

Monographie de produit
Avec renseignements destinés aux patients

Pr **LOQTORZI**^{MC}

toripalimab pour injection

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

Solution concentrée à diluer pour perfusion intraveineuse

40 mg/mL

Agent antinéoplasique, anticorps monoclonal

Apotex Inc.
601, Ormont Drive
Toronto, ON
Canada, M9L 2W6]

Date d'approbation :
4 février 2026

Numéro de contrôle : 303656

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Sans objet	
------------	--

Table des matières

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

Modifications importantes apportées récemment à la monographie	2
Table des matières	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	4
1. Indications	4
1.1. Pédiatrie	4
1.2. Gériatrie	4
2. Contre-indications.....	4
3. Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes	4
4. Posologie et administration	5
4.1. Considérations posologiques.....	5
4.2. Dose recommandée et ajustement posologique.....	5
4.3. Reconstitution	7
4.4. Administration.....	8
4.5. Dose oubliée.....	8
5. Surdose	8
6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.....	9
7. Mises en garde et précautions	9
Généralités	9
Conduite et utilisation de machines	9
Système immunitaire	9
Réactions liées à la perfusion.....	14
Surveillance et examens de laboratoire	14
Santé reproductive.....	14
7.1. Populations particulières.....	14
7.1.1. Grossesse.....	14

7.1.2.	Allaitement.....	14
7.1.3.	Enfants et adolescents.....	15
7.1.4.	Personnes âgées.....	15
8.	Effets indésirables.....	15
8.1.	Aperçu des effets indésirables.....	15
8.2.	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	16
8.3.	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	26
8.4.	Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	27
8.5.	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	28
9.	Interactions médicamenteuses.....	29
9.2.	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	29
9.3.	Interactions médicament-comportement.....	29
9.4.	Interactions médicament-médicament.....	29
9.5.	Interactions médicament-aliment.....	29
9.6.	Interactions médicament-plante médicinale.....	29
9.7.	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	29
10.	Pharmacologie clinique.....	29
10.1.	Mode d'action.....	29
10.2.	Pharmacodynamie.....	30
10.3.	Pharmacocinétique.....	30
10.4.	Immunogénicité.....	31
11.	Conservation, stabilité et mise au rebut.....	31
12.	Particularités de manipulation du produit.....	32
Partie 2 : Renseignements scientifiques.....		33
13.	Renseignements pharmaceutiques.....	33
14.	Études cliniques.....	34
14.1.	Études cliniques par indication.....	34
15.	Microbiologie.....	38
16.	Toxicologie non clinique.....	38
Renseignements destinés aux patient·e·s.....		40

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1. Indications

LOQTORZI (solution injectable de toripalimab) est indiqué :

- en association avec le cisplatine et la gemcitabine, pour le traitement de première intention des adultes atteints d'un carcinome du nasopharynx (CNP) métastatique ou récidivant, localement avancé.
- en monothérapie, pour le traitement des adultes atteints de CNP récurrent non résécable ou métastatique avec progression de la maladie pendant ou après une chimiothérapie à base de platine.

1.1. Pédiatrie

Pédiatrie (< 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. Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Aucune différence globale en termes d'innocuité n'a été signalée entre les patients âgés (65 ans et plus) et les patients plus jeunes (moins de 65 ans). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans cette population. Les études cliniques de LOQTORZI n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus atteints de CNP pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes (voir [7.1.4. Personnes âgées](#)).

2. Contre-indications

LOQTORZI est contre-indiquée chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).

3. Encadré SUR LES « Mises en garde et Précautions importantes

- LOQTORZI peut provoquer des effets indésirables graves et mortels à médiation immunitaire, qui peuvent survenir dans n'importe quel système organique ou tissu, notamment les suivants : pneumopathie, colite, hépatite, myocardite, pancréatite, myosite, endocrinopathies, néphrite avec dysfonctionnement rénal, effets indésirables dermatologiques et rejet de greffe d'organe solide (voir [7. Mises en garde et précautions, Système immunitaire](#)).
- LOQTORZI peut provoquer des réactions graves, voire mortelles, liées à la perfusion, notamment une hypersensibilité et une anaphylaxie (voir [7. Mises en garde et précautions](#)).

- Des complications mortelles et d'autres complications graves peuvent survenir chez les patients qui reçoivent une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) avant ou après avoir été traités avec un anticorps bloquant la voie PD-1/PD-L1 (voir [7. Mises en garde et précautions](#)).

4. Posologie et administration

4.1. Considérations posologiques

- LOQTORZI est destiné à être administré par perfusion intraveineuse après dilution (voir [4.3 Reconstitution](#) et [4.4 Administration](#)).
- LOQTORZI doit être administré sur 60 minutes pour la première perfusion. Si aucune réaction liée à la perfusion ne survient pendant la première perfusion, les perfusions suivantes peuvent être administrées sur une période de 30 minutes (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [4.4 Administration](#)).

4.2. Dose recommandée et ajustement posologique

Traitement de première intention du carcinome du nasopharynx localement avancé, métastatique ou récurrent

- LOQTORZI 240 mg par voie intraveineuse toutes les trois semaines en association avec le cisplatine et la gemcitabine jusqu'à 6 cycles, suivi de LOQTORZI 240 mg toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois.

Carcinome du nasopharynx (CNP) non résecable ou métastatique précédemment traité

- LOQTORZI 3 mg/kg de poids corporel par voie intraveineuse toutes les deux semaines. Administrer jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Modifications du traitement

Aucune réduction de dose de LOQTORZI n'est recommandée. En général, LOQTORZI doit être interrompu en cas d'effets indésirables graves (grade 3) d'origine immunitaire. Cessez définitivement LOQTORZI en cas d'effets indésirables d'origine immunitaire potentiellement mortels (grade 4), de réactions d'origine immunitaire sévères récurrentes (grade 3) nécessitant un traitement immunosuppresseur systémique ou d'incapacité à réduire la prednisone à 10 mg par jour ou moins (ou équivalent) dans les 12 semaines suivant le début du traitement par stéroïdes.

Les modifications du traitement par LOQTORZI pour les effets indésirables qui nécessitent une prise en charge différente de ces directives générales sont résumées dans la [Tableau 1](#) ci-dessous.

Tableau 1 : Modifications thérapeutiques recommandées en cas d'effets indésirables

Effet indésirable	Gravité ¹	Modification du traitement
Effets indésirables d'origine immunitaire		
Pneumopathie	Grade 2	Interrompre ²
	Grades 3 ou 4	Arrêter définitivement
Colite	Grade 2 ou 3	Interrompre ²
	Grade 4	Arrêter définitivement

Effet indésirable	Gravité¹	Modification du traitement
Myosite	Grade 2 ou 3	Interrompre ou arrêter définitivement le traitement selon la gravité ²
	Grade 4	Arrêter définitivement
Pancréatite	Grade 2 ou 3	Interrompre ou arrêter définitivement le traitement selon la gravité ²
	Grade 4	Arrêter définitivement
Hépatite sans atteinte tumorale du foie	L'AST/ALT augmente de plus de 3 à 8 fois la LSN ou La bilirubine totale augmente à plus de 1,5 et jusqu'à 3 fois la LSN	Interrompre ²
	L'AST ou l'ALT augmente à plus de 8 fois la LSN ou la bilirubine totale augmente à plus de 3 fois la LSN	Arrêter définitivement
Hépatite avec atteinte tumorale du foie ³	L'AST ou l'ALT de base est supérieure à 1 et jusqu'à 3 fois la LSN et augmente à plus de 5 et jusqu'à 10 fois la LSN ou L'AST ou l'ALT de base est supérieure à 3 et jusqu'à 5 fois la LSN et augmente à plus de 8 et jusqu'à 10 fois la LSN	Interrompre ²
	L'AST ou l'ALT de base est supérieure à la LSN et augmente jusqu'à plus de 10 fois la LSN ou La bilirubine totale augmente jusqu'à plus de 3 fois la LSN	Arrêter définitivement
Insuffisance surrénalienne	Grade 2 à 4	Interrompre jusqu'à ce que l'hormonothérapie substitutive soit cliniquement stable ²
Hypophysite	Grade 2 à 4	Interrompre jusqu'à ce que l'hormonothérapie substitutive soit cliniquement stable ²
Hyperthyroïdie	Grade 3 ou 4	Interrompre le traitement jusqu'à ce que l'état clinique soit stable grâce à une prise en charge médicale appropriée
Thyroïdite	Grade 3 ou 4	Interrompre le traitement jusqu'à ce que l'état clinique soit stable grâce à une prise en charge médicale appropriée
Diabète sucré de type I	Grade 3 ou 4	Interrompre le traitement jusqu'à ce que l'état clinique soit stable grâce à une prise en charge médicale appropriée

Effet indésirable	Gravité ¹	Modification du traitement
Hypothyroïdie	Grade 3 ou 4	Interrompre jusqu'à ce que l'hormonothérapie substitutive soit cliniquement stable ²
Néphrite avec dysfonctionnement rénal	Augmentation de la créatinine sanguine de grade 2 ou 3	Interrompre ²
	Augmentation de la créatinine sanguine de grade 4	Arrêter définitivement
Affections dermatologiques exfoliatives	Suspicion du syndrome de Stevens-Johnson, de la nécrolyse épidermique toxique ou du syndrome de DRESS	Interrompre ²
	Confirmation du syndrome de Stevens-Johnson, de la nécrolyse épidermique toxique ou du syndrome de DRESS	Arrêter définitivement
Myocardite	Grades 2, 3 ou 4	Arrêter définitivement
Toxicités neurologiques	Grade 2	Interrompre ²
	Grade 3 ou 4	Arrêter définitivement
Autres effets indésirables		
Réactions liées à la perfusion	Grade 1 ou 2	Interrompre ou ralentir le débit de perfusion
	Grade 3 ou 4	Arrêter la perfusion. Arrêter définitivement

¹ Selon la version 5.0 des critères communs de dénomination des effets indésirables (CTCAE) du National Cancer Institute (NCI)

² Reprendre LOQTORZI chez les patients présentant une résolution complète ou partielle au grade 0 à 1 après une diminution progressive des corticostéroïdes. Arrêter définitivement le traitement en l'absence de résolution complète ou partielle dans les 12 semaines suivant le début du traitement par stéroïdes ou en cas d'incapacité à réduire la prednisone à 10 mg par jour ou moins (ou équivalent) dans les 12 semaines suivant le début du traitement par stéroïdes ou en cas d'endocrinopathies qui ne peuvent être cliniquement stabilisées par une hormonothérapie substitutive.

³ Si l'AST et l'ALT sont inférieurs ou égaux à la LSN au départ chez les patients présentant une atteinte hépatique, interrompre ou arrêter définitivement LOQTORZI en fonction des recommandations pour l'hépatite sans atteinte hépatique.

ALT = alanine aminotransférase, AST = aspartate aminotransférase, Syndrome de DRESS = syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémique, SSJ = syndrome de Stevens-Johnson, NET = nécrolyse épidermique toxique, LSN = limite supérieure de la normale

4.3. Reconstitution

Préparation pour perfusion intraveineuse

- Inspectez visuellement la solution pour détecter la présence de particules et de décoloration. La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. Jetez le flacon si des particules visibles sont observées.
- Diluer LOQTORZI avant l'administration intraveineuse.
- Prélevez le volume requis de LOQTORZI et injectez-le lentement dans une poche de perfusion de 100 mL ou 250 mL contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, USP. **Mélangez doucement la solution diluée par retournement. Ne pas secouer.** La concentration finale de la solution diluée doit être comprise entre 1 mg/mL et 3 mg/mL.
- Jetez toute portion non utilisée restant dans le flacon.

Stockage de la solution diluée

LOQTORZI ne contient pas d'agent de conservation. Si la solution diluée n'est pas administrée immédiatement, conservez soit :

- à une température ambiante, comprise entre 20 et 25 °C, pendant 8 heures maximum à partir du moment de la dilution jusqu'à la fin de la perfusion. Jetez la solution diluée conservée à température ambiante après 8 heures.

ou

- Conservez au réfrigérateur entre 2 et 8 °C pendant 24 heures maximum à compter du moment de la dilution jusqu'à la fin de la perfusion. Si elle est conservée au réfrigérateur, laissez la solution diluée revenir à température ambiante avant de l'administrer. Jetez la solution diluée réfrigérée après 24 heures. Ne pas congeler.

4.4. Administration

- Administrez la solution diluée par voie intraveineuse via une pompe à perfusion à l'aide d'un filtre aseptique en ligne (0,2 ou 0,22 micron).
- Première perfusion : Laissez perfuser au moins 60 minutes.
- Perfusions ultérieures : Si aucune réaction liée à la perfusion ne s'est produite lors de la première perfusion, les perfusions suivantes peuvent être administrées sur une période de 30 minutes (voir [4.2. Dose recommandée et ajustement posologique](#)).
- Ne pas administrer d'autres médicaments par la même voie intraveineuse.
- Lorsqu'il est administré le même jour que la chimiothérapie, LOQTORZI doit être administré avant la chimiothérapie.
- Consultez l'étiquette du produit pour le cisplatine et la gemcitabine pour obtenir des informations sur la posologie recommandée.

4.5. Dose oubliée

Si une dose prévue de LOQTORZI est oubliée, elle doit être administrée dès que possible. Le calendrier d'administration doit être ajusté pour maintenir l'intervalle de posologique prescrit.

5. Surdose

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage de LOQTORZI. En cas de surdosage, le patient doit être étroitement surveillé pour détecter d'éventuels effets indésirables et un traitement de soutien doit être administré.

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

6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Pour aider à assurer la traçabilité des produits biologiques, les professionnels de la santé doivent consigner à la fois le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 2 : Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Solution concentrée à diluer, 240 mg de toripalimab/6 mL (40 mg/mL)	Acide citrique monohydraté, mannitol, polysorbate 80, chlorure de sodium, citrate de sodium et eau pour perfusion.

Description

LOQTORZI est fourni sous forme de solution stérile, limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune dans un flacon à usage unique. Chaque flacon de 6 mL contient 240 mg de toripalimab.

7. Mises en garde et précautions

Voir la section [3. Encadré Mises en garde et précautions importantes](#).

Généralités

Le traitement par LOQTORZI doit être instauré et supervisé par un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement du cancer. LOQTORZI est administré uniquement par perfusion intraveineuse.

Conduite et utilisation de machines

Faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

Système immunitaire

LOQTORZI est un anticorps monoclonal qui appartient à une classe de médicaments qui se lie soit au récepteur de mort programmée-1 (PD-1) soit au ligand de mort programmée-1 (PD-L1), bloquant la voie PD-1/PD-L1, supprimant ainsi l'inhibition de la réponse immunitaire, brisant potentiellement la tolérance périphérique et induisant des effets indésirables à médiation immunitaire. Les effets indésirables importants à médiation immunitaire énumérés dans la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS peuvent ne pas couvrir toutes les réactions immunitaires graves et mortelles possibles.

Effets indésirables à médiation immunitaire

Les effets indésirables à médiation immunitaire, qui peuvent être graves ou mortels, peuvent survenir dans n'importe quel système organique ou tissu, et peuvent affecter plusieurs systèmes corporels simultanément. Des effets indésirables à médiation immunitaire peuvent survenir à tout moment après le début du traitement par anticorps bloquant la voie PD-1/PD-L1. Bien que les réactions indésirables à médiation immunitaire se manifestent généralement pendant le traitement par des anticorps bloquant

la voie PD-1/PD-L1, des effets indésirables à médiation immunitaire peuvent également se manifester après l'arrêt des anticorps bloquant la voie PD-1/PD-L1.

L'identification et la prise en charge précoce des effets indésirables à médiation immunitaire sont essentielles pour garantir une utilisation sûre des anticorps bloquant la voie PD-1/PD-L1. Surveiller attentivement les symptômes et les signes qui peuvent être des manifestations cliniques d'effets indésirables à médiation immunitaire sous-jacents. Évaluer les enzymes hépatiques, la créatinine et la fonction thyroïdienne au départ et périodiquement pendant le traitement. En cas de suspicion d'effets indésirables à médiation immunitaire, amorcer un examen approprié pour exclure d'autres étiologies, y compris l'infection. Instaurer rapidement une prise en charge médicale, notamment une consultation spécialisée si nécessaire.

Interrompre ou arrêter définitivement LOQTORZI en fonction de la gravité (voir [4.2. Dose recommandée et ajustement posologique](#)). En général, si LOQTORZI nécessite une interruption ou un arrêt, administrer une corticothérapie systémique (1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent) jusqu'à ce que les effets indésirables soient atténués au grade 1 ou moins. Une fois les effets indésirables atténués au grade 1 ou moins, commencer la diminution progressive des corticostéroïdes et poursuivre cette diminution pendant au moins 1 mois. Envisager l'administration d'autres immunosuppresseurs systémiques chez les patients dont les effets indésirables à médiation immunitaire ne sont pas contrôlés par une corticothérapie.

Les lignes directrices sur la prise en charge de la toxicité pour les effets indésirables qui n'exigent pas nécessairement de stéroïdes systémiques (par exemple, les endocrinopathies et les réactions dermatologiques) sont abordées dans d'autres sous-rubriques.

Pneumopathie à médiation immunitaire

LOQTORZI peut provoquer une pneumopathie à médiation immunitaire (voir [8 Effets indésirables](#)). Il faut surveiller les patients pour déceler tout signe ou symptôme de pneumopathie. Une suspicion de pneumopathie doit être confirmée par une imagerie radiographique et les autres causes doivent être exclues. Prendre en charge les patients avec des modifications de traitement par LOQTORZI et des corticostéroïdes, et interrompre ou arrêter définitivement le traitement en fonction de la gravité (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Colite à médiation immunitaire

LOQTORZI peut entraîner une colite à médiation immunitaire, qui peut se manifester par une diarrhée (voir [8 Effets indésirables](#)). Prendre en charge les patients avec des modifications de traitement par LOQTORZI et des corticostéroïdes, et interrompre ou arrêter définitivement le traitement en fonction de la gravité (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). Une infection ou une réactivation du cytomégalo virus (CMV) a été signalée chez des patients atteints de colite à médiation immunitaire réfractaire aux corticostéroïdes. En cas de colite réfractaire aux corticostéroïdes, envisager de répéter le bilan infectieux pour exclure d'autres étiologies.

Hépatotoxicité et hépatite à médiation immunitaire

LOQTORZI peut provoquer une hépatite à médiation immunitaire (voir [8 Effets indésirables](#)). Les patients doivent être surveillés pour détecter tout changement de la fonction hépatique avant et périodiquement pendant le traitement et selon les indications de l'évaluation clinique. Prendre en charge les patients avec des modifications de traitement par LOQTORZI et des corticostéroïdes, et

interrompre ou arrêter définitivement le traitement en fonction de la gravité (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Insuffisance surrénalienne

LOQTORZI peut provoquer une insuffisance surrénalienne primaire ou secondaire (voir [8 Effets indésirables](#)). Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes cliniques d'insuffisance surrénalienne. En cas d'insuffisance surrénalienne de grade 2 ou supérieur, amorcer un traitement symptomatique, notamment une hormonothérapie substitutive selon les indications cliniques. Prendre en charge les patients avec des modifications de traitement par LOQTORZI et interrompre ou arrêter définitivement LOQTORZI en fonction de la gravité (voir [4.2. Dose recommandée et ajustement posologique](#)).

Hypophysite

LOQTORZI peut provoquer une hypophysite à médiation immunitaire (voir [8 Effets indésirables](#)). L'hypophysite peut se présenter avec des symptômes aigus associés à des effets de masse tels que des maux de tête, une photophobie ou des défauts du champ visuel.

L'hypophysite peut entraîner un hypopituitarisme. Amorcer l'hormonothérapie substitutive selon les indications. Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes d'hypophysite et pris en charge avec des modifications du traitement par LOQTORZI. Interrompre ou arrêter définitivement LOQTORZI en fonction de la gravité (voir [4.2. Dose recommandée et ajustement posologique](#)).

Troubles thyroïdiens

LOQTORZI peut provoquer des troubles thyroïdiens à médiation immunitaire (voir [8 Effets indésirables](#)). Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes de troubles thyroïdiens avant et périodiquement pendant le traitement, et selon les indications de l'évaluation clinique. La thyroïdite peut se présenter avec ou sans endocrinopathie. L'hypothyroïdie peut suivre l'hyperthyroïdie. Amorcer une hormonothérapie substitutive en cas d'hypothyroïdie ou instaurer une prise en charge médicale pour l'hyperthyroïdie selon les indications cliniques. Prendre en charge les patients avec des modifications de traitement par LOQTORZI et interrompre ou arrêter définitivement LOQTORZI en fonction de la gravité (voir [4.2. Dose recommandée et ajustement posologique](#)).

Diabète sucré de type 1, qui peut se manifester par une acidocétose diabétique

LOQTORZI peut provoquer un diabète sucré de type I à médiation immunitaire (voir [8 Effets indésirables](#)). Surveiller les patients pour détecter une quelconque hyperglycémie ou tout autre signe et symptôme de diabète. Amorcer le traitement par insuline selon les indications cliniques. Interrompre ou arrêter définitivement LOQTORZI en fonction de la gravité (voir [4.2. Dose recommandée et ajustement posologique](#)).

Néphrite à médiation immunitaire avec dysfonctionnement rénal

LOQTORZI peut provoquer une néphrite à médiation immunitaire (voir [8 Effets indésirables](#)). Les patients doivent être surveillés afin de détecter d'éventuelles modifications de la fonction rénale et d'exclure d'autres causes de dysfonctionnement rénal. Prendre en charge les patients avec des modifications de traitement par LOQTORZI et des corticostéroïdes, et interrompre ou arrêter définitivement le traitement en fonction de la gravité (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Myocardite à médiation immunitaire

LOQTORZI peut provoquer une myocardite à médiation immunitaire. Il faut surveiller les patients pour déceler tout signe ou symptôme de myocardite. Si une myocardite est soupçonnée, des stéroïdes à forte dose doivent être rapidement administrés, accompagnés d'une consultation en cardiologie et d'un bilan diagnostique conformément aux directives cliniques en vigueur. Les patients doivent être pris en charge avec des modifications du traitement par LOQTORZI (voir la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)) et des corticostéroïdes, selon les indications cliniques. Envisager l'ajout d'immunosuppresseurs si l'événement ne s'améliore pas dans les 48 heures suivant le début de la corticothérapie. Arrêter définitivement LOQTORZI en cas de myocardite à médiation immunitaire de grade 2 ou supérieur.

Myosite à médiation immunitaire

LOQTORZI peut provoquer une néphrite à médiation immunitaire. Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes de myosite et pris en charge avec des modifications du traitement par LOQTORZI (voir rubrique [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)) et des corticostéroïdes, selon les indications cliniques. Interrompre ou arrêter définitivement LOQTORZI en fonction de la gravité.

Pancréatite à médiation immunitaire

LOQTORZI peut provoquer une pancréatite à médiation immunitaire. Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes de pancréatite et pris en charge avec des modifications du traitement par LOQTORZI (voir rubrique [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)) et des corticostéroïdes, selon les indications cliniques. Interrompre ou arrêter définitivement LOQTORZI en fonction de la gravité.

Réactions cutanées à médiation immunitaire

LOQTORZI peut provoquer des réactions cutanées à médiation immunitaire, notamment une éruption cutanée ou une dermatite (voir [8 Effets indésirables](#)). Une dermatite exfoliative, notamment le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), une éruption cutanée médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) et une nécrolyse épidermique toxique (NET) sont survenues avec des anticorps bloquant la voie PD-1/PD-L1. Les émoullients topiques et/ou les corticostéroïdes topiques peuvent être utilisés pour traiter les éruptions cutanées non exfoliatives légères à modérées. Gérer les patients avec des modifications de traitement par LOQTORZI et des corticostéroïdes, et interrompre ou arrêter définitivement LOQTORZI en fonction de la gravité (voir [4.2. Dose recommandée et ajustement posologique](#)).

Autres effets indésirables à médiation immunitaire

Les effets indésirables à médiation immunitaire cliniquement significatifs suivants ont été signalés chez moins de 1 % des patients traités par LOQTORZI ou ont été signalés avec l'utilisation d'autres anticorps bloquant PD-1/PD-L1. Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes d'effets indésirables à médiation immunitaire et pris en charge avec des modifications du traitement par LOQTORZI selon les indications cliniques ([voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Cardiaque/Vasculaire : péricardite, vascularite, épanchement péricardique

Système nerveux : méningite, encéphalite, myélite et démyélinisation, syndrome myasthénique/myasthénie grave (y compris exacerbation), syndrome de Guillain-Barré, parésie nerveuse, neuropathie auto-immune

Oculaire : une uvéite, une iritis et d'autres toxicités inflammatoires oculaires peuvent survenir. Certains cas peuvent être associés à un décollement de la rétine. Différents degrés de déficience visuelle, y compris la cécité, peuvent survenir. Si l'uvéite survient en association avec d'autres effets indésirables à médiation immunitaire, examinez l'hypothèse d'un syndrome de type Vogt-Koyanagi-Harada, car cela peut nécessiter un traitement par stéroïdes systémiques pour réduire le risque de perte de vision permanente.

Gastro-intestinal : Gastrite, duodénite

Musculosquelettique et tissu conjonctif : rhabdomyolyse (et séquelles associées, y compris insuffisance rénale), arthrite, polymyalgie rhumatismale, dermatomyosite

Système endocrinien : Hypoparathyroïdie

Hématologique/système immunitaire : anémie hémolytique, anémie aplasique, lymphohistiocytose hémophagocytaire, syndrome de réponse inflammatoire systémique, lymphadénite nécrosante histiocytaire (lymphadénite de Kikuchi), sarcoïdose, purpura thrombocytopénique immunitaire

Rejet de greffe d'organe solide

Des rejets de greffe d'organe solide ou de tissu (y compris de greffe de cornée) ont été signalés après commercialisation chez des patients traités par des inhibiteurs de PD-1. Le traitement par LOQTORZI peut augmenter le risque de rejet chez les receveurs de greffe d'organe solide. Le bienfait du traitement par LOQTORZI par rapport au risque d'un éventuel rejet d'organe doit être pris en compte chez ces patients.

Complications en cas de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques

Des complications mortelles et d'autres complications graves peuvent survenir chez les patients qui reçoivent une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) avant ou après avoir été traités avec un anticorps bloquant la voie PD-1/PD-L1. Les complications liées à la greffe comprennent la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) hyperaiguë, la GVHD aiguë, la GVHD chronique, la maladie veino-occlusive hépatique après un conditionnement d'intensité réduite et le syndrome fébrile nécessitant des stéroïdes (sans cause infectieuse identifiée). Ces complications peuvent survenir malgré un traitement intermédiaire entre le blocage de la voie PD-1/PD-L1 et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Suivre étroitement les patients pour détecter un quelconque signe de complications liées à la transplantation et intervenir rapidement. Les bienfaits du traitement par LOQTORZI par rapport aux risques énumérés ci-dessus doivent être pris en compte chez les patients qui ont reçu ou qui peuvent recevoir une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques.

Réactions liées à la perfusion

LOQTORZI peut provoquer des réactions graves, voire mortelles, liées à la perfusion, notamment une hypersensibilité et une anaphylaxie. Surveiller les patients pour détecter tout signe ou symptôme de réactions liées à la perfusion, notamment frissons, respiration sifflante, prurit, bouffées vasomotrices, éruption cutanée, hypotension, hypoxémie et fièvre. Interrompre ou ralentir le débit de la perfusion en cas de réactions légères (grade 1) ou modérées (grade 2) liées à la perfusion. En cas de réactions graves (grade 3) ou potentiellement mortelles (grade 4) liées à la perfusion, arrêter la perfusion et mettre fin au traitement par LOQTORZI de manière définitive (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Surveillance et examens de laboratoire

Des évaluations de laboratoire de routine pour la fonction des organes (c'est-à-dire des tests de la fonction rénale, des tests de la fonction hépatique, des tests de la fonction thyroïdienne), des ECG et des tests d'immunogénicité doivent être effectués au départ et pendant le traitement. Conseillez aux patients l'importance de respecter les rendez-vous prévus pour les analyses de sang ou autres tests de laboratoire

Santé reproductive

Conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par LOQTORZI et durant 4 mois après la dernière dose (voir [7.1.1. Grossesse](#)).

- **Fertilité**

Il n'existe pas de données sur l'effet de LOQTORZI sur la fertilité.

7.1. Populations particulières

7.1.1. Grossesse

En raison de son mécanisme d'action, LOQTORZI peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir [10.1. Mode](#) d'action). Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de LOQTORZI chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont démontré que l'inhibition de la voie PD-1/PD-L1 peut entraîner un risque accru de rejet immunitaire du fœtus en développement et entraîner la mort de ce dernier (voir [16. Toxicologie non clinique](#)). Les immunoglobulines humaines IgG4 (IgG4) sont connues pour traverser le placenta; par conséquent, LOQTORZI peut potentiellement être transmis de la mère au fœtus en développement. Informer les femmes du risque potentiel pour le fœtus. LOQTORZI n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace, sauf si le bienfait clinique l'emporte sur les risques potentiels.

Vérifier l'état de grossesse des femmes en âge de procréer avant de commencer le traitement par LOQTORZI.

7.1.2. Allaitement

Il n'existe pas de données sur la présence du toripalimab dans le lait maternel ou sur ses effets sur l'enfant allaité ou sur la production de lait. On sait que l'IgG maternelle est présente dans le lait maternel. Les effets de l'exposition gastro-intestinale locale et de l'exposition systémique limitée chez

l'enfant allaité au toripalimab sont inconnus. En raison du risque d'effets indésirables graves chez les enfants allaités, il est conseillé aux femmes qui allaitent de s'en abstenir pendant le traitement par LOQTORZI et pendant 4 mois après la dernière dose.

7.1.3. Enfants et adolescents

Pédiatrie (< 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.

7.1.4. Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Parmi les 146 patients atteints de carcinome du nasopharynx (CNP) traités par LOQTORZI en association avec le cisplatine et la gemcitabine, 7 (4,8 %) étaient âgés de 65 ans ou plus; aucun patient n'était âgé de 75 ans ou plus. Les études cliniques de LOQTORZI en association avec le cisplatine et la gemcitabine n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus atteints de CNP pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes.

Parmi les 190 patients atteints de CNP traités par LOQTORZI en monothérapie, 10 (5 %) patients étaient âgés de 65 ans ou plus; aucun patient n'était âgé de 75 ans ou plus. Les études cliniques de LOQTORZI n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus atteints de CNP pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes.

Parmi les 851 patients atteints de types de tumeurs, y compris un carcinome du nasopharynx ou d'autres types de tumeurs du groupe d'innocuité traités par LOQTORZI en monothérapie ([voir 8.1. Aperçu des effets indésirables](#)), 171 patients (20 %) étaient âgés de 65 ans ou plus et 13 patients (1,5 %) étaient âgés de 75 ans et plus. Aucune différence globale en termes d'innocuité n'a été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

8. Effets indésirables

8.1. Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables cliniquement significatifs suivants ont été observés chez les patients traités par LOQTORZI et sont détaillés dans la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS :

- Effets indésirables graves et mortels à médiation immunitaire ([voir 7. Mises en garde et précautions, Système immunitaire et 8.2. Effets indésirables des essais cliniques, informations supplémentaires sur certains effets indésirables](#))
- Réactions liées à la perfusion ([voir 7. Mises en garde et précautions, Système immunitaire et 8.2. Effets indésirables des essais cliniques, informations supplémentaires sur certains effets indésirables](#))

Dans les essais cliniques de LOQTORZI, les effets indésirables les plus fréquents étaient :

LOQTORZI en association avec le cisplatine et la gemcitabine

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) étaient : nausées (71 %), vomissements (68 %), diminution de l'appétit (55 %), constipation (39 %), hypothyroïdie (38 %), éruption cutanée (36 %), pyrexie (32 %), diarrhée (31 %), neuropathie périphérique (30 %), toux (26 %), douleurs musculosquelettiques (25 %), infection des voies respiratoires supérieures (23 %), insomnie (23 %), étourdissements (21 %) et malaise (21 %).

LOQTORZI en monothérapie

Les données décrites proviennent de 851 patients traités par LOQTORZI à une dose de 3 mg/kg par voie i.v. toutes les 2 semaines dans le cadre de 12 essais : un essai randomisé contrôlé par placebo et 11 essais ouverts non randomisés. Les types de tumeurs comprenaient le carcinome du nasopharynx (n = 193) ou d'autres types de tumeurs (n = 658). Dans cette population regroupée d'analyse de l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) étaient : fatigue (22 %), hypothyroïdie (20 %) et douleurs musculosquelettiques (20 %).

8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux d'effets indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Traitement de première intention du carcinome du nasopharynx (CNP) métastatique ou récurrent, localement avancé

L'innocuité de LOQTORZI en association avec le cisplatine et la gemcitabine a été évaluée dans JUPITER-02 (voir [14 Études cliniques](#)). Les principaux critères d'admissibilité étaient un carcinome du nasopharynx (CNP) récurrent localement avancé ou métastatique non traité auparavant par chimiothérapie systémique pour une maladie récurrente ou métastatique. Les patients présentant un CNP récurrent après un traitement à visée curative devaient avoir un intervalle d'au moins 6 mois entre la dernière dose de radiothérapie ou de chimiothérapie et la récurrence. Les patients ont reçu LOQTORZI à 240 mg (n = 146) ou un placebo (n=143) par voie intraveineuse (i.v.) toutes les 3 semaines (n = 3), en association avec le cisplatine à 80 mg/m² par voie i.v. toutes les 3 semaines et la gemcitabine à 1000 mg/m² par voie i.v. les jours 1 et 8 pendant un maximum de 6 cycles, suivis de LOQTORZI à 240 mg ou du placebo par voie i.v. toutes les 3 semaines jusqu'à une progression de la maladie, une toxicité inacceptable ou la fin de 2 ans de traitement. Parmi les patients ayant reçu LOQTORZI, 73 % y ont été exposés pendant 6 mois ou plus, et 54 % y ont été exposés pendant plus d'un an.

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) étaient : nausées (71 %), vomissements (68 %), diminution de l'appétit (55 %), constipation (39 %), hypothyroïdie (38 %), éruption cutanée (36 %), pyrexie (32 %), diarrhée (31 %), neuropathie périphérique (30 %), toux (26 %), douleurs musculosquelettiques (25 %), infection des voies respiratoires supérieures (23 %), insomnie (23 %), étourdissements (21 %) et malaise (21 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 43 % des patients recevant LOQTORZI en association avec le cisplatine et la gemcitabine. Les effets indésirables graves du médicament survenus chez $\geq 2\%$ des patients étaient une thrombocytopenie (14 %), une diminution du nombre de neutrophiles (10 %), une pneumonie (10 %), une anémie (9 %), une fonction hépatique anormale (2,7 %) et une éruption cutanée (2,1 %). Parmi les patients ayant reçu LOQTORZI en association avec le cisplatine et la gemcitabine, trois effets indésirables mortels (2,1 %) ont été observés : l'un dû à une épistaxis; l'un dû à une hémorragie intracrânienne associée à une thrombocytopenie et une coagulopathie d'origine immunitaire; et l'autre dû à une pneumonie.

Le traitement par LOQTORZI, administré en association avec le cisplatine et la gemcitabine, a été arrêté de manière définitive en raison d'un effet indésirable chez 12 % des patients. Les effets indésirables

ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement par LOQTORZI chez ≥ 1 % des patients étaient la pneumonie (2,1 %), la tuberculose pulmonaire (1,4 %), une éruption cutanée (1,4 %) et des vomissements (1,4 %).

Le traitement par LOQTORZI a été interrompu en raison d'un effet indésirable chez 50 % des patients. Les effets indésirables qui ont nécessité une interruption de la dose chez ≥ 2 % des patients étaient l'anémie (17 %), une diminution du nombre de neutrophiles (12 %), une thrombocytopenie (12 %), une lésion rénale aiguë (4,1 %), une pneumonie (6 %), une fatigue (2,7 %), une infection des voies respiratoires supérieures (2,7 %) et une hypothyroïdie (2,1 %).

Tableau 3 : Effets indésirables (≥ 5 %) chez les patients atteints de CNP récurrent, localement avancé ou métastatique ayant reçu LOQTORZI en association avec le cisplatine et la gemcitabine dans l'étude JUPITER-02

Effet indésirable ¹	LOQTORZI Cisplatine/Gemcitabine N = 146		Placebo Cisplatine/Gemcitabine N = 143	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe				
Acouphène	8 (5,5)	0	12 (8,4)	0
Troubles endocriniens				
Hypothyroïdie ²	56 (38,4)	1 (0,7)	25 (17,5)	0
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	103 (70,5)	2 (1,4)	121 (84,6)	4 (2,8)
Vomissements	99 (67,8)	3 (2,1)	95 (66,4)	3 (2,1)
Constipation	58 (39,7)	0	66 (46,2)	0
Diarrhée	45 (30,8)	2 (1,4)	33 (23,1)	0
Douleurs abdominales	24 (16,4)	0	15 (10,5)	0
Stomatite ³	17 (11,6)	0	12 (8,4)	1 (0,7)
Sécheresse buccale	14 (9,6)	0	11 (7,7)	0
Distension abdominale	14 (9,6)	0	10 (7,0)	0
Douleur oropharyngée	13 (8,9)	0	9 (6,3)	0
Mal de dents	12 (8,2)	0	3 (2,1)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Pyrexie	47 (32,2)	2 (1,4)	35 (24,5)	1 (0,7)
Malaise	31 (21,2)	1 (0,7)	28 (19,6)	0

Effet indésirable ¹	LOQTORZI Cisplatine/Gemcitabine N = 146		Placebo Cisplatine/Gemcitabine N = 143	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Fatigue ⁴	28 (19,2)	1 (0,7)	31 (21,7)	3 (2,1)
Œdème	11 (7,5)	0	17 (11,9)	0
Gêne thoracique	10 (6,8)	0	11 (7,7)	0
Troubles hépatobiliaires				
Anomalie de la fonction hépatique	12 (8,2)	2 (1,4)	10 (7,0)	4 (2,8)
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures ⁵	35 (24,0)	5 (3,4)	19 (13,3)	4 (2,8)
Pneumonie ⁶	26 (17,8)	17 (11,6)	10 (7,0)	5 (3,5)
Investigations				
Perte de poids	16 (11,0)	0	13 (9,1)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	81 (55,5)	1 (0,7)	90 (62,9)	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Douleur musculosquelettique ⁷	37 (25,3)	0	36 (25,2)	1 (0,7)
Troubles du système nerveux				
Neuropathie périphérique ⁸	44 (30,1)	0	45 (31,5)	1 (0,7)
Étourdissements	31 (21,2)	0	31 (21,7)	1 (0,7)
Maux de tête	27 (18,5)	0	33 (23,1)	1 (0,7)
Troubles psychiatriques				
Insomnie	33 (22,6)	0	24 (16,8)	0
Troubles du rein et des voies urinaires				
Lésion rénale	7 (4,8)	1 (0,7)	1 (0,7)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux ⁹	38 (26,0)	0	38 (26,6)	0
Épistaxis	14 (9,6)	3 (2,1)	19 (13,3)	4 (2,8)

Effet indésirable ¹	LOQTORZI Cisplatine/Gemcitabine N = 146		Placebo Cisplatine/Gemcitabine N = 143	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Rhinorrhée	13 (8,9)	0	10 (7,0)	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ¹⁰	51 (34,9)	5 (3,4)	40 (28,0)	4 (2,8)
Prurit	25 (17,1)	0	11 (7,7)	0
Alopécie	7 (4,8)	0	11 (7,7)	0
Troubles vasculaires				
Hypertension ¹¹	15 (10,3)	9 (6,2)	8 (5,6)	6 (4,2)
Thrombose	7 (4,8)	1 (0,7)	12 (8,4)	1 (0,7)

¹NCI CTCAE v5.0. Voir le tableau ci-dessous pour les règles d'agrégation

² Comprend l'hypothyroïdie, la diminution de la tri-iodothyronine, la diminution de la tri-iodothyronine libre et la thyroïdite.

³ Comprend l'ulcération buccale, la stomatite et la stomatite radique.

⁴ Comprend l'asthénie et la fatigue.

⁵ Comprend la sinusite aiguë, la bronchite, la laryngite, la rhinopharyngite, la pharyngite, l'infection des voies respiratoires, la rhinite, la sinusite et l'infection des voies respiratoires supérieures.

⁶ Comprend la pneumonie par aspiration et la pneumonie

⁷ Comprend les maux de dos, les douleurs osseuses, les douleurs thoraciques musculosquelettiques, les douleurs musculosquelettiques, les myalgies, les douleurs cervicales, les douleurs aux extrémités et les douleurs à la mâchoire.

⁸ Comprend l'hypoesthésie, la névralgie, la neuropathie périphérique, la paresthésie et la neuropathie sensorielle périphérique.

⁹ Comprend la toux et la toux productive.

¹⁰ Comprend la dermatite acnéiforme, la dermatite allergique, l'éruption cutanée au site du cathéter, la dermatite, l'éruption médicamenteuse, l'eczéma, l'érythème, la macule, l'éruption maculopapuleuse, le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, la papule, l'éruption prurigineuse, l'éruption cutanée et l'urticaire.

¹¹ Comprend l'augmentation de la tension artérielle, l'augmentation de la tension artérielle systolique, l'hypertension et la crise hypertensive.

Carcinome du nasopharynx (CNP) non résécable ou métastatique précédemment traité

L'innocuité de LOQTORZI a été évaluée dans l'étude POLARIS-02. Les patients admissibles avaient déjà été traités pour un CNP non résécable ou métastatique. Les patients ont reçu le traitement par LOQTORZI à 3 mg/kg toutes les 2 semaines sous forme de perfusion intraveineuse jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Parmi les patients ayant reçu le traitement par LOQTORZI, 33 % y ont été exposés pendant 6 mois ou plus et 21 % y ont été exposés pendant plus d'un an.

L'âge médian des patients ayant reçu le traitement par LOQTORZI était de 46 ans (plage : 22 à 71 ans), 83 % d'hommes, 100 % d'origine asiatique, indice de performance (IP) de l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 (35 %) ou 1 (65 %) et poids médian de 59 kg (plage : 32 à 101 kg).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 24 % des patients ayant reçu le traitement par LOQTORZI. Les effets indésirables graves du médicament (≥ 2 %) étaient une pneumonie (4,7 %), une fonction hépatique anormale (2,6 %) et une hyperbilirubinémie (2,1 %). Des effets indésirables mortels sont survenus chez 4,7 % des patients ayant reçu le traitement par LOQTORZI, notamment un décès non spécifié (1,6 %), une hémorragie tumorale (0,5 %), des ascites (0,5 %), une infection pulmonaire (0,5 %), une thrombocytopénie (0,5 %), une hyponatrémie (0,5 %) et une mort subite (0,5 %).

Le traitement par LOQTORZI a été arrêté de manière définitive en raison d'un effet indésirable chez 9 % des patients. Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement par LOQTORZI chez ≥ 1 % des patients comprenaient une pneumonie (1,1 %), une fonction hépatique anormale (1,1 %) et une hyperbilirubinémie (1,1 %).

La dose a été interrompue en raison d'un effet indésirable chez 23 % des patients. Les effets indésirables qui ont nécessité une interruption de la dose chez ≥ 1 % des patients étaient la pneumonie (2,1 %), la thrombocytopénie (2,1 %), la fatigue (1,6 %), l'hyperbilirubinémie (1,6 %), l'anémie (1,1 %), la diminution de l'appétit (1,1 %), une fonction hépatique anormale (1,1 %), une hypothyroïdie (1,1 %) et une pneumopathie (1,1 %).

Tableau 4 : Effets indésirables (≥ 2 %) chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde œsophagien non résecable ou métastatique précédemment traité et ayant reçu le traitement par LOQTORZI dans l'étude POLARIS-02

Effet indésirable*	LOQTORZI N = 190	
	Tous les niveaux n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Troubles cardiaques		
Épanchement péricardique	5 (2,6)	1 (0,5)
Troubles endocriniens		
Hypothyroïdie ¹	52 (27,4)	0
Hyperthyroïdie	7 (3,7)	0
Troubles oculaires		
Vision trouble	7 (3,7)	0
Troubles gastro-intestinaux		
Constipation	21 (11,1)	0
Diarrhée	12 (6,3)	0
Nausées	10 (5,3)	0
Stomatite	10 (5,3)	1 (0,5)
Vomissements	9 (4,7)	0
Douleurs abdominales	7 (3,7)	0
Mal de dents	7 (3,7)	0
Distension abdominale	5 (2,6)	0
Ascite	5 (2,6)	2 (1,1)
Dysphagie	4 (2,1)	2 (1,1)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		

Effet indésirable*	LOQTORZI N = 190	
	Tous les niveaux n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Fatigue ²	42 (22,1)	6 (3,2)
Pyrexie	31 (16,3)	0
Œdème périphérique	10 (5,3)	0
Œdème du visage	6 (3,2)	0
Douleur faciale	5 (2,6)	0
Douleur thoracique d'origine non cardiaque	5 (2,6)	0
Gêne thoracique	4 (2,1)	0
Décès	4 (2,1)	4 (2,1)
Troubles hépatobiliaires		
Anomalie de la fonction hépatique	10 (5,3)	4 (2,1)
Infections et infestations		
Infection pulmonaire ³	17 (8,9)	6 (3,2)
Infection des voies respiratoires supérieures	15 (7,9)	4 (2,1)
Otite moyenne	9 (4,7)	1 (0,5)
Rhinopharyngite	7 (3,7)	0
Infection des voies urinaires	7 (3,7)	0
Gingivite	5 (2,6)	1 (0,5)
Sinusite	5 (2,6)	0
Investigations		
Perte de poids	20 (10,5)	3 (1,6)
Gain de poids	5 (2,6)	2 (1,1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	24 (12,6)	2 (1,1)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Douleurs musculosquelettiques ⁴	35 (18,4)	2 (1,1)
Faiblesse musculaire	6 (3,2)	1 (0,5)
Arthralgie	4 (2,1)	0
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)		
Douleur cancéreuse	4 (2,1)	1 (0,5)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	11 (5,8)	0
Maux de tête	8 (4,2)	2 (1,1)
Hypoesthésie	5 (2,6)	0
Troubles psychiatriques		
Insomnie	11 (5,8)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux ⁵	38 (20,0)	0
Dyspnée	5 (2,6)	0
Épanchement pleural	4 (2,1)	1 (0,5)
Pneumopathie	4 (2,1)	0
Rhinorrhée	4 (2,1)	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		

Effet indésirable*	LOQTORZI N = 190	
	Tous les niveaux n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Prurit	20 (10,5)	0
Éruption cutanée ⁶	20 (10,5)	0
Troubles vasculaires		
Hémorragie	16 (8,4)	0
Hypotension	5 (2,6)	2 (1,1)

* La toxicité a été classée selon la version v4.03 des critères communs de dénomination des effets indésirables du *National Cancer Institute* (NCI CTCAE).

¹ Comprend l'hypothyroïdie, la thyroïdite, la diminution de la tri-iodothyronine et la diminution de la tri-iodothyronine libre

² Comprend la fatigue et l'asthénie

³ Comprend une infection pulmonaire et une pneumonie

⁴ Comprend les douleurs musculosquelettiques et les myalgies.

⁵ Comprend la toux et la toux productive.

⁶ Comprend la dermatite allergique, l'eczéma et les éruptions cutanées.

Informations complémentaires sur certains effets indésirables

Les effets indésirables sélectionnés décrits ci-dessous sont établis en fonction de l'innocuité de LOQTORZI 240 mg, 1 fois toutes les 3 semaines, en association avec le cisplatine et la gemcitabine chez 146 patients atteints d'un carcinome du nasopharynx localement avancé, métastatique ou récurrent, traités dans l'essai JUPITER-02, et en fonction de l'innocuité de LOQTORZI 3 mg/kg, 1 fois toutes les 2 semaines, en monothérapie dans une population regroupée de 851 patients issus de 12 essais cliniques (voir [8.1. Aperçu des effets indésirables pour plus de détails](#)). Pour plus d'informations sur la prise en charge de ces effets indésirables, voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [7 Mises en garde et précautions](#).

Pneumopathie à médiation immunitaire

LOQTORZI en association avec le cisplatine et la gemcitabine

Chez 2,1 % (3/146) des patients recevant LOQTORZI, des cas de pneumopathie à médiation immunitaire, y compris des effets indésirables de grade 2 (1,4 %), sont survenus. La pneumopathie a été résolue chez 67 % (2/3) de ces patients.

LOQTORZI en tant qu'agent unique

Une pneumopathie à médiation immunitaire est survenue chez 2,6 % (22/851) des patients recevant LOQTORZI, dont des effets indésirables mortels (0,2 %), de grade 3 (0,7 %) et de grade 2 (1,1 %). Des corticostéroïdes systémiques ont été nécessaires chez 82 % (18/22) des patients atteints de pneumopathie. La pneumopathie a entraîné l'arrêt définitif du traitement par LOQTORZI chez 1,2 % (10/851) des patients. La pneumopathie a été résolue chez 23 % (5/22) de ces patients.

Colite à médiation immunitaire

LOQTORZI en tant qu'agent unique

Chez 0,4 % (3/851) des patients recevant LOQTORZI, des cas de colite à médiation immunitaire, y compris des effets indésirables de grade 3 (0,2 %) et de grade 2 (0,1 %), sont survenus. La colite s'est résolue chez les 3 patients.

Hépatotoxicité et hépatite à médiation immunitaire

LOQTORZI en association avec le cisplatine et la gemcitabine

Une hépatite à médiation immunitaire est survenue chez 0,7 % (1/146) des patients recevant LOQTORZI en association avec le cisplatine et la gemcitabine, ce qui constituait un effet indésirable de grade 3 (0,7 %). Le patient atteint d'hépatite à médiation immunitaire avait besoin de corticostéroïdes systémiques.

LOQTORZI en tant qu'agent unique

Chez 3,3 % (28/851) des patients recevant LOQTORZI, des cas d'hépatite à médiation immunitaire, y compris des effets indésirables de grade 4 (0,8 %), de grade 3 (2,1 %) et de grade 2 (0,4 %), sont survenus. L'hépatite a entraîné l'arrêt définitif du traitement par LOQTORZI chez 1,1 % des patients et à l'interruption du traitement par LOQTORZI chez 0,8 % des patients. L'hépatite a disparu chez 54 % (15/28) de ces patients.

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Insuffisance surrénalienne

LOQTORZI en tant qu'agent unique

Chez 0,5 % (4/851) des patients recevant LOQTORZI, une insuffisance surrénalienne, y compris des effets indésirables de grade 2 (0,4 %) et de grade 1 (0,1 %), sont survenus. Des corticostéroïdes systémiques ont été nécessaires chez 75 % (3/4) des patients atteints d'insuffisance surrénalienne. L'insuffisance surrénalienne a entraîné l'interruption du traitement par LOQTORZI chez 0,1 % (1/851) des patients. Chez le seul patient chez qui le traitement par LOQTORZI a été interrompu, le traitement a été réinstauré après l'atténuation des symptômes.

Hypophysite

LOQTORZI en tant qu'agent unique

Chez 0,4 % (3/851) des patients recevant LOQTORZI, des cas d'hypophysite, y compris des effets indésirables de grade 3 (0,2 %) et de grade 2 (0,1 %), sont survenus. Les trois patients ont reçu des corticostéroïdes systémiques.

L'hypophysite a entraîné l'arrêt définitif du traitement par LOQTORZI chez 0,1 % (1/851) des patients et à l'interruption du traitement par LOQTORZI chez 0,1 % (1/851) des patients. LOQTORZI a été réinstauré chez le seul patient chez qui le médicament avait été interrompu.

Troubles thyroïdiens

LOQTORZI en association avec le cisplatine et la gemcitabine

Chez 2,1 % (3/146) des patients recevant LOQTORZI en association avec le cisplatine et la gemcitabine, des cas de thyroïdite, y compris de grade 2 (1,4 %), sont survenus. Trois patients ont nécessité une

hormonothérapie thyroïdienne substitutive. On a observé une résolution de la thyroïdite chez l'un des 3 patients.

Une hyperthyroïdie est survenue chez 1,4 % (2/146) des patients recevant LOQTORZI en association avec le cisplatine et la gemcitabine. L'hyperthyroïdie a été résolue chez ces 2 patients.

Chez 30 % (44/146) des patients recevant LOQTORZI en association avec le cisplatine et la gemcitabine, des cas d'hypothyroïdie, y compris de grade 2 (24 %) et de grade 1 (6 %), sont survenus. Au total, 80 % des 44 patients ont nécessité une hormonothérapie thyroïdienne substitutive. Le traitement par LOQTORZI a été interrompu chez 2,1 % (3/146) des patients. Le traitement par LOQTORZI a été réinstauré chez 2 des 3 patients chez lesquels le traitement avait été interrompu.

LOQTORZI en tant qu'agent unique

Chez 0,6 % (5/851) des patients recevant LOQTORZI, des cas de thyroïdite, y compris de grade 2 (0,1 %), sont survenus. Au total, 2 de ces 5 patients ont reçu des corticostéroïdes systémiques et 2 ont nécessité une hormonothérapie thyroïdienne substitutive. La thyroïdite a été résolue chez 2 des 5 patients.

Chez 7 % (55/851) des patients recevant LOQTORZI, des cas d'hyperthyroïdie y compris de grade 2 (1,9 %), sont survenus. L'hyperthyroïdie a été résolue chez 85 % (47/55) des patients.

Chez 15 % (128/851) des patients recevant LOQTORZI, des cas d'hypothyroïdie, y compris de grade 2 (8 %), sont survenus. Au total, 63 % des 128 patients ont eu besoin d'une hormonothérapie thyroïdienne substitutive. LOQTORZI a été interrompu chez 0,5 % des patients. Le traitement par LOQTORZI a été réinstauré chez 3 des 4 patients chez lesquels le traitement avait été interrompu.

Diabète sucré de type 1, qui peut se manifester par une acidocétose diabétique

LOQTORZI en tant qu'agent unique

Chez 0,9 % (8/851) des patients recevant LOQTORZI, des cas de diabète, y compris de grade 4 (0,1 %), de grade 3 (0,7 %) et de grade 2 (0,1 %), sont survenus. Le diabète a entraîné un arrêt définitif du traitement chez 0,4 % des patients. Au total, 6 des 8 patients (75 %) atteints de diabète ont nécessité une insulinothérapie à long terme.

Néphrite à médiation immunitaire avec dysfonctionnement rénal

LOQTORZI en association avec le cisplatine et la gemcitabine

Une néphrite à médiation immunitaire est survenue chez 0,7 % (1/146) des patients recevant LOQTORZI. Le seul patient atteint de néphrite à médiation immunitaire (grade 4) a nécessité des corticostéroïdes systémiques et la néphrite a entraîné l'arrêt du traitement par LOQTORZI. La néphrite a été résolue chez ce patient.

LOQTORZI en tant qu'agent unique

Chez 0,5 % (4/851) des patients recevant LOQTORZI, des cas de néphrite à médiation immunitaire, y compris des effets indésirables de grade 3 (0,5 %), sont survenus. La néphrite a été résolue chez 75 % (3/4) de ces patients.

Myocardite à médiation immunitaire

LOQTORZI en association avec le cisplatine et la gemcitabine :

Chez 0,7 % (1/146) des patients recevant LOQTORZI, des cas de myocardite à médiation immunitaire, y compris des effets indésirables de grade 4 (0,7 %), sont survenus. Des corticostéroïdes systémiques ont été nécessaires chez ce patient atteint de myocardite. La myocardite n'a pas été résolue chez ce patient.

LOQTORZI en tant qu'agent unique

Une myocardite à médiation immunitaire est survenue chez 0,4 % (3/851) des patients recevant LOQTORZI, y compris des effets indésirables de grade 3 (0,1 %) et de grade 2 (0,2 %). Des corticostéroïdes systémiques ont été nécessaires chez 100 % (3/3) des patients atteints de myocardite. La myocardite a entraîné l'arrêt définitif du traitement par LOQTORZI chez 0,4 % (3/851) des patients. La myocardite a été résolue chez 66,7 % (2/3) de ces patients.

Myosite à médiation immunitaire

LOQTORZI en association avec le cisplatine et la gemcitabine

Chez 0,7 % (1/146) des patients recevant LOQTORZI, des cas de myosite à médiation immunitaire, y compris des effets indésirables de grade 3 (0,7 %), sont survenus. Des corticostéroïdes systémiques ont été nécessaires chez ce patient atteint de myosite. La myosite a conduit à l'arrêt définitif du traitement par LOQTORZI et ne s'est pas résolue chez ce patient.

LOQTORZI en tant qu'agent unique

Chez 0,4 % (3/851) des patients recevant LOQTORZI, des cas de myosite à médiation immunitaire, y compris des effets indésirables de grade 4 (0,1 %) et de grade 3 (0,2 %), sont survenus. Des corticostéroïdes systémiques ont été nécessaires chez 100 % (3/3) des patients atteints de myosite. La myosite a conduit à l'arrêt définitif du traitement par LOQTORZI chez les trois patients. La myosite s'est résolue chez 66,7 % (2/3) de ces patients.

Pancréatite à médiation immunitaire

LOQTORZI en tant qu'agent unique

Chez 0,5 % (4/851) des patients recevant LOQTORZI, des cas de pancréatite à médiation immunitaire, y compris des effets indésirables de grade 2 (0,4 %) et de grade 1 (0,1 %), sont survenus. Les corticostéroïdes systémiques n'étaient pas nécessaires chez les patients atteints de pancréatite à médiation immunitaire. La pancréatite à médiation immunitaire a conduit à l'arrêt définitif du traitement par LOQTORZI chez 0,4 % (3/851) des patients. La pancréatite à médiation immunitaire a été résolue chez 75 % (3/4) de ces patients.

Réactions cutanées à médiation immunitaire

LOQTORZI en association avec le cisplatine et la gemcitabine

Chez 8 % (12/146) des patients recevant LOQTORZI, des effets indésirables dermatologiques à médiation immunitaire, y compris des effets indésirables de grade 3 (3,4 %) et de grade 2 (1,4 %), sont survenus. Des corticostéroïdes systémiques ont été nécessaires chez 25 % (3/12) des patients présentant des réactions indésirables dermatologiques à médiation immunitaire. Les réactions indésirables dermatologiques à médiation immunitaire ont entraîné l'arrêt définitif de LOQTORZI chez

2,1 % (3) des patients. Les réactions indésirables dermatologiques à médiation immunitaire ont disparu chez 92 % (11/12) de ces patients.

LOQTORZI en tant qu'agent unique

Chez 4 % (34/851) des patients recevant LOQTORZI, des effets indésirables dermatologiques à médiation immunitaire, y compris des effets indésirables de grade 3 (0,4 %) et de grade 2 (1,4 %), sont survenus. Les réactions indésirables dermatologiques à médiation immunitaire ont entraîné l'interruption du traitement par LOQTORZI chez 0,4 % (3) des patients. Des corticostéroïdes systémiques ont été nécessaires chez 12 % (4/34) des patients présentant des réactions indésirables dermatologiques à médiation immunitaire. Les réactions indésirables dermatologiques à médiation immunitaire ont disparu chez 71 % (24/34) de ces patients.

Réactions liées à la perfusion

LOQTORZI en association avec le cisplatine et la gemcitabine

Chez 4,1 % des patients recevant LOQTORZI en association avec le cisplatine et la gemcitabine, des réactions liées à la perfusion, y compris des réactions de grade 2 (0,7 %), ont été signalées.

LOQTORZI en tant qu'agent unique

Chez 2 % des 851 patients recevant LOQTORZI en monothérapie, des réactions liées à la perfusion, y compris des réactions de grade 3 (0,1 %) et de grade 2 (0,6 %), sont survenues. LOQTORZI a été interrompu en raison d'une réaction de grade 3 liée à la perfusion.

8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables cliniquement importants suivants ont été signalés chez < 5 % des patients atteints d'un carcinome du nasopharynx métastatique ou récurrent, localement avancé, traités par LOQTORZI dans l'étude JUPITER-02.

Troubles du sang et du système lymphatique : thrombocytopénie à médiation immunitaire

Troubles cardiaques : myocardite

Troubles endocriniens : hyperthyroïdie, thyroïdite

Troubles gastro-intestinaux : gastrite

Affections hépatobiliaires : hépatite

Lésion, intoxication et complications procédurales : réaction liée à la perfusion

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète sucré

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myosite

Troubles du système nerveux : encéphalopathie

Affections rénales et urinaires : cystite non infectieuse, trouble rénal à médiation immunitaire

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée, pneumopathie

Les effets indésirables cliniquement importants suivants ont été signalés chez < 2 % des patients atteints d'un carcinome du nasopharynx non résecable ou métastatique précédemment traités par LOQTORZI dans l'étude POLARIS-02.

Troubles du sang et du système lymphatique : anémie, thrombocytopénie

Troubles cardiaques : myocardite

Affections de l'oreille et du labyrinthe : surdité, hypoacousie, acouphènes

Infections et infestations : appendicite, infection du site du cathéter, conjonctivite, ostéomyélite, otite externe, pharyngite, rhinite

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète sucré, hyponatrémie

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

Conclusions des essais cliniques

Tableau 5 : Anomalies biologiques sélectionnées (≥ 20 %) qui se sont aggravées par rapport aux valeurs initiales chez les patients atteints de CNP récurrent, localement avancé ou métastatique ayant reçu le traitement par LOQTORZI en association avec le cisplatine et la gemcitabine dans l'étude JUPITER-02

Anomalies des résultats de laboratoire*	LOQTORZI Cisplatine/Gemcitabine		Placebo Cisplatine/Gemcitabine	
	Tous les grades [†] (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous les grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)
Hématologie				
Diminution du taux d'hémoglobine	94	50	97	38
Diminution du nombre de neutrophiles	91	58	95	63
Diminution du taux de lymphocytes	88	57	88	49
Diminution du taux de plaquettes	71	33	66	31
Chimie				
Diminution du taux de magnésium	78	4,2	77	8
Diminution du taux de sodium	63	9	62	6
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	58	6	50	3,5
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	58	2,7	53	4,9
Diminution du taux d'albumine	49	0	48	0
Diminution du taux de calcium	45	3,5	46	4,2
Augmentation du taux de lactate déshydrogénase	42	0	35	0
Augmentation du taux de calcium	39	0	35	0,7
Diminution du taux de potassium	40	10	39	8
Augmentation de la créatinine	39	0,7	41	0

Anomalies des résultats de laboratoire*	LOQTORZI		Placebo	
	Cisplatine/Gemcitabine		Cisplatine/Gemcitabine	
	Tous les grades† (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous les grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)
Augmentation du taux de phosphatase alcaline	27	0	27	0
Diminution du taux de glucose	23	1,4	16	0

* Chaque incidence de test est basée sur le nombre de patients pour lesquels une mesure de référence et au moins une mesure de laboratoire étaient disponibles pendant l'étude : LOQTORZI/chimiothérapie (plage : 139 à 146 patients) et placebo/chimiothérapie (plage : 136 à 143 patients).

† Classé selon les critères NCI CTCAE v5.0

PAL = Phosphatase alcaline. ALAT = alanine aminotransférase. ASAT = aspartate aminotransférase.

Tableau 6 : Anomalies biologiques sélectionnées (≥ 20 %) qui se sont aggravées par rapport aux valeurs initiales chez les patients atteints de CNP précédemment traité, non résecable ou métastatique, ayant reçu le traitement par LOQTORZI dans l'étude POLARIS-02

	LOQTORZI	
	Tous les grades (%) ¹	Grades 3 ou 4 (%) ¹
Chimie		
Diminution du taux d'albumine	38	0,5
Diminution du taux de sodium	35	11
Diminution de taux de phosphate	32	3,2
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	30	3,8
Diminution du taux de calcium	29	0,5
Augmentation du taux de phosphatase alcaline	28	2,2
Augmentation du taux des triglycérides	26	1,1
Augmentation du taux de glucose	24	1,1
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	23	1,6
Hématologie		
Diminution du taux de lymphocytes	52	9
Diminution du taux d'hémoglobine	43	6

¹ Toxicité classée selon les critères NCI CTCAE v4.03. Le dénominateur utilisé pour calculer le taux variait de 141 à 186 en fonction du nombre de patients ayant une valeur de base et au moins une valeur après le traitement.

8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation

Troubles hématologiques et du système lymphatique : myélosuppression, diminution du nombre de globules blancs

Troubles hépatiques : fonction hépatique anormale

Troubles du système immunitaire : pneumopathie à médiation immunitaire, rejet de greffe d'organe solide

9. Interactions médicamenteuses

9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude formelle d'interaction médicamenteuse n'a été menée avec LOQTORZI. Étant donné que le toripalimab est éliminé de la circulation par catabolisme, aucune interaction métabolique médicamenteuse n'est attendue.

L'utilisation de corticostéroïdes systémiques ou d'immunosuppresseurs avant de commencer LOQTORZI doit être évitée en raison de leur interférence potentielle avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité de LOQTORZI. Cependant, des corticostéroïdes systémiques ou d'autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés après le début du traitement par LOQTORZI pour traiter les effets indésirables à médiation immunitaire (voir [7. Mises en garde et précautions](#)). Les corticostéroïdes peuvent également être utilisés en prémédication, lorsque LOQTORZI est utilisé en association avec une chimiothérapie, comme prophylaxie antiémétique et/ou pour soulager les effets indésirables liés à la chimiothérapie.

9.3. Interactions médicament-comportement

Les interactions avec les risques comportementaux individuels n'ont pas été établies.

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-examens de laboratoire

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

10. Pharmacologie clinique

10.1. Mode d'action

La liaison des ligands PD-1, PD-L1 et PD-L2, au récepteur PD-1 présent sur les lymphocytes-T, inhibe la prolifération des lymphocytes-T et la production de cytokines. La régulation positive des ligands PD-1 se produit dans certaines tumeurs et la signalisation par cette voie peut contribuer à l'inhibition de la surveillance immunitaire active des lymphocytes T des tumeurs. Le toripalimab est un anticorps monoclonal IgG4 humanisé qui se lie au récepteur PD-1 et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2, enlevant ainsi l'inhibition de la réponse immunitaire médiée par la voie PD-1, y compris la réponse

immunitaire antitumorale. Dans les modèles de tumeurs syngéniques de souris, le blocage de l'activité PD-1 a entraîné une diminution de la croissance tumorale.

10.2. Pharmacodynamie

Les relations exposition-réponse au toripalimab et l'évolution temporelle de la réponse pharmacodynamique ne sont pas entièrement caractérisées.

10.3. Pharmacocinétique

Les concentrations de toripalimab ont augmenté de manière non linéaire sur la plage de doses de 0,3 à 10 mg/kg toutes les deux semaines (0,1 à 3,3 fois la dose recommandée de 3 mg/kg approuvée chez un patient de 64 kg). L'état d'équilibre a été atteint à la semaine 7. Le rapport d'accumulation moyen était d'environ 1,4 pour la concentration maximale (C_{max}) et de 1,9 pour l'aire sous la courbe de concentration sérique (ASC) après des doses multiples aux posologies recommandées approuvées de 240 mg, une fois toutes les 3 semaines, en association avec le cisplatine et la gemcitabine, et 3 mg/kg, une fois toutes les 2 semaines, en monothérapie.

Tableau 7 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du toripalimab

	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max}	$t_{1/2}$ (jours)	$ASC_{0-\tau}$ ($\text{h}\cdot\mu\text{g/mL}$)	CL (mL/h)	Vd, ss (L)
Dose unique						
240 mg, 1 fois toutes les 3 semaines	67,1	S.O.	$10 \pm 1,5$	13386	14,9	3,7
3 mg/kg, 1 fois toutes les 2 semaines	53,9	S.O.		8894		
État d'équilibre						
240 mg, 1 fois toutes les 3 semaines	97,6 %	S.O.	$18 \pm 9,4$	25555	9,5	4,5
3 mg/kg, 1 fois toutes les 2 semaines	93,7	S.O.		19644		

Absorption : Le toripalimab est administré par voie intraveineuse et devrait donc être immédiatement et complètement biodisponible.

Distribution : Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) du toripalimab était de 3,7 L (27 %).

Métabolisme : Le toripalimab devrait être métabolisé en petits peptides par des voies cataboliques.

Élimination : La clairance moyenne (CL) était de 14,9 ml/h (31 %) après la première dose et de 9,5 ml/h (36 %) à l'état d'équilibre. La demi-vie terminale moyenne ($t_{1/2}$) (\pm écart-type) était de $10 \pm 1,5$ jour après la première dose et de $18 \pm 9,4$ jours à l'état d'équilibre.

Populations et états pathologiques particuliers

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique n'a été observée en fonction de l'âge (21 à 85 ans), du poids corporel (32 à 164 kg), du sexe, de la race (blanche et asiatique), de la

chimiothérapie concomitante, de la présence d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [CLcr] de 60 à 89 mL/min), de la présence d'une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > 1 à 1,5 fois la LSN avec n'importe quelle valeur d'ASAT ou bilirubine totale ≤ LSN avec ASAT > LSN), de la charge tumorale et du cancer primaire.

L'effet d'une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la LSN et toute valeur d'ASAT) ou grave (bilirubine totale > 3 fois la LSN et toute valeur d'ASAT) ou d'une insuffisance rénale modérée (CLcr 30 à 59 mL/min) ou grave (CLcr 15 à 29 mL/min) sur la pharmacocinétique du toripalimab n'a pas été étudié.

10.4. Immunogénicité

Comme pour toutes les protéines thérapeutiques, il existe un potentiel d'immunogénicité. L'incidence observée des anticorps anti-médicament (AAM) dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité du test. Les différences dans les méthodes de dosage empêchent toute comparaison significative de l'incidence des AAM dans les études décrites ci-dessous avec l'incidence des AAM dans d'autres études, y compris celles portant sur LOQTORZI ou sur d'autres produits à base de toripalimab.

Parmi les 146 patients évaluable de l'étude JUPITER-02 atteints d'un cancer du nasopharynx qui ont reçu le traitement par LOQTORZI à 240 mg toutes les 3 semaines pendant une durée médiane de 15,1 mois, en association avec la gemcitabine et le cisplatine, 3,4 % ont présenté un résultat positif au test des AAM apparus pendant le traitement. Parmi les 190 patients évaluable de l'étude POLARIS-02 atteints d'un cancer du nasopharynx qui ont reçu le traitement par LOQTORZI à 3 mg/kg toutes les 2 semaines pendant une durée médiane de 3,3 mois, 3,7 % des patients ont développé des AAM liés au traitement et 1,6 % ont développé des anticorps neutralisants.

En raison de la faible incidence des AAM et des anticorps neutralisants, l'effet de ces anticorps sur la pharmacocinétique, la pharmacodynamique, l'innocuité ou l'efficacité de LOQTORZI est inconnu.

11. Conservation, stabilité et mise au rebut

À conserver au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C dans l'emballage d'origine et à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. Ne pas secouer.

Stockage de la solution diluée

LOQTORZI n'a pas d'agent de conservation. Si la solution diluée n'est pas administrée immédiatement, conservez soit :

- à une température ambiante, comprise entre 20 et 25 °C, pendant 8 heures maximum à partir du moment de la dilution jusqu'à la fin de la perfusion. Jetez la solution diluée conservée à température ambiante après 8 heures.

ou

- Conservez au réfrigérateur entre 2 et 8 °C pendant 24 heures maximum à compter du moment de la dilution jusqu'à la fin de la perfusion. Jetez la solution diluée réfrigérée après 24 heures.

Ne pas congeler.

12. Particularités DE manipulation DU produit

Aucun.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13. Renseignements Pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses : toripalimab

Nom chimique : immunoglobuline G4, anti- (protéine de mort cellulaire programmée humaine 1) (chaîne γ 4 monoclonale humaine JS001), disulfure avec chaîne κ monoclonale humaine JS001, dimère

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{6548}H_{10104}N_{1728}O_{2054}S_{44}$, 147 kDa

Formule développée : le toripalimab est composé de deux chaînes lourdes identiques et de deux chaînes légères identiques reliées par des liaisons disulfures. Chaque chaîne légère contient 219 acides aminés et chaque chaîne lourde contient 452 acides aminés.

Propriétés physicochimiques : le toripalimab a un coefficient d'extinction théorique de 1,416 (mL/mg) cm^{-1} . Le point isoélectrique (pI) du pic principal est de 6,8.

Caractéristiques du produit :

Le toripalