans l'étude 1540**

Dans l'analyse finale de l'étude 1540 (n = 358), d'autres effets indésirables observés chez  $\leq 1$  % des patients atteints d'un CEC avancé se déclinaient comme suit :

**Troubles cardiaques :** myocardite, péricardite

**Troubles endocriniens :** Thyroïdite, insuffisance surrénalienne

**Troubles gastro-intestinaux :** stomatite, gastrite à médiation immunitaire

**Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :** myosite, myalgie, arthrite<sup>a</sup>, polymyalgie rhumatismale

**Troubles du système nerveux** : encéphalite, méningite aseptique, neuropathie périphérique<sup>b</sup>

**Troubles rénaux et urinaires** : néphrite à médiation immunitaire<sup>c</sup>

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : prurit

- a. comprend la polyarthrite, l'arthrite, l'arthrite à médiation immunitaire
- b. comprend neuropathie périphérique, neuropathie sensorielle périphérique, névrite
- c. comprend la néphrite et l'augmentation de la créatinine sanguine

### **Cancer du poumon non à petites cellules (étude 1624) – en monothérapie**

**Liste 3 :** Effets indésirables survenus chez < 1 % des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique lors de l'étude 1624

**Troubles cardiaques** : myocardite<sup>a</sup>

**Troubles endocriniens** : thyroïdite<sup>b</sup>, hypophysite, hausse de la thyroïdostimuline

**Troubles gastro-intestinaux** : stomatite

**Troubles hépatobiliaires** : hausse de la phosphatase alcaline

**Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs** : arthrite<sup>c</sup>, myosite

**Troubles du système nerveux** : neuropathie périphérique<sup>d</sup>

**Troubles rénaux et urinaires** : néphrite d'origine immunitaire<sup>e</sup>

- a. Comprend la myocardite autoimmune et la myocardite.
- b. Comprend la thyroïdite et la thyroïdite autoimmune.
- c. Comprend l'arthrite et la polyarthrite.
- d. Comprend la neuropathie périphérique et la polyneuropathie.
- e. Comprend la néphrite (grade 5), la lésion rénale aiguë et la hausse de la créatinine.

### **Cancer du poumon non à petites cellules (étude 16113) – en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine**

**Liste 4 :** Effets indésirables survenus chez moins de 1 % des patients atteints d'un CPNPC traité par Libtayo en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine dans le cadre de l'étude 16113

**Troubles endocriniens** : thyroïdite<sup>a</sup>, diabète de type 1<sup>b</sup>

**Troubles du système immunitaire** : réaction liée à la perfusion

**Investigations** : hausse du taux de gamma-glutamyltransférase

- a. Le terme thyroïdite comprend thyroïdite autoimmune et thyroïdite d'origine immunitaire.
- b. Le terme diabète de type 1 comprend diabète sucré.

### **Carcinome basocellulaire (étude 1620)**

Liste 5 : Effets indésirables survenus chez < 1 % des patients atteints d'un carcinome basocellulaire lors de l'étude 1620

**Troubles cardiaques** : péricardite autoimmune

**Troubles endocriniens** : baisse de la thyroïdostimuline, hypophysite

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : éruption maculo-papuleuse, prurit

### **Cancer du col de l'utérus (étude 1676)**

Liste 6 : Effets indésirables survenus chez < 1 % des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus lors de l'étude 1676

**Troubles cardiaques** : péricardite autoimmune

**Troubles endocriniens** : thyroïdite, hausse de la thyroïdostimuline

**Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs** : arthrite<sup>a</sup>

**Troubles rénaux et urinaires** : néphrite d'origine immunitaire<sup>b</sup>

- a. Comprend l'arthrite et la polyarthrite.
- b. Comprend la néphrite et la lésion rénale aiguë.

## **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives**

### **Conclusions de l'essai clinique**

### **Carcinome épidermoïde cutané (études 1423 et étude 1540)**

**Tableau 7 : Principales anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire relevées durant le traitement chez ≥ 15 % des patients atteints d'un CEC avancé durant les études 1423 et 1540\***

Épreuves de laboratoire*	Tous grades (N = 163) n/N (%) <sup>†</sup>	Grades 3-4 (N = 163) n/N (%) <sup>†</sup>
<b>Biochimie</b>		
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)
<b>Hématologie</b>		
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

<sup>†</sup> 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.

Dans une mise à jour ultérieure des études 1423 et 1540 (N = 219), l'incidence des anomalies biologiques avait augmenté : hausse de l'aspartate aminotransférase [tous grades : 48/215 (22,3 %), grade 3+ : 5/215 (2,3 %)], hausse de la créatinine [tous grades : 174/216 (80,6 %), grade 3+ : 2/216 (0,9 %)], anémie [tous grades : 91/216 (42,1 %), grade 3+ : 10/216 (4,6 %)]. Les anomalies biologiques suivantes survenues pendant le traitement ont également été observées chez > 15 % des patients atteints d'un CEC avancé : hypoalbuminémie [tous grades : 70/216 (32,4 %), grade 3+ : 2/216 (0,9 %)], hyponatrémie [tous grades : 61/216 (28,2 %), grade 3+ : 10/216 (4,6 %)], hypophosphatémie [tous grades : 53/215 (24,7 %), grade 3+ : 9/215 (4,2 %)], hypocalcémie (taux de calcium non corrigé) [tous grades : 47/216 (21,8 %), grade 3+ : 0/216 (0 %)], hyperkaliémie [tous grades : 44/216 (20,4 %), grade 3+ : 2/216 (0,9 %)], hypokaliémie [tous grades : 39/216 (18,1 %), grade 3+ : 1/216 (0,5 %)], temps de thromboplastine partielle [tous grades : 32/177 (18,1 %), grade 3+ : 1/177 (0,6 %)] et hausse de l'alanine aminotransférase (tous grades : 37/216 (17,1 %), grade 3+ : 1/216 (0,5 %)).

## Cancer du poumon non à petites cellules (étude 1624) – en monothérapie

**Tableau 8 : Anomalies biologiques observées chez ≥ 10 % des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique lors de l'étude 1624**

Épreuves de laboratoire*	Cémiplimab (N = 355)		Chimiothérapie (N = 342)	
	Tous grades n/N (%)	Grades 3-4 n/N (%)	Tous grades n/N (%)	Grades 3-4 n/N (%)
<b>Biochimie</b>				
Alanine aminotransférase (hausse de l'alanine aminotransférase)	86/336 (25,6 %)	9/336 (2,7 %)	73/321 (22,7 %)	1/321 (0,3 %)
Albumine (hypoalbuminémie)	110/336 (32,7 %)	6/336 (1,8 %)	84/320 (26,3 %)	4/320 (1,3 %)
Phosphatase alcaline (hausse de la phosphatase alcaline)	86/335 (25,7 %)	8/335 (2,4 %)	74/321 (23,1 %)	1/321 (0,3 %)
Aspartate aminotransférase (hausse de l'aspartate aminotransférase)	92/336 (27,4 %)	13/336 (3,9 %)	76/321 (23,7 %)	4/321 (1,2 %)
Bilirubine (hausse de la bilirubine)	46/336 (13,7 %)	7/336 (2,1 %)	23/321 (7,2 %)	1/321 (0,3 %)
Calcium (hypercalcémie [calcium non corrigé])	60/333 (18,0 %)	4/333 (1,2 %)	47/320 (14,7 %)	7/320 (2,2 %)
Calcium (hypocalcémie [calcium non corrigé])	87/333 (26,1 %)	13/333 (3,9 %)	83/320 (25,9 %)	11/320 (3,4 %)
Créatinine (hausse de la créatine)	267/336 (79,5 %)	4/336 (1,2 %)	246/321 (76,6 %)	5/321 (1,6 %)
Glucose (hypoglycémie)	39/335 (11,6 %)	0/335	23/321 (7,2 %)	0/321
Magnésium (hypomagnésémie)	55/334 (16,5 %)	0/334	100/318 (31,4 %)	5/318 (1,6 %)
Phosphate (hypophosphatémie)	53/334 (15,9 %)	8/334 (2,4 %)	52/317 (16,4 %)	13/317 (4,1 %)
Potassium (hyperkaliémie)	74/336 (22,0 %)	14/336 (4,2 %)	65/321 (20,2 %)	6/321 (1,9 %)
Potassium (hypokaliémie)	34/336 (10,1 %)	5/336 (1,5 %)	43/321 (13,4 %)	7/321 (2,2 %)
Sodium (hyponatrémie)	101/336 (30,1 %)	21/336 (6,3 %)	99/321 (30,8 %)	24/321 (7,5 %)
<b>Hématologie</b>				
Hémoglobine (anémie)	109/336 (32,4 %)	9/336 (2,7 %)	245/324 (75,6 %)	52/324 (16,0 %)
Lymphocytes (baisse du nombre de lymphocytes)	79/335 (23,6 %)	22/335 (6,6 %)	116/324 (35,8 %)	29/324 (9,0 %)
Plaquettes (baisse du nombre de plaquettes)	46/336 (13,7 %)	1/336 (0,3 %)	121/323 (37,5 %)	25/323 (7,7 %)

\* Grades de toxicité établis selon la version 4.03 des CTCAE du NCI.

**Cancer du poumon non à petites cellules (étude 16113) – en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine**

**Tableau 9 : Anomalies biologiques observées chez ≥ 10 % des patients atteints d'un CPNPC traité par Libtayo en association avec une chimiothérapie lors de l'étude 16113**

Épreuves de laboratoire*	Cémiplimab + chimiothérapie (N = 312)		Placebo + chimiothérapie (N = 153)	
	Tous grades n/N (%)	Grades 3-4 n/N (%)	Tous grades n/N (%)	Grades 3-4 n/N (%)
<b>Biochimie</b>				
Créatinine (hausse de la créatine)	95/298 (31,9 %)	6/298 (2,0 %)	32/146 (21,9 %)	2/146 (1,4 %)
Glycémie à jeun (hyperglycémie)	141/276 (51,1 %)	11/276 (4,0 %)	62/134 (46,3 %)	2/134 (1,5 %)
<b>Fonction hépatique</b>				
Alanine aminotransférase (hausse de l'alanine aminotransférase)	118/299 (39,5 %)	9/299 (3,0 %)	49/146 (33,6 %)	3/146 (2,1 %)
Albumine (hypoalbuminémie)	90/298 (30,2 %)	3/298 (1,0 %)	36/146 (24,7 %)	0/146 (0 %)
Phosphatase alcaline (hausse de la phosphatase alcaline)	80/298 (26,8 %)	2/298 (0,7 %)	32/146 (21,9 %)	1/146 (0,7 %)
Aspartate aminotransférase (hausse de l'aspartate aminotransférase)	120/299 (40,1 %)	1/299 (0,3 %)	40/146 (27,4 %)	3/146 (2,1 %)
Bilirubine (hausse de la bilirubine)	40/298 (13,4 %)	2/298 (0,7 %)	14/146 (9,6 %)	1/146 (0,7 %)
<b>Électrolytes</b>				
Calcium (hypercalcémie [calcium non corrigé])	78/298 (26,2 %)	5/298 (1,7 %)	28/146 (19,2 %)	1/146 (0,7 %)
Calcium (hypocalcémie [calcium non corrigé])	96/298 (32,2 %)	9/298 (3,0 %)	36/146 (24,7 %)	3/146 (2,1 %)
Magnésium (hypermagnésémie)	41/297 (13,8 %)	7/297 (2,4 %)	14/144 (9,7 %)	4/144 (2,8 %)
Magnésium (hypomagnésémie)	91/297 (30,6 %)	2/297 (0,7 %)	41/144 (28,5 %)	2/144 (1,4 %)
Phosphate (hypophosphatémie)	52/298 (17,4 %)	10/298 (3,4 %)	18/146 (12,3 %)	10/146 (6,8 %)
Potassium (hyperkaliémie)	70/298 (23,5 %)	8/298 (2,7 %)	31/146 (21,2 %)	4/146 (2,7 %)
Potassium (hypokaliémie)	61/298 (20,5 %)	7/298 (2,3 %)	20/146 (13,7 %)	2/146 (1,4 %)
Sodium (hyponatrémie)	80/298 (26,8 %)	18/298 (6,0 %)	27/146 (18,5 %)	6/146 (4,1 %)
<b>Hématologie</b>				
Hémoglobine (anémie)	204/299 (68,2 %)	31/299 (10,4 %)	99/146 (67,8 %)	10/146 (6,8 %)
Leucocytes (baisse du nombre de globules blancs)	108/299 (36,1 %)	19/299 (6,4 %)	49/146 (33,6 %)	6/146 (4,1 %)
Lymphocytes (baisse du nombre de lymphocytes)	106/299 (35,5 %)	22/299 (7,4 %)	39/146 (26,7 %)	11/146 (7,5 %)
Neutrophiles (baisse du nombre de neutrophiles)	103/299 (34,4 %)	30/299 (10,0 %)	48/145 (33,1 %)	12/145 (8,3 %)
Plaquettes (baisse du nombre de plaquettes)	100/299 (33,4 %)	14/299 (4,7 %)	36/146 (24,7 %)	1/146 (0,7 %)

\* Grades de toxicité établis selon la version 4.03 des CTCAE du NCI, sauf pour la créatinine dont le grade a été établi selon la version 5.0 des CTCAE du NCI.

## Carcinome basocellulaire (étude 1620)

**Tableau 10 : Anomalies biologiques observées chez ≥ 10 % des patients atteints d'un CBC lors de l'étude 1620**

Épreuves de laboratoire*	Tous grades (N = 132) n/N (%)	Grades 3-4 (N = 132) n/N (%)
<b>Biochimie</b>		
Alanine aminotransférase (hausse de l'alanine aminotransférase)	29/130 (22,3 %)	1/130 (0,8 %)
Albumine (hypoalbuminémie)	35/130 (26,9 %)	1/130 (0,8 %)
Phosphatase alcaline (hausse de la phosphatase alcaline)	20/130 (15,4 %)	1/130 (0,8 %)
Aspartate aminotransférase (hausse de l'aspartate aminotransférase)	43/130 (33,1 %)	1/130 (0,8 %)
Bilirubine (hausse de la bilirubine)	13/130 (10,0 %)	1/130 (0,8 %)
Calcium (hypercalcémie [calcium non corrigé])	14/130 (10,8 %)	0/130
Calcium (hypocalcémie [calcium non corrigé])	23/130 (17,7 %)	0/130
Créatinine (hausse de la créatinine)	42/130 (32,3 %)	0/130
Potassium (hyperkaliémie)	30/130 (23,1 %)	0/130
Potassium (hypokaliémie)	17/130 (13,1 %)	2/130 (1,5 %)
Sodium (hyponatrémie)	37/130 (28,5 %)	4/130 (3,1 %)
<b>Hématologie</b>		
Hémoglobine (anémie)	52/130 (40,0 %)	0/130
Lymphocytes (baisse du nombre de lymphocytes)	44/130 (33,8 %)	3/130 (2,3 %)

\* Grades de toxicité établis selon la version 4.03 des CTCAE du NCI, sauf pour la créatinine dont le grade a été établi selon la version 5.0 des CTCAE du NCI.

## Cancer du col de l'utérus (étude 1676)

**Tableau 11 : Anomalies biologiques observées chez ≥ 10 % des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus lors de l'étude 1676**

Épreuves de laboratoire*	Cémiplimab (N = 300)		Chimiothérapie (N = 290)	
	Tous grades n/N (%)	Grades 3-4 n/N (%)	Tous grades n/N (%)	Grades 3-4 n/N (%)
<b>Biochimie</b>				
Créatinine (hausse de la créatinine)	200/294 (68,0 %)	9/294 (3,1 %)	188/272 (69,1 %)	8/272 (2,9 %)
Glycémie à jeun (hyperglycémie)	91/228 (39,9 %)	2/228 (0,9 %)	72/193 (37,3 %)	3/193 (1,6 %)
<b>Hématologie</b>				
Hémoglobine (anémie)	156/293 (53,2 %)	49/293 (16,7 %)	212/278 (76,3 %)	83/278 (29,9 %)
Leucocytes (baisse du nombre de globules blancs)	45/293 (15,4 %)	4/293 (1,4 %)	151/277 (54,5 %)	38/277 (13,7 %)
Lymphocytes (baisse du nombre de lymphocytes)	107/293 (36,5 %)	42/293 (14,3 %)	154/278 (55,4 %)	61/278 (21,9 %)
Plaquettes (baisse du nombre de plaquettes)	38/293 (13,0 %)	6/293 (2,0 %)	78/278 (28,1 %)	19/278 (6,8 %)

\* Grades de toxicité établis selon la version 4.03 des CTCAE du NCI.

## **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

Les effets indésirables indiqués ci-dessous ont été rapportés depuis que Libtayo est homologué. Comme ces effets indésirables sont signalés à l'initiative d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de façon fiable ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament (voir la section 7, [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

**Trouble du système immunitaire** : rejet d'un organe greffé

**Troubles sanguins et du système lymphatique** : LHH

**Trouble locomoteur** : myosite

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

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

### **9.3 Interactions médicament-comportement**

Aucune interaction avec le comportement n'a été établie.

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.



## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 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.

### 10.2 Pharmacodynamie

Aucune relation exposition-réponse n'a été trouvée chez les patients traités par cémipimab en monothérapie et en association avec la chimiothérapie pour tous les critères d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité chez les patients atteints de CPNPC.

### 10.3 Pharmacocinétique

On a groupé des données sur les concentrations du cémipimab dans le cadre d'une analyse pharmacocinétique (PK) de population chez 1063 porteurs de divers types de tumeurs solides qui étaient atteints d'un CEC, d'un CBC, d'un CPNPC ou d'un cancer du col de l'utérus et qui ont reçu un traitement par le cémipimab. Aux schémas posologiques de 1 mg/kg à 10 mg/kg administrés toutes les 2 semaines par voie intraveineuse et de 350 mg toutes les 3 semaines, la pharmacocinétique du cémipimab était linéaire et proportionnelle à la dose, ce qui porte à croire à la présence d'une saturation des voies métaboliques générales médiées par la cible pendant l'intervalle posologique.

L'administration de doses de 350 mg toutes les 3 semaines a produit une concentration moyenne (CV en %) à l'état d'équilibre s'inscrivant entre 171 mg/L ( $C_{max}$ ) (27.1%) et 59 mg/L ( $C_{min}$ ) (47.1%). L'état d'équilibre est atteint au bout d'environ 4 mois. À l'état d'équilibre, l'exposition au cémipimab des patients atteints de tumeurs solides est similaire entre les schémas 350 mg toutes les 3 semaines et 3 mg/kg toutes les 2 semaines.

**Tableau 12 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de Libtayo pour plusieurs types de tumeurs<sup>a</sup>**

	<b>C<sub>max</sub></b> <b>(mg/L)</b>	<b>C<sub>min</sub></b> <b>(mg/L)</b>	<b>T<sub>max</sub></b>	<b>t<sub>1/2</sub></b> <b>(jour)</b>	<b>ASC3semaines, à</b> <b>l'état d'équilibre</b> <b>(mg.jour/L)</b>	<b>CL</b> <b>(L/jour)</b>	<b>Vd</b> <b>(L)</b>
350 mg toutes les 3 semaines	171 (27,1)	59 (47,1)	S.O. <sup>b</sup>	22 (41,9)	1864 (37,0 %)	0,22 (43,7)	5,9 (28,8)

Les paramètres sont présentés sous forme de valeurs moyennes géométriques (CV en %) à l'aide de l'analyse pharmacocinétique de population.

Abréviations : ASC – aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps sur un intervalle posologique de 3 semaines à l'état d'équilibre; C<sub>max</sub> – concentration maximale; C<sub>min</sub> – concentration minimale; T<sub>max</sub> – temps nécessaire pour atteindre la C<sub>max</sub>; t<sub>1/2</sub> – demi-vie d'élimination terminale; CL – clairance; Vd – volume de distribution.

a Tumeurs solides, CEC, CBC, CPNPC

b Le cémiplimab est administré par voie i.v. et les concentrations maximales sont généralement atteintes à la fin de la perfusion

### Absorption

Le cémiplimab est administré par voie i.v. et est donc immédiatement et complètement biodisponible.

**Distribution :** D'après les résultats de l'analyse pharmacocinétique de population, le paramètre volume de distribution du cémiplimab à l'état d'équilibre est de 5,9 L.

### Métabolisme

Le cémiplimab est entièrement métabolisé par protéolyse sans formation de métabolites actifs.

**Élimination :** D'après les résultats de l'analyse pharmacocinétique de population, le cémiplimab a une clairance (CV%) d'environ 0,25 L/jour (40,9%) après la première dose. Le paramètre clairance totale semble baisser d'à peu près 11 % au fil du temps, donnant lieu à un paramètre clairance à l'état d'équilibre de 0,22 L/jour (43,7%). La demi-vie (CV%) à l'état d'équilibre est estimée à 22 jours (41,9%).

### Populations et états pathologiques particuliers

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 (de 27 à 96 ans), sexe, poids corporel (de 31 à 172 kg, race (blanche, noire, asiatique), type de cancer, taux d'albumine (de 20 à 93 g/L), insuffisance rénale (CL<sub>cr</sub> de 30 à 89 mL/min) ou insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > 1 à 1,5 fois la LSN).

- **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 ayant une insuffisance hépatique légère (n = 22) (bilirubine totale > 1 à 1,5 fois la limite supérieure de la normale, sans égard à l'AST) ou une insuffisance hépatique modérée (n = 3) (bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la limite supérieure de la normale, sans égard à l'AST). Aucune différence d'importance clinique n'a été notée entre les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée et ceux dont la fonction hépatique était normale quant à l'exposition à Libtayo. Libtayo n'a pas été évalué en présence d'une atteinte hépatique grave.

- **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 (ClCr de 60 à 89 mL/min; n = 396), modérée (ClCr de 30 à 59 mL/min; n = 166) ou grave (ClCr de 15 à 29 mL/min; n = 7). Aucune différence d'importance clinique n'a été notée entre les patients ayant une insuffisance rénale et ceux dont la fonction rénale était normale quant à l'exposition à Libtayo.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Conserver Libtayo (cémiplimab pour injection) 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.

Pour les conditions de conservation après la reconstitution ou la dilution du médicament, voir la section 4, [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Libtayo ne contient pas d'agent de conservation.

Une fois le flacon ouvert, Libtayo doit être dilué et perfusé immédiatement (voir la section 4, [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), 4.3, Reconstitution).

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

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	Cémiplimab pour injection
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

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

#### Carcinome épidermoïde cutané

**Tableau 13 :** Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur le carcinome épidermoïde cutané métastatique et localement avancé (études 1423 et 1540)

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nbre de sujets	Âge moyen (extrêmes)	Sexe
R2810-ONC-1423	Phase I Première étude chez l'humain Étude ouverte  Doses multiples de cémiplimab seul ou en traitement d'association  Adultes (≥ 18 ans) porteurs de tumeurs solides avancées	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cémiplimab à 10 mg/kg i.v. sur 30 minutes, toutes les 2 semaines pendant 48 semaines</li> <li>• Cémiplimab à 200 mg en perfusion i.v. de 30 minutes, toutes les 2 semaines pendant 48 semaines</li> <li>• Cémiplimab 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</li> </ul>	<p>Au départ : 397 patients (26 atteints d'un CEC avancé)</p> <p>Mise à jour ultérieure : 398 (26 atteints d'un CEC avancé)</p>	<p>Au départ : 61 (27–88)</p> <p>Mise à jour ultérieure : 61 (27-88)</p>	<p>Au départ : 204 hommes 193 femmes</p> <p>Mise à jour ultérieure : 204 hommes 194 femmes</p>
R2810-ONC-1540	Phase II Étude déterminante Étude multicentrique non randomisée  Cémiplimab à 3 mg/kg ou à 350 mg en monothérapie  Adultes (≥ 18 ans) atteints d'un CEC métastatique ou localement avancé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• Durée du traitement (groupe 3) : 54 semaines (6 cycles de 63 jours [9 semaines]); évaluation de la tumeur à la fin de chaque cycle</li> </ul>	<p>Au départ : 137 patients</p> <p>Mise à jour ultérieure : 193</p>	<p>Au départ : 70 (38–96)</p> <p>Mise à jour ultérieure : 72 (38-96)</p>	<p>Au départ : 117 hommes 20 femmes</p> <p>Mise à jour ultérieure : 161 hommes 32 femmes</p>

On a initialement évalué l'efficacité et l'innocuité de Libtayo chez des patients atteints d'un CEC métastatique (métastases ganglionnaires ou distantes) ou localement avancé non admissibles à une intervention chirurgicale ou à une radiothérapie d'intention curative lors de deux études prospectives multicentriques menées sans insu. L'étude 1423 comptait 397 patients porteurs de divers types de tumeurs solides avancées. Elle comprenait 26 patients atteints de CEC avancé (16 patients atteints de CEC métastatique et 10 patients atteints de CEC localement avancé) qui ont été traités par cemiplimab en monothérapie. L'étude 1540 était une étude multicentrique ouverte qui avait inscrit 137 patients atteints de CEC avancé dans les groupes 1 à 3 : 59 patients atteints de CEC métastatique ou traités par Libtayo à 3 mg/kg Q2W (groupe 1), 55 patients atteints de CEC localement avancé au moment de la date limite de collecte des données traités par Libtayo à 3 mg/kg Q2W (groupe 2), 23 patients atteints de CEC métastatique traités par Libtayo à 350 mg Q3W (groupe 3).

Les deux études avaient comme motifs d'exclusion les suivants : maladie autoimmune 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 d'un 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 ou 9 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 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). L'analyse principale de l'efficacité pour chaque groupe a été menée lorsque tous les patients ont eu l'occasion de faire l'objet d'un suivi d'au moins 6 mois.

Les résultats sont présentés dans une analyse groupée des 26 patients atteints d'un CEC de l'étude 1423 (1 patient dans la cohorte d'augmentation progressive de la dose a reçu 1 mg/kg de cemiplimab 1x2S), et des 82 patients de l'étude 1540 qui ont reçu 3 mg/kg de cemiplimab toutes les 2 semaines. Parmi ces 108 patients, 75 étaient atteints d'un CEC métastatique et 33 d'un CEC localement avancé, avec un âge médian de 71 ans (extrêmes : 38 à 96). Trente-huit (35,2 %) patients avaient 75 ans ou plus. Quarante-vingt-douze (85,2 %) patients étaient de sexe masculin, et 105 (97,2 %) étaient de race blanche. L'indice fonctionnel ECOG était de 0 (42,6 %) ou de 1 (57,4 %). Cinquante pour cent (50 %) des patients avaient déjà reçu au moins 1 traitement anticancéreux à action générale, 96,3 % des patients avaient déjà reçu une intervention chirurgicale anticancéreuse, et 78,7 % des patients avaient déjà fait l'objet d'une

radiothérapie. Parmi les patients atteints d'un CEC métastatique, 69,3 % avaient des métastases à distance; chez les autres 30,7 %, les métastases étaient confinées aux ganglions.

Les résultats initiaux sur l'efficacité sont présentés dans le tableau 14. Des taux de réponse objective (TRO) comparables ont été observés chez les patients atteints d'un CEC métastatique (46,7 %) et chez les patients atteints d'un CEC localement avancé (48,5 %). Lors de la collecte des données, le suivi médian des patients atteints d'un CEC avancé était de 8,9 mois, et la durée de réponse (DR) médiane n'avait pas été atteinte. Cinquante et un (47,2 %) des patients avaient obtenu une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP). Lors de la collecte des données, quatre des patients ayant répondu au traitement avaient présenté une progression subséquente.

**Tableau 14 : Résultats groupés des études 1423 et 1540 quant à l'efficacité – CEC métastatique, CEC localement avancé et données groupées**

Paramètres d'efficacité <sup>a</sup>	CEC métastatique (N = 75)	CEC localement avancé (N = 33)	CEC métastatique + localement avancé groupés (N = 108)
<b>Taux de réponse objective (TRO) confirmée</b>			
TRO	46,7 %	44 %	46 %
IC à 95 %	(35,1 %, 58,6 %)	48,5 % (30,8%, 66,5%)	47,2 % (37,5%, 57,1%)
Taux de réponse complète (RC) <sup>b</sup>	5,3 %	0 %	3,7 %
Taux de réponse partielle (RP)	41,3 %	48,5 %	43,5 %
<b>Durée de la réponse (DR)<sup>c</sup></b>			
DR médiane (extrêmes) (mois)	n.a. (2,8 – 15,2+)	n.a. (1,0 – 12,9+)	n.a. (1,0 – 15,2+)
Patients avec DR ≥ 6 mois (% des patients)	60,0 % (21/35)	62,5 % (10/16)	60,8 % (31/51)
<b>Délai de réponse (mois)</b>			
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

<sup>a</sup> Durée médiane du suivi – CEC métastatique : 8,1 mois (extrêmes : 1,1 à 17,0); CEC localement avancé : 10,2 mois (extrêmes : 0,8 à 16,7); CEC métastatique + localement avancé groupés : 8,9 mois (extrêmes : 0,8 à 17,0)

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

<sup>c</sup> 41 des 51 réponses se maintenaient lors de la dernière évaluation.

### **Mise à jour ultérieure :**

#### **Étude 1540**

Parmi les 193 patients atteints d'un CEC avancé ayant pris part à l'étude 1540 ayant reçu Libtayo à raison de 3 mg/kg toutes les 2 semaines ou de 350 mg toutes les 3 semaines, 115 étaient atteints d'un CEC métastatique et 78 étaient atteints d'un CEC localement avancé. L'âge médian des patients était de 72 ans (38 à 96 ans); 83 % étaient des hommes et 97 % étaient de race blanche. Les patients affichaient un indice fonctionnel ECOG de 0 (45 %) ou de 1 (55 %); 34 % d'entre eux avaient déjà reçu au moins un

traitement anticancéreux à action générale, 90 % d'entre eux avaient déjà subi une intervention chirurgicale anticancéreuse et 68 % d'entre eux avaient reçu une radiothérapie. Parmi les patients atteints d'un CEC métastatique, 77 % avaient des métastases à distance; chez les autres 23 %, les métastases étaient confinées aux ganglions.

Le tableau 15 ci-dessous montre que le délai médian d'obtention d'une réponse au traitement des patients était de 1,9 mois (de 1,7 à 9,1 mois).

Les résultats sur l'efficacité des patients ayant reçu 3 mg/kg toutes les 2 semaines sont présentés dans le tableau 15.

**Tableau 15 : Résultats de l'étude 1540 quant à l'efficacité : CEC métastatique, CEC localement avancé et données groupées des CEC**

Paramètres d'efficacité <sup>a</sup>	CEC métastatiques <sup>c</sup> (N = 59)	CEC localement avancés (N = 78)	CEC métastatiques + localement avancés groupés (N = 137)
<b>Taux de réponse objective (TRO) confirmée</b>			
TRO	49 % (29/59)	44 % (34/78)	46 % (63/137)
IC à 95 %	(36 %, 63%)	(32 %, 55%)	(37 %, 55 %)
Taux de réponse complète (RC) <sup>b</sup>	17 % (10/59)	13 % (10/78)	15 % (20/137)
Taux de réponse partielle (RP)	32 % (19/59)	31 % (24/78)	31 % (43/137)
<b>Durée de la réponse (DR)</b>			
DR médiane en mois (extrêmes)	n.a. 2,8 – 21,6+	n.a. 1,0 – 24,2+	n.a. 1,0 – 24,2+
Patients avec DR ≥ 6 mois (% des patients)	93 % (27/29)	68 % (23/34)	79 % (50/63)

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

<sup>a</sup> Durée médiane du suivi – CEC métastatique : 16,5 mois (extrêmes : 1,1 à 26,6); CEC localement avancé : 9,3 mois (extrêmes : 0,8 à 27,9); CEC métastatique + localement avancé groupés : 11,1 mois (extrêmes : 0,8 à 27,9)

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

<sup>c</sup> Les données relatives aux CEC métastatiques correspondent aux résultats d'une analyse a posteriori d'une durée de suivi plus longue, réalisée après l'analyse primaire spécifiée au préalable.

Dans une cohorte supplémentaire de l'étude 1540, 56 patients ont reçu le cémipimab par voie intraveineuse, à raison de 350 mg toutes les 3 semaines, pendant un maximum de 54 semaines. Au terme d'un suivi médian de 8,0 mois (de 0,6 à 14,1 mois), le taux de réponse objective confirmée était de 41 % (23/56) (IC à 95 % : 28-55), et 65 % (15/23) des réponders affichaient une DR ≥ 6 mois.

Lors des analyses finales de l'étude 1540, les résultats d'efficacité demeurent cohérents avec les données précédemment rapportées.

### **Étude 1423**

Parmi les 26 patients atteints d'un CEC ayant pris part à l'étude 1423, 16 étaient atteints d'un CEC métastatique et 10 étaient atteints d'un CEC localement avancé. L'âge médian des patients était de 73 ans (52 à 88 ans); 81 % étaient des hommes et 92 % étaient de race blanche. Les patients affichaient un indice fonctionnel ECOG de 0 (38 %) ou de 1 (62 %); 58 % d'entre eux avaient déjà reçu au moins un



traitement anticancéreux à action générale, 92 % d'entre eux avaient déjà subi une intervention chirurgicale anticancéreuse, et 81 % d'entre eux avaient déjà reçu une radiothérapie. Les patients atteints d'un CEC métastatique ont tous été traités à raison de 3 mg/kg toutes les 2 semaines, sauf un qui a reçu la dose de 1 mg/kg.

Au terme d'un suivi médian de 13,3 mois (extrêmes : 1,1 à 21,0 mois), le taux de réponse objective confirmée (IC à 95 % : 29,9-70,1) était de 50 % (13/26) pour l'ensemble des patients atteints d'un CEC (métastatique ou localement avancé); il s'agissait d'une RP dans tous les cas. La DR médiane n'a pas été atteinte (extrêmes : 1 et 20,3 mois).

Le délai médian avant la réponse de tous les patients ayant répondu au traitement était de 1,9 mois (intervalle : 1,7 à 7,3 mois) et 85 % des patients ayant répondu au traitement présentaient une DR  $\geq$  6 mois.

## Cancer du poumon non à petites cellules

### Traitement de première intention du CPNPC par Libtayo en monothérapie (étude 1624)

Tableau 16 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur le cancer du poumon non à petites cellules métastatique et localement avancé

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	N <sup>bre</sup> de sujets	Âge moyen (extrêmes)	Sexe
R2810-ONC-1624	Étude ouverte, randomisée, multicentrique Patients adultes (≥ 18 ans, hommes/femmes) atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique	<ul style="list-style-type: none"><li>• 350 mg/kg toutes les 3 semaines pendant 108 semaines, ou l'un des schémas de chimiothérapie suivants, au choix de l'investigateur :<ul style="list-style-type: none"><li>- Paclitaxel + cisplatine ou carboplatine</li><li>- Gemcitabine + cisplatine ou carboplatine</li><li>- Pemetrexed + cisplatine ou carboplatine suivi d'un traitement d'entretien facultatif par le pemetrexed</li></ul></li></ul>	710	63 (31-79)	606 hommes 104 femmes

L'efficacité de Libtayo chez des patients atteints d'un CPNPC localement avancé non admissibles à une résection chirurgicale ou à une chimioradiothérapie définitive, d'un CPNPC localement avancé chez qui la maladie a progressé après un traitement de chimioradiothérapie, ou d'un CPNPC métastatique a été évaluée au cours de l'étude 1624, une étude multicentrique ouverte avec répartition aléatoire.

Le plan de l'étude prévoyait l'admission de patients porteurs de tumeurs exprimant ≥ 50 % de cellules tumorales PD-L1 positives. L'expression de PD-L1 a été évaluée au moyen du test PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Au total, 710 patients (population en intention de traiter [IT]) ont été admis à l'étude.

Ont été exclus de l'étude les patients présentant des aberrations génomiques tumorales du gène *EGFR*, *ALK* ou *ROS1*, des états pour lesquels ils doivent suivre un traitement immunosuppresseur à action générale, une infection non jugulée par les virus de l'hépatite B (VHB), de l'hépatite C (VHC) ou du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou une maladie autoimmune pour laquelle ils ont dû suivre un traitement à action générale au cours des 2 années précédentes, de même que les patients n'ayant jamais fumé. Les patients atteints de diabète de type 1 ou d'hypothyroïdie ne nécessitant qu'une hormonothérapie de substitution étaient admissibles à l'étude. L'étude réunissait des patients qui n'avaient pas d'antécédents de traitement à action générale pour un CPNPC récidivant ou métastatique. Les antécédents de traitement de métastases cérébrales étaient permis, et les patients pouvaient être admis s'ils avaient été adéquatement traités et si leur état neurologique était revenu à ce qu'il était au départ pendant au moins 2 semaines avant la répartition aléatoire. La confirmation radiologique de la stabilité ou de la réponse n'était pas requise.

La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction de l'histologie (squameux vs non squameux) et de la région géographique (Europe vs Asie vs reste du monde). Les patients ont été répartis au hasard (rapport 1:1) pour recevoir Libtayo à raison de 350 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pour une durée allant jusqu'à 108 semaines, ou le choix de l'investigateur parmi l'un ou l'autre des schémas de chimiothérapie à base de platine suivants pour une durée de 4 à 6 cycles :

- Paclitaxel + cisplatine ou carboplatine
- Gemcitabine + cisplatine ou carboplatine
- Pemetrexed + cisplatine ou carboplatine suivi d'un traitement d'entretien facultatif par le pemetrexed (Ce schéma n'était pas recommandé pour les patients atteints d'un CPNPC squameux.)

Le traitement par Libtayo s'est poursuivi jusqu'à la progression de la maladie selon les critères RECIST 1.1, la survenue d'effets toxiques inacceptables ou la fin de la période prévue de 108 semaines. Les patients dont la maladie a progressé sous Libtayo selon l'évaluation faite par un comité indépendant en regard des critères RECIST 1.1 étaient autorisés à poursuivre le traitement par Libtayo durant 4 cycles additionnels de chimiothérapie adaptée au type histologique jusqu'à l'observation d'une nouvelle progression. Les patients dont la maladie a progressé sous chimiothérapie selon l'évaluation faite par un comité indépendant en regard des critères RECIST 1.1 étaient autorisés à recevoir Libtayo jusqu'à une nouvelle progression, la survenue d'effets toxiques inacceptables ou la fin de la période prévue de 108 semaines. Parmi les 203 patients ayant reçu une chimiothérapie à l'issue de la répartition aléatoire et ayant vu leur maladie progresser selon l'évaluation faite par un comité indépendant en regard des critères RECIST 1.1, 150 (73,9 %) sont passés au traitement par Libtayo. Le statut tumoral a été évalué toutes les 9 semaines. Les coparamètres d'efficacité principaux étaient la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP). Le taux de réponse objective (TRO) était un autre paramètre d'efficacité.

Les caractéristiques des patients faisant partie de la population en IT sont résumées au [Tableau 17](#).

**Tableau 17 : Résumé des caractéristiques initiales des patients et de la maladie – population en IT**

	<b>Libtayo N = 356</b>	<b>Chimiothérapie N = 354</b>
<b>CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES DES PATIENTS</b>		
Âge médian, ans (min., max.)	63 (31, 79)	64 (40, 84)
Âge < 65 ans, n (%)	200 (56)	190 (54)
Âge ≥ 65 ans, n (%)	156 (44)	164 (46)
Sexe : masculin n (%)	312 (88)	294 (83)
Race : blanche n (%)	308 (87)	305 (86)
asiatique n (%)	39 (11)	38 (11)
<b>Indice fonctionnel ECOG n (%)</b>		
0	96 (27)	96 (27)
1	260 (73)	258 (73)
Antécédents de métastases	12	11

cérébrales (%)		
<b>CARACTÉRISTIQUES DE LA MALADIE</b>		
<b>Étendue de la maladie n (%)</b>		
Localement avancée	63 (18)	52 (15)
Métastatique	293 (82)	302 (85)
<b>Sous-type histologique n (%)</b>		
Squameux	159 (45)	152 (43)
Non squameux	197 (55)	202 (57)

L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la SG et de la SSP chez les patients ayant reçu Libtayo comparativement à la chimiothérapie à l'issue de la répartition aléatoire. La durée médiane du suivi a été de 13,1 mois dans le groupe Libtayo et de 13,1 mois dans le groupe chimiothérapie.

Les résultats d'efficacité pour la population en IT sont présentés dans le tableau 18 et dans les figures 1 et 2.

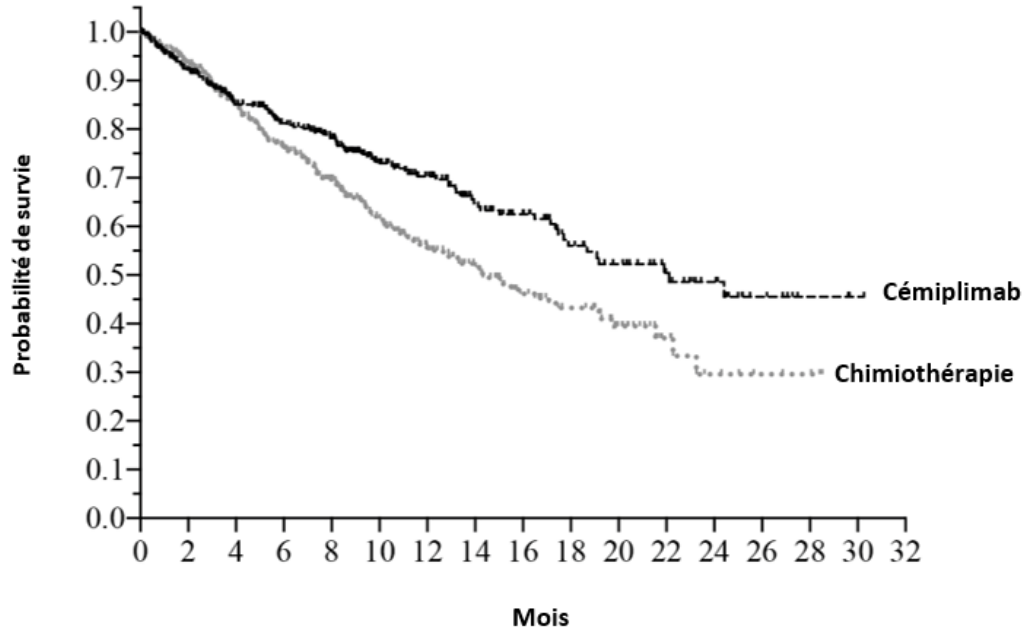
**Tableau 18 : Résultats d'efficacité de l'étude 1624 dans le cancer du poumon non à petites cellules**

Paramètres d'efficacité	Population en intention de traiter (IT) (N = 710)	
	Libtayo 350 mg toutes les 3 semaines N = 356	Chimiothérapie N = 354
<b>Survie globale (SG)</b>		
Nombre de décès (%)	108 (30,3)	141 (39,8)
Médiane, en mois (IC à 95 %) <sup>a</sup>	22,1 (17,7, NE)	14,3 (11,7, 19,2)
Rapport de risque (IC à 95 %) <sup>b</sup>	0,68 (0,53, 0,87)	
Valeur <i>p</i> <sup>c</sup>	0,0022	
<b>Survie sans progression (SSP) d'après une ECII</b>		
Nombre d'événements (%)	201 (56,5)	262 (74,0)
Médiane, en mois (IC à 95 %) <sup>a</sup>	6,2 (4,5, 8,3)	5,6 (4,5, 6,1)
Rapport de risque (IC à 95 %) <sup>b</sup>	0,59 (0,49, 0,72)	
Valeur <i>p</i> <sup>c</sup>	< 0,0001	
<b>Taux de réponse objective (TRO) (%) d'après une ECII<sup>d</sup></b>		
TRO (IC à 95 %)	36,5 (31,5, 41,8)	20,6 (16,5, 25,2)
Taux de réponse complète (RC)	3,1	0,8
Taux de réponse partielle (RP)	33,4	19,8

ECII : évaluation centralisée indépendante menée à l'insu; IC : intervalle de confiance; NE : non évaluable.

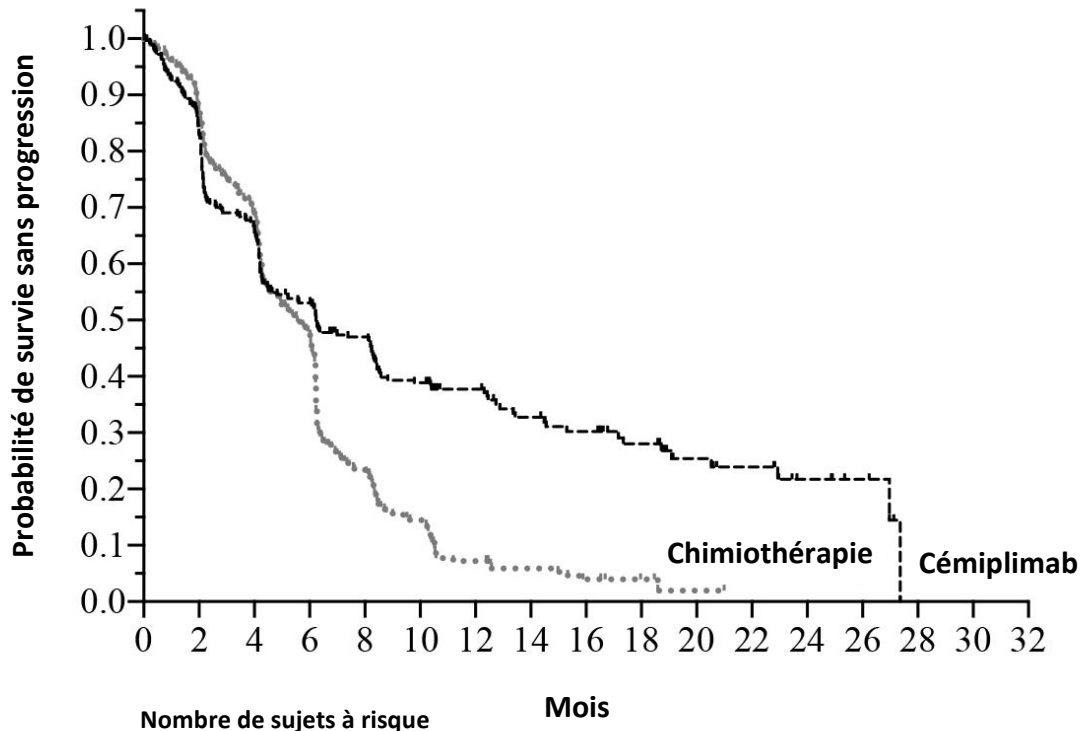
- D'après la méthode de Kaplan-Meier.
- D'après le test logarithmique par rangs stratifié.
- D'après une valeur *p* bilatérale.
- D'après l'intervalle exact de Clopper-Pearson.

Figure 1: Courbe de Kaplan-Meier pour la SG dans la population en ITT



	Nombre de sujets à risque																
Cémipimab	356	304	254	223	198	147	120	87	71	48	37	27	18	8	3	1	0
Chimiothérapie	354	303	254	205	172	126	93	73	52	41	27	12	7	4	3	0	0

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale – population en IT



	Nombre de sujets à risque																
	Mois																
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
<b>Cémipimab</b>	356	278	202	149	115	77	61	42	34	26	17	13	7	4	0	0	0
<b>Chimiothérapie</b>	354	280	204	135	58	30	13	9	6	3	1	0	0	0	0	0	0

Dans la population en IT, la durée médiane de la réponse était de 21,0 mois (de 1,9 à 23,3 mois) chez les patients traités par Libtayo et de 6,0 mois (de 1,3 à 16,5 mois) chez les patients ayant reçu une chimiothérapie.

Un test de PD-L1 a été réalisé de manière non conforme aux directives d'emploi chez deux cent trente-cinq (235) des 710 patients admis à l'étude 1624. En conséquence, l'expression de PD-L1 par  $\geq 50\%$  des cellules tumorales a été confirmée chez 563 patients (283 dans le groupe Libtayo et 280 dans le groupe chimiothérapie). Une analyse de la survie globale et de la survie sans progression a été effectuée dans la population de patients chez qui l'expression à  $\geq 50\%$  de PD-L1 a été confirmée. Au chapitre de la survie globale, le rapport de risque s'est établi à 0,57 (IC à 95 % : 0,42-0,77) en faveur des patients traités par Libtayo. Pour ce qui est de la survie sans progression, le rapport de risque s'est établi à 0,54 (IC à 95 % : 0,43-0,68) en faveur des patients traités par Libtayo.

**Cancer du poumon non à petites cellules (étude 16113) – en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine**

**Tableau 19 : Résumé des caractéristiques démographiques des participants aux études cliniques sur le traitement du cancer du poumon non à petites cellules en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine**

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	N <sup>bre</sup> de sujets (n)	Âge moyen (extrêmes)	Sexe
R2810-ONC-16113	Étude multicentrique de phase III menée à double insu et avec répartition aléatoire. Adultes (≥ 18 ans, hommes/femmes) atteints d'un CPNPC, épidermoïde ou non, de stade IIIB ou IIIC documenté par des analyses cytologiques ou histologiques, qui ne peuvent pas subir de chirurgie curative ni de chimioradiothérapie définitive, ou dont la maladie a atteint le stade IV et qui n'ont pas reçu de traitement à action générale auparavant contre leur CPNPC avancé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cémipimab à 350 mg administré par voie i.v. en 30 minutes, toutes les 3 semaines pendant un maximum de 108 semaines plus 4 cycles de chimiothérapie (n = 312); ou</li> <li>• Placebo de solution physiologique salée administré par voie i.v. en 30 minutes, toutes les 3 semaines pendant un maximum de 108 semaines en plus de 4 cycles de chimiothérapie (n = 154)</li> </ul>	466	61,8 (25 et 84)	391 hommes 75 femmes

L'efficacité et l'innocuité de Libtayo en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine ont été évaluées dans le cadre de l'étude 16113, une étude multicentrique menée à double insu, avec répartition aléatoire et agent de comparaison actif chez 466 patients atteints d'un CPNPC localement avancé, qui ne peuvent pas subir de résection chirurgicale ou de chimioradiothérapie définitive, ou qui sont atteints d'un CPNPC métastatique, peu importe l'ampleur de l'expression de PD-L1 par la tumeur, et qui n'ont pas antérieurement reçu de traitement à action générale contre leur CPNPC.

Ont été écartés de cette étude les patients présentant des aberrations génomiques tumorales du gène *EGFR*, *ALK* ou *ROS1*, une affection pour laquelle ils ont dû suivre un traitement immunosuppresseur à action générale, une infection évolutive par le virus de l'hépatite B (VHB) ou le l'hépatite C (VHC), une infection non maîtrisée par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou une maladie auto-immune pour laquelle ils doivent, ou ont récemment dû, suivre un traitement à action générale. Les patients ayant des antécédents de métastases cérébrales y étaient admissibles s'ils avaient subi un traitement approprié et si leur état neurologique était revenu à ce qu'il était au départ au moins 2 semaines avant la répartition aléatoire. Il n'était pas obligatoire de fournir une confirmation radiologique de la stabilité

ou de la réponse.

La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction de la nature histologique de la tumeur (non épidermoïde vs épidermoïde) et l'expression de PD-L1 (< 1 % vs de 1 à 49 % vs  $\geq$  50 %) déterminée à l'aide du dosage VENTANA utilisant l'anticorps SP263. Les patients ont été répartis aléatoirement (2:1) de façon à recevoir 350 mg de Libtayo par voie intraveineuse (i.v.) toutes les 3 semaines pendant un maximum de 108 semaines en plus de 4 cycles d'une chimiothérapie à base de sels de platine administrée toutes les 3 semaines ou un placebo injecté par voie i.v. toutes les 3 semaines pendant un maximum de 108 semaines en plus de 4 cycles d'une chimiothérapie à base de sels de platine administrée toutes les 3 semaines. La chimiothérapie à base de sels de platine dans l'un ou l'autre des groupes comprenait une ASC de carboplatine de 5 ou 6 et du paclitaxel à 200 mg/m<sup>2</sup>; du cisplatine à 75 mg/m<sup>2</sup> et du paclitaxel à 200 mg/m<sup>2</sup>; une ASC de carboplatine de 5 ou 6 et du pémétréxed à 500 mg/m<sup>2</sup>; ou du cisplatine à 75 mg/m<sup>2</sup> et du pémétréxed à 500 mg/m<sup>2</sup>. Le pémétréxed était obligatoire chez les patients atteints d'un CPNPC non squameux qui ont reçu un schéma de chimiothérapie contenant du pémétréxed au cours des 4 premiers cycles de traitement.

Le traitement par Libtayo et une chimiothérapie à base de sels de platine ou un placebo et une chimiothérapie à base de sels de platine jusqu'à la progression de la maladie selon les critères RECIST 1.1, la survenue d'effets toxiques inacceptables ou la fin de la période prévue de 108 semaines. L'évaluation de la tumeur a été effectuée toutes les 9 semaines à partir de la semaine 9 au cours de la première année et toutes les 12 semaines à partir de la semaine 55 au cours de la deuxième année. Le paramètre d'efficacité principal était la survie globale (SG). Les coparamètres d'efficacité principaux étaient la survie sans progression (SSP) et le taux de réponse objective (TRO) selon l'évaluation centralisée indépendante menée à l'insu (ECII).

Les caractéristiques de la population de l'étude se déclinaient comme suit : âge médian – 63 ans (de 25 à 84 ans), 40,3 % des personnes âgées de 65 ans ou plus; sexe masculin – 83,9 %; race blanche – 86,9 %, asiatique – 13,1%; 14,8 % et 84,3 % des patients affichaient un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1, respectivement; fumeurs – 85,6 % et non-fumeurs – 14,4 %. 85,2 % des patients présentaient une maladie métastatique et 14,8 % étaient atteints d'une maladie de stade IIIB ou IIIC et n'étaient pas admissibles à une résection chirurgicale ou à une chimioradiothérapie définitive selon l'évaluation du chercheur. 57,1 % des patients étaient atteints d'une maladie non squameuse et 42,9 % présentaient une histologie squameuse; et 6,7 % avaient des antécédents de métastases cérébrales traitées au début de l'étude.

Cette étude a mis au jour une amélioration statistiquement significative de la SG chez les patients affectés à Libtayo jumelé à la chimiothérapie comparativement aux témoins ayant reçu le placebo en association avec la chimiothérapie. La durée médiane du suivi était de 16,3 mois pour le groupe Libtayo et chimiothérapie à base de sels de platine et de 16,7 mois pour le groupe placebo et chimiothérapie à base de sels de platine.

Le tableau 20 et la figure 3 rendent compte des résultats témoignant de l'efficacité du traitement.



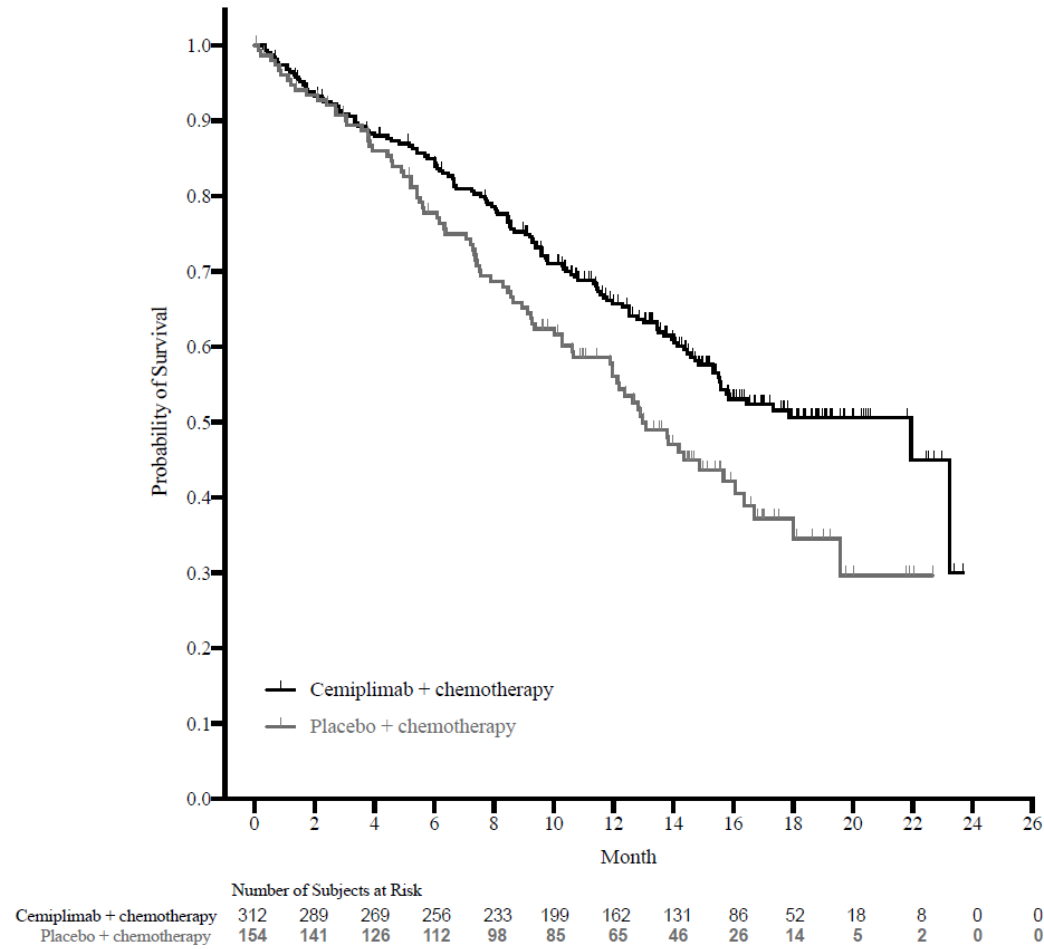
**Tableau 20 : Résultats obtenus pour l'efficacité pendant l'étude 16113 sur le cancer du poumon non à petites cellules**

Paramètre d'efficacité <sup>a</sup>	Libtayo et chimiothérapie n = 312	Placebo et chimiothérapie n = 154
<b>Survie globale (SG)</b>		
Nombre de décès (%)	132 (42)	82 (53)
Délai médian, en mois (IC à 95 %) <sup>b</sup>	21,9 (15,5 - N.É.)	13,0 (11,9 - 16,1)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) <sup>c</sup>	0,71 (0,53 – 0,93)	
Valeur de $p^d$	0,0140	
<b>Survie sans progression (SSP)</b>		
Nombre de cas (%)	204 (65)	122 (79)
Délai médian, en mois (IC à 95 %) <sup>b</sup>	8,2 (6,4 - 9,3)	5,0 (4,3 - 6,2)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) <sup>c</sup>	0,56 (0,44 - 0,70)	
Valeur de $p^d$	< 0,0001	
<b>Taux de réponse objective (TRO) (%)<sup>e</sup></b>		
TRO (IC à 95 %)	43 (38 - 49)	23 (16 - 30)
Taux de réponse complète (RC)	3	0
Taux de réponse partielle (RP)	41	23

IC : intervalle de confiance; N.É. : non évaluable; + : réponse en cours

- Durée médiane du suivi : cémiplimab et chimiothérapie : 16,3 mois; placebo et chimiothérapie : 16,7 mois
- D'après la méthode de Kaplan-Meier
- Selon un modèle des risques proportionnels stratifiés
- Deuxième analyse intermédiaire (primaire). La valeur p bilatérale pour déclarer la signification statistique de la SG est de 0,01631. La valeur p bilatérale pour déclarer la signification statistique de la SSP est de 0,05.
- Intervalle de confiance exact de Clopper et de Pearson

**Figure 3: SG des participants à l'étude 16113 sur le CPNPC**



Pour la population en intention de traiter, la durée médiane de la réponse était de 15,6 mois (extrêmes : 1,7 à 18,7 mois) pour les patients traités par Libtayo et une chimiothérapie à base de sels de platine et de 7,3 mois (extrêmes : 1,8 à 18,8 mois) pour les patients traités par placebo plus une chimiothérapie à base de sels de platine.

Dans une analyse exploratoire de sous-groupes, le RR pour la SG était de 2,11 (IC à 95 % : 0,89-5,03) pour les femmes (n = 75) et de 1,28 (IC à 95 % : 0,53-3,08) pour les non-fumeurs (n = 67). Les résultats d'une analyse exploratoire supplémentaire de la SG d'un sous-groupe en fonction de l'histologie et de l'expression de PD-L1 de la tumeur sont présentés au tableau 21.

**Tableau 21 : Survie globale en fonction de l'histologie et de l'expression de PD-L1 de la tumeur**

	Survie globale : n; RR (IC à 95 %)	
	Squameux	Non squameux

Toute expression de PD-L1	n = 200; 0,56 (IC à 95 % : 0,37-0,84)	n = 266; 0,79 (IC à 95 % : 0,54-1,14)
PD-L1 < 1 %	n = 54; 0,67 (IC à 95 % : 0,31-1,49)	n = 85; 1,32 (IC à 95 % : 0,74-2,35)
PD-L1 ≥ 1 %	n = 146; 0,52 (IC à 95 % : 0,32-0,84)	n = 181; 0,57 (IC à 95 % : 0,34-0,94)

## Carcinome basocellulaire

**Tableau 22: Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur le carcinome basocellulaire métastatique et localement avancé (étude 1620)**

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nbre de sujets	Âge moyen (extrêmes)	Sexe
R2810-ONC-1620	Étude multicentrique menée en mode ouvert sans insu Patients adultes (≥ 18 ans, hommes/femmes) atteints d'un carcinome basocellulaire localement avancé ou métastatique	<ul style="list-style-type: none"> <li>350 mg/kg toutes les 3 semaines durant 5 cycles de 9 semaines, suivis de 4 cycles de 12 semaines, jusqu'à 93 semaines</li> </ul>	132	68 (38-90)	89 hommes 43 femmes

L'efficacité de Libtayo a été évaluée chez des patients atteints d'un carcinome basocellulaire (CBC) localement avancé non résécable dont la maladie a progressé durant un traitement par un inhibiteur de la voie Hedgehog, ou qui n'ont pas toléré un traitement antérieur par un inhibiteur de la voie Hedgehog, ou dont le meilleur résultat obtenu a été une maladie stable à l'issue de 9 mois de traitement par un inhibiteur de la voie Hedgehog (exclusion faite des pauses thérapeutiques), dans le cadre de l'étude 1620, une étude multicentrique en mode ouvert et sans insu. Ont été exclus de l'étude les patients présentant les motifs d'exclusion 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 ≥ 2.

Les patients ont reçu Libtayo à 350 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines durant 5 cycles de 9 semaines, puis durant 4 cycles de 12 semaines jusqu'à 93 semaines de traitement. Le traitement s'est poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, la survenue d'effets toxiques inacceptables ou la fin de la période de traitement prévue. Le statut tumoral a été évalué toutes les 9 semaines au cours des cycles 1 à 5, et toutes les 12 semaines au cours des cycles 6 à 9. Les paramètres d'efficacité principaux étaient le taux de réponse objective (TRO) confirmée et la durée de la réponse (DR), selon l'évaluation faite par un comité central indépendant. Chez les porteurs de lésions cibles externes visibles, le TRO a été déterminé au moyen d'un paramètre composé tenant compte à la fois des évaluations faites par un comité central

indépendant des données radiologiques (critères RECIST 1.1) et de la photographie médicale numérique (critères de l'OMS).

L'analyse des données d'efficacité portait sur 84 patients atteints d'un CBC localement avancé. Un résumé des caractéristiques initiales des patients et de la maladie est présenté au tableau 23.

**Tableau 23 : Résumé des caractéristiques initiales des patients et des traitements antérieurs – étude 1620**

	<b>CBC localement avancé N = 84</b>
<b>CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS</b>	
Âge médian, ans (min., max.)	70,0 (42 – 89)
< 65 ans	31 (37 %)
≥ 65 ans	53 (63 %)
Sexe : masculin	56 (67 %)
Race : blanche	57 (68 %)
<b>Indice fonctionnel ECOG</b>	
0	51 (61 %)
1	33 (39 %)
<b>TRAITEMENTS ANTÉRIEURS</b>	
<b>Chirurgie liée au cancer</b>	
Patients ayant subi au moins 1 chirurgie liée au cancer, n (%)	70 (83 %)
Patients ayant subi > 3 chirurgies liées au cancer, n (%)	29 (35 %)
Nombre médian de chirurgies liées au cancer (min., max.)	3,0 (1 – 43)
<b>Radiothérapie anticancéreuse</b>	
Patients ayant subi au moins 1 radiothérapie anticancéreuse, n (%)	42 (50 %)
Nombre médian de radiothérapies anticancéreuses (min., max.)	1,0 (1 – 6)
<b>Traitement antérieur par un inhibiteur de la voie Hedgehog<sup>a</sup></b>	
Traitement par le vismodégib et le sonidégib (traitements distincts), n (%)	9 (11 %)
<b>Motif d'abandon du traitement par inhibiteur de la voie Hedgehog</b>	
Progression de la maladie/réponse insuffisante <sup>b</sup> , n (%)	63 (75 %)
Intolérance au traitement par inhibiteur de la voie Hedgehog, n (%)	21 (25 %)

a. Sommes s'élevant à plus de 100 %, les patients étant passés d'un inhibiteur de la voie Hedgehog à un autre.

b. La réponse insuffisante a été définie comme étant la maladie stable comme meilleur résultat obtenu à l'issue de 9 mois de traitement par un inhibiteur de la voie Hedgehog.

La durée médiane du suivi chez les patients atteints d'un CBC localement avancé était de 15,1 mois (de 0,5 à 25,1 mois). Le délai médian d'obtention d'une réponse était de 4,2 mois (de 2,1 à 13,4 mois). Vingt-quatre patients (28,6 %) atteints de CBC localement avancé ont obtenu une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP).

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le [Tableau 24](#).

**Tableau 24 : Résultats d'efficacité de l'étude 1620 dans le carcinome basocellulaire**

Paramètres d'efficacité	CBC localement avancé
	Libtayo à 350 mg toutes les 3 semaines
	N = 84
Évaluation par un comité central indépendant	
<b>Taux de réponse objective (TRO) confirmée</b>	
Taux de réponse objective (TRO : RC + RP) (IC à 95 %)	24 (28,6 %) <sup>a</sup> (19,2 – 39,5)
Réponse complète (RC), n (%)	5 (6,0 %)
Réponse partielle (RP), n (%)	19 (22,6 %)
<b>Durée de la réponse (DR)</b>	
Médiane <sup>b</sup> (mois) (extrêmes, mois)	n.a. (2,1 – 21,4)
Patients ayant une DR observée ≥ 6 mois, n (%)	19 (79,2 %)

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

- a. La réponse complète des patients atteints d'un CEC localement avancé prenant part à l'étude 1620 devait être confirmée par biopsie.
- b. D'après les estimations de Kaplan Meier.

## Cancer du col de l'utérus

**Tableau 25 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais sur le cancer du col de l'utérus (étude 1676)**

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	N <sup>bre</sup> de sujets (n)	Âge moyen (extrêmes)	Sexe
R2810-ONC-1676	Phase III Étude randomisée et multicentrique en mode ouvert Patientes adultes (femmes de ≥ 18 ans) dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine et qui sont atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique	Cémipimab à 350 mg/kg toutes les 3 semaines pendant un maximum de 96 semaines ou la chimiothérapie par intraveineuse choisie par l'investigateur parmi les schémas suivants : pemetrexed; topotécan ou irinotécan; gemcitabine; ou vinorelbine, pendant un maximum de 96 semaines	608	51 (22-87)	608 femmes

Chez les adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique dont la maladie avait progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine, l'efficacité et l'innocuité de Libtayo ont été comparées à celles de la chimiothérapie choisie par l'investigateur au cours de l'étude 1676, une étude multicentrique en mode ouvert avec répartition aléatoire. Les patientes étaient recrutées peu importe leur statut en matière d'expression de PD-L1 dans les cellules tumorales.

Pour être inscrites à l'étude, les patientes devaient présenter une maladie mesurable, une fonction hépatique normale, une fonction rénale normale (créatinine sérique ≤ 1,5 fois la LSN ou clairance de la créatinine estimée ≥ 45 mL/min), un taux d'hémoglobine ≥ 9,0 g/dL, un nombre absolu de neutrophiles ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/L et un nombre de plaquettes ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/L. Ont été exclues de l'étude les patientes ayant préalablement reçu un agent inhibant la voie de signalisation PD-1/PD-L1, les patientes atteintes d'une maladie auto-immune ayant nécessité un traitement immunosuppresseur à action générale ou dont les examens récents en ont montré la présence et les patientes ayant préalablement reçu d'autres agents modulateurs à action générale dans les 4 semaines précédant l'inscription à l'étude. Les patientes atteintes d'une infection bactérienne, virale, fongique ou mycobactérienne, d'une pneumonite dans les 5 jours précédant l'inscription, présentant des antécédents de réactions allergiques aux traitements par anticorps, ayant préalablement reçu un traitement par l'idélalisib (un autre agent anticancéreux) ou qui étaient enceintes ou allaitaient ont également été exclues de l'étude.

Les facteurs de stratification de l'analyse de l'efficacité étaient la région géographique (Amérique du Nord, Asie et reste du monde) et l'histologie (squameuse, adénocarcinome ou histologie adéno-squameuse). La répartition aléatoire a également été stratifiée selon si oui ou non, les patientes avaient reçu préalablement un traitement par le bevacizumab ainsi que selon leur indice fonctionnel ECOG. Les patientes ont été réparties aléatoirement selon un rapport de 1:1 pour recevoir Libtayo à 350 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines ou une chimiothérapie par voie intraveineuse (pemetrexed; topotécan ou irinotécan; gemcitabine; ou vinorelbine).

Le traitement durait jusqu'à 96 semaines et se poursuivait jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Les patientes ayant présenté une progression de la maladie sous Libtayo pouvaient poursuivre ce traitement. Le statut tumoral était évalué toutes les 6 semaines pendant les 24 premières semaines, puis toutes les 12 semaines par la suite. Le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité était la survie globale (SG). Les paramètres secondaires étaient la survie sans progression (SSP) et le taux de réponse global selon l'évaluation de l'investigateur.

**Tableau 26 : Résumé des caractéristiques initiales des patientes et des traitements antérieurs – étude 1676**

	<b>N = 608</b>
<b>CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES DES PATIENTES</b>	
Âge médian, ans (min.; max.)	51,1 (22; 87)
< 65 ans	533 (88 %)
≥ 65 ans	75 (12 %)
Personnes blanches	385 (63 %)
Personnes d'origine asiatique	176 (29 %)
Personnes noires	21 (3,5 %)
<b>Indice fonctionnel ECOG</b>	
0	283 (47 %)
1	325 (54 %)
<b>TRAITEMENTS ANTÉRIEURS</b>	
Patientes ayant reçu un traitement antérieur par le bevacizumab, n (%)	297 (49 %)
Patientes ayant reçu un cycle de traitement antérieur pour une maladie récidivante ou métastatique, n (%)	346 (57 %)
Patientes ayant reçu plus d'un cycle de traitement antérieur pour une maladie récidivante ou métastatique, n (%)	259 (43 %)
<b>CARACTÉRISTIQUES INITIALES DE LA MALADIE</b>	
Histologie squameuse	78 %
Adénocarcinome/histologie adénoquameuse	22 %
Maladie métastatique	94 %

Les patientes ayant reçu Libtayo ont présenté une amélioration statistiquement significative de la SG et de la SSP par rapport à celles ayant reçu la chimiothérapie. L'amélioration de la survie par rapport à la chimiothérapie était observée que les patientes aient déjà reçu un traitement par le bevacizumab ou non.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 27 et les figures 4 et 5.

**Tableau 27 : Résultats d'efficacité de l'étude 1676 dans le cancer du col de l'utérus**

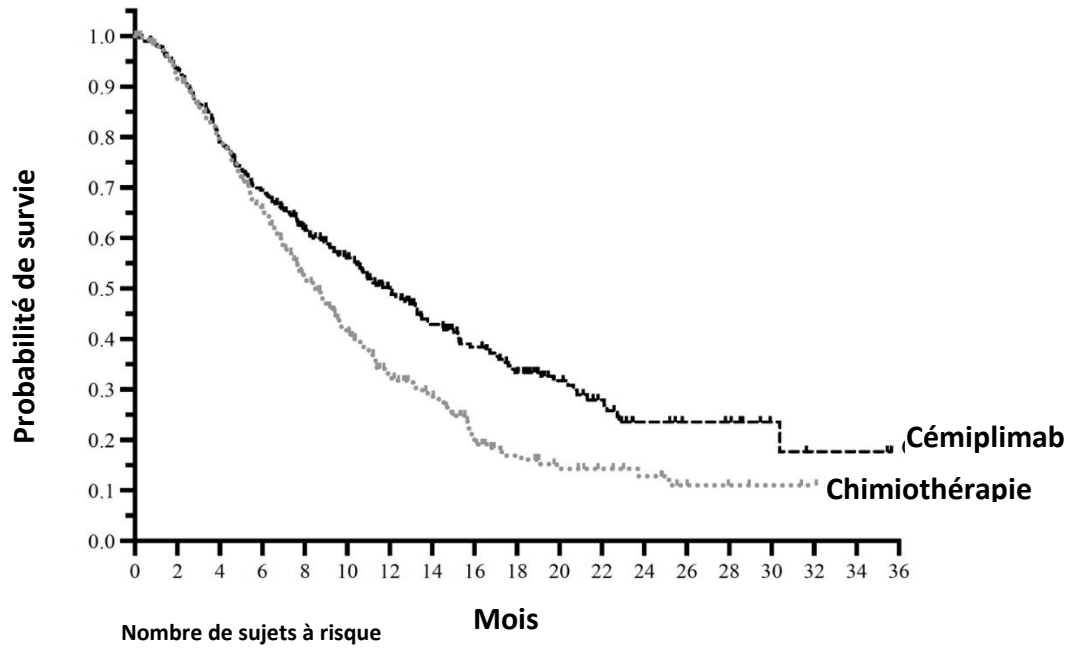
Paramètres d'efficacité	Population totale (N = 608)	
	Libtayo 350 mg toutes les 3 semaines (n = 304)	Chimiothérapie (n = 304)
Survie globale (SG)		
Décès n (%)	184 (60,5 %)	211 (69,4 %)
Médiane, en mois <sup>a</sup> (IC à 95 %)	12,0 (10,3; 13,5)	8,5 (7,5; 9,6)
Rapport des risques instantanés <sup>b</sup> (IC à 95 %)	0,69 (0,56; 0,84)	
Valeur de <i>p</i>	0,0001 <sup>c</sup>	
Survie sans progression (SSP)		
Rapport des risques instantanés <sup>b</sup> (IC à 95 %)	0,75 (0,63; 0,89)	
Valeur de <i>p</i>	0,0005	
Taux de réponse global (TRG)		
Taux de réponse objective n, % (TRO : RC + RP) (IC à 95 %)	50 (16,4 %) (12,5; 21,1)	19 (6,3 %) (3,8; 9,6)

IC : intervalle de confiance

- a. D'après la méthode de Kaplan-Meier.
- b. D'après le test logarithmique par rangs stratifié selon l'histologie et la région géographique.
- c. Valeur de *p* unilatérale (cémiplimab vs chimiothérapie)

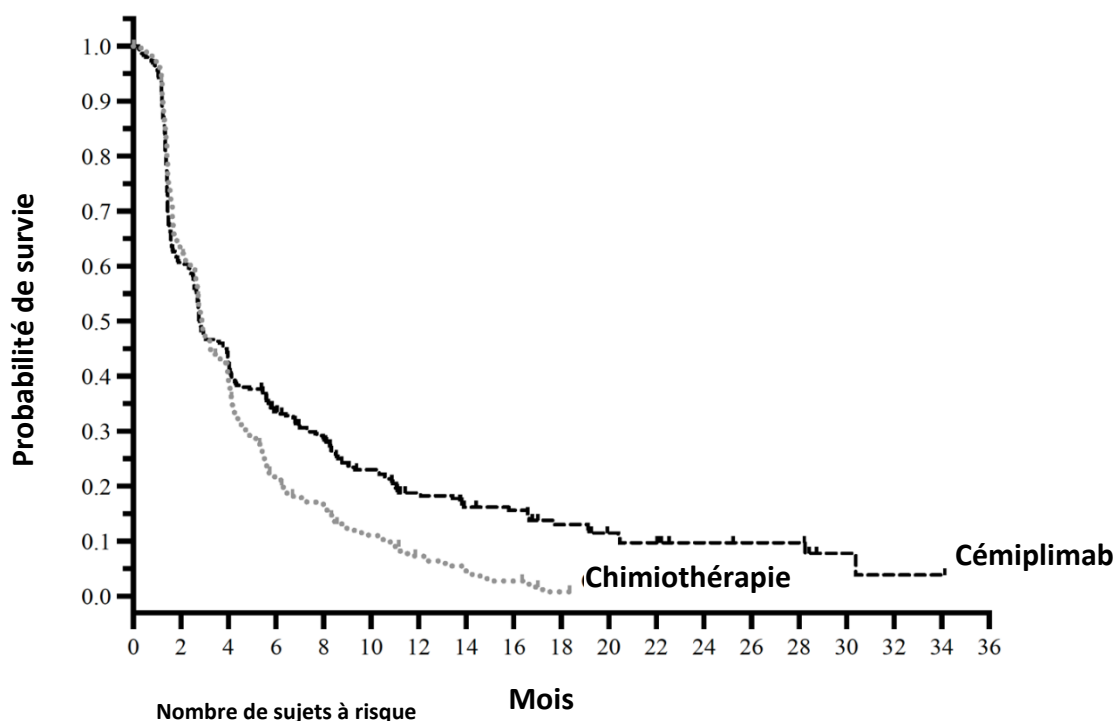


Figure 4: Survie globale lors de l'étude 1676 dans le cancer du col de l'utérus



	Nombre de sujets à risque																		
	Mois																		
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Cémipimab	304	281	236	206	167	139	110	83	65	52	35	26	13	10	9	4	2	2	0
Chimiothérapie	304	264	224	183	132	99	70	54	32	22	15	12	9	5	3	2	1	0	0

Figure 5: SSP selon l'évaluation de l'investigateur lors de l'étude 1676 dans le cancer du col de l'utérus



L'analyse des biomarqueurs PD-L1 de la tumeur était accessible chez 254 patientes de l'étude; 162 patientes (64 %) ont été classées « positives » pour l'expression de PD-L1 à un seuil de 1 % selon le test Ventana utilisant l'anticorps SP263. Lors d'une analyse exploratoire, le rapport des risques instantanés pour la SG avec Libtayo par rapport à une chimiothérapie choisie par l'investigateur était de 0,70 (IC à 95 % : 0,46;1,05) chez les patientes avec expression de PD-L1 et de 0,98 (IC à 95 % : 0,59; 1,62) chez les patientes sans expression de PD-L1.

### 14.3 Immunogénicité

Comme pour toute protéine thérapeutique, un risque d'immunogénicité est associé à l'administration de Libtayo. On a évalué l'immunogénicité de Libtayo chez 1029 patients traités par cet agent. On a observé la formation d'anticorps anti-cémipimab pendant le traitement chez environ 2,1 % des patients, et la production d'anticorps s'est révélée persistante chez environ 0,3 % d'entre eux. Aucune donnée n'a démontré de modification du profil pharmacocinétique avec l'apparition des anticorps dirigés contre le cémipimab.

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.

## **15 MICROBIOLOGIE**

Sans objet.

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

### **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).

### **Carcinogénèse :**

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

### **Génotoxicité :**

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

### **Tératogénicité :**

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

Au cours d'une étude de 3 mois ayant pour but d'évaluer la fertilité chez 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.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

#### Libtayo

#### Cémiplimab pour injection

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 Libtayo est-il utilisé?

Libtayo est un médicament d'ordonnance utilisé pour traiter :

#### Carcinome épidermoïde cutané

- les adultes atteints d'un carcinome épidermoïde cutané (CEC) chez qui le cancer :
  - a grossi ou s'est propagé, et
  - ne peut être enlevé par intervention chirurgicale ni traité par radiothérapie.

#### Cancer du poumon non à petites cellules

- les adultes atteints d'un type de cancer du poumon appelé *cancer du poumon non à petites cellules* (CPNPC) chez qui le cancer :
  - a grossi ou s'est propagé chez un patient qui n'est pas admissible à une intervention chirurgicale ni ne peut être traité par chimiothérapie ou radiothérapie
  - a été testé pour l'expression d'une protéine appelée *ligand de mort cellulaire programmée 1* (*programmed death-ligand 1* [PD-L1]) et que celle-ci a été démontrée dans 50 % ou plus des cellules tumorales, et
  - ne présente pas d'anomalies des gènes *EGFR* (récepteur du facteur de croissance épidermique), *ALK* (kinase du lymphome anaplasique) ou *ROS1* (proto-oncogène 1 c-ROS).
- en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine, chez les adultes atteints d'un CPNPC qui :
  - a grossi ou s'est propagé chez un patient qui n'est pas admissible à une intervention chirurgicale ni ne peut être traité par chimiothérapie ou radiothérapie;
  - ne présente pas d'anomalies des gènes *EGFR*, *ALK* ou *ROS1*.

#### Carcinome basocellulaire

- les patients atteints d'un type de cancer de la peau appelé *carcinome basocellulaire* (CBC) chez qui le cancer :
  - a déjà été traité au moyen d'un médicament appelé inhibiteur de la voie Hedgehog.

## Cancer du col de l'utérus

- les adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus qui s'est aggravé pendant ou après une chimiothérapie.

### **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

### **Libtayo est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

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

### **Ne prenez pas Libtayo si :**

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

### **Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Libtayo, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé 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, y compris la greffe de cellules souches qui utilise des cellules souches du donneur (allogéniques)
- 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 à connaître :**

#### **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.**

**Les médicaments suivants peuvent interagir avec Libtayo :**

- Il n'y a pas d'interaction médicamenteuse connue avec Libtayo.

**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. 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.

**Surdosage :**

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.

Ces effets secondaires pourraient se produire à n'importe quel moment durant le traitement, ou même une fois le traitement terminé. Vous pourriez également présenter plus d'un effet secondaire à la fois.

Lorsque Libtayo est administré seul, les effets secondaires suivants ont été signalés lors d'essais cliniques :

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

- Douleur abdominale
- Constipation
- Toux
- Diminution de l'appétit
- Diarrhée
- Sensation de fatigue
- Perte de cheveux ou de poils (alopécie)
- Démangeaisons (prurit)
- Nombre peu élevé de globules rouges (anémie)
- Douleur musculaire et osseuse
- Nausées
- Éruption cutanée
- Infection des voies respiratoires supérieures

Fréquents (pouvant toucher moins de 1 personne sur 10 mais plus de 1 personne sur 100)

- Enflure abdominale
- Résultats anormaux aux tests de la fonction rénale
- Altération du goût (dysgueusie)
- Changements des valeurs sanguines, hépatiques (foie) et urinaires mesurées en laboratoire
- Changements de poids
- Douleur dans la poitrine
- Frissons
- Difficulté à respirer
- Difficulté à dormir (insomnie)
- Étourdissements
- Bouche sèche
- Peau sèche
- Eczéma
- Fièvre
- Symptômes grippaux
- Reflux gastrique
- Maux de tête
- Pression artérielle élevée (hypertension)
- Hypersensibilité

- Réactions liées à la perfusion
- Changements d'humeur
- Lésions buccales
- Spasmes musculaires
- Engourdissements, picotements ou douleurs dans les pieds et les mains (neuropathie périphérique)
- Battements de cœur rapides (tachycardie)
- Tintement d'oreilles (acouphène)
- Plaques écailleuses sur la peau (kératose sénile)
- Enflure (œdème)
- Infection des voies urinaires
- Vomissements
- Larmolement

Peu fréquents (pouvant toucher moins de 1 personne sur 100 mais plus de 1 personne sur 1000)

- Douleur à la poitrine, essoufflement, fatigue, enflure de l'abdomen ou des jambes (péricardite)
- Rougeur ou douleur aux yeux, vision brouillée (kératite)
- Douleur ou malaise à l'estomac (gastrite)
- Diabète de type 1

Les effets secondaires suivants ont été signalés lors d'essais cliniques dans le cadre desquels Libtayo a été administré en association avec une chimiothérapie. Demandez à votre médecin de vous fournir plus d'informations sur les effets secondaires associés à votre chimiothérapie.

Effets secondaires très courants (pouvant toucher plus de 1 patient sur 10) :

- Diminution du nombre de globules rouges
- Perte des cheveux
- Douleurs musculaires ou osseuses
- Nausées
- Sensation de fatigue
- Inflammation des nerfs entraînant une sensation de picotements, d'engourdissement, de faiblesse ou de brûlure au niveau des bras ou des jambes
- Hyperglycémie
- Perte d'appétit
- Augmentation des enzymes hépatiques dans le sang
- Diminution du nombre de globules blancs (neutrophiles)
- Constipation
- Diminution du nombre de plaquettes
- Essoufflement
- Éruption cutanée
- Vomissements
- Perte de poids
- Difficulté à dormir
- Diarrhée (selles molles)
- Concentrations sanguines faibles d'une protéine appelée « albumine ».



<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>		
Symptôme / Effet	Consultez votre professionnel de la santé	
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas
<b>Très courant</b>		
Démangeaisons		√
Éruption cutanée		√
Infection des voies respiratoires (poumons) : écoulement nasal, essoufflement, fièvre		√
<b>Courant</b>		
Arthrite : douleur ou enflure des articulations		√
Colite (inflammation du côlon) : diarrhée, selles noires, goudronneuses ou collantes, pouvant contenir du sang ou du mucus, douleur intense au niveau de l'estomac (abdomen)		√
Conjonctivite (inflammation de l'œil ou de la paupière) : rougeur oculaire, larmoiement		√
Dyspnée (essoufflement)		√
Gastrite (inflammation de la muqueuse de l'estomac) : douleur à l'estomac, nausées, vomissements, diminution de l'appétit		√
Hépatite (inflammation du foie) : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, nausées ou vomissements intenses, douleur du côté droit de l'estomac (abdomen), sommolence, urine foncée, tendance à saigner ou à faire des bleus plus facilement, diminution de l'appétit		√
Hyperthyroïdie (activité excessive de la glande thyroïde) : battements de cœur rapides ou irréguliers, pression sanguine élevée, transpiration accrue, sensation de chaleur inhabituelle, sautes d'humeur		√
Hypoesthésie : perte totale ou partielle de sensations dans une partie du corps		√
Hypothyroïdie (manque d'activité de la glande thyroïde) : sensation de fatigue, gain de poids, constipation, sensation de froid inhabituelle, perte de cheveux, dépression		√
Réactions liées à la perfusion : frissons ou tremblements, fièvre, démangeaisons ou éruption cutanée, rougeur ou enflure du visage, essoufflement ou respiration sifflante, étourdissements, douleur au dos ou au cou		√
Faiblesse musculaire	√	

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>		
Symptôme / Effet	Consultez votre professionnel de la santé	
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas
Néphrite (inflammation des reins) : enflure des chevilles, urine moins abondante, diminution de l'appétit		✓
Neuropathie périphérique (nerfs endommagés) : engourdissement, picotements ou douleur dans les mains ou les pieds		✓
Pneumonie (infection des poumons) : apparition ou aggravation d'une toux, fièvre, essoufflement		✓
Pneumonite (inflammation des poumons) : apparition ou aggravation d'une toux, essoufflement, douleur à la poitrine		✓
Stomatite (inflammation de la bouche) : ulcères douloureux, cloques ou peau qui pèle dans la bouche	✓	
Infection des voies urinaires : douleur ou sensation de brûlure au moment d'uriner, besoin plus fréquent d'uriner		✓
<b>Peu courant</b>		
Insuffisance surrénale (manque d'activité des glandes surrénales) : sensation de fatigue, étourdissements ou faiblesse, nausées, vomissements diarrhée, pression sanguine basse		✓
Hypophysite (inflammation de l'hypophyse) : maux de tête, nausées, vomissements, augmentation de la soif, changements de la vision		✓
Myocardite (inflammation des muscles du cœur) : douleur à la poitrine, battements cardiaques rapides ou irréguliers, essoufflement		✓
Myosite (inflammation des muscles) : douleur ou faiblesse musculaires pouvant s'accompagner d'une éruption cutanée (dermatomyosite), sensation de fatigue après avoir été debout ou après avoir marché		✓
Péricardite (inflammation de la membrane du cœur) : douleur à la poitrine, essoufflement, sensation de fatigue, enflure de l'abdomen ou des jambes		✓
Cloques		✓
Syndrome de Sjögren (maladie touchant les glandes sécrétant la salive et les larmes) : sécheresse des yeux, du nez, de la bouche et de la gorge		✓
Thyroïdite (inflammation de la glande thyroïde) : irritabilité, battements de cœur accélérés, changements de poids, sensation de fatigue, constipation, dépression		✓

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>		
Symptôme / Effet	Consultez votre professionnel de la santé	
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas
Diabète de type 1 (problèmes de glycémie) : faim ou soif, besoin d'uriner plus souvent, perte de poids		✓
Ulcères dans la bouche ou sur d'autres muqueuses		✓
<b>Rare</b>		
Polyradiculoneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique : picotements ou perte de sensation dans les bras et les jambes, faiblesse		✓
Encéphalite (inflammation du cerveau) : maux de tête, fièvre, douleur aux muscles ou aux articulations, sensation de fatigue ou de faiblesse		✓
Méningite (inflammation de l'enveloppe protégeant le cerveau) : maux de tête, nausées, vomissements, diminution de l'appétit, confusion, fièvre, crises d'épilepsie		✓
Myasthénie grave : sensation de fatigue ou de faiblesse, vision double, difficulté à parler, à avaler ou à mastiquer		✓
Encéphalomyélite paranéoplasique : perte de tonus musculaire ou de coordination, faiblesse musculaire		✓
Pseudopolyarthrite rhizomélique : douleur dans les épaules, le cou, la partie supérieure des bras, les fesses ou les hanches, raideur, sensation de fatigue		✓
Lymphohistiocytose hémophagocytaire : fièvre, hypertrophie du foie ou de la rate, ganglions lymphatiques enflés, éruption cutanée, jaunisse (couleur jaune de la peau et des yeux), toux, difficulté à respirer, maux d'estomac, vomissements, diarrhée, maux de tête, difficulté à marcher, problèmes visuels et faiblesse		✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à 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 : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Entreposage :**

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 ( $\leq 25$  °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 davantage au sujet de Libtayo :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), sur le site web de sanofi-aventis Canada ([www.sanofi.ca](http://www.sanofi.ca)), ou peut être obtenu en téléphonant au 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 : 15 décembre 2023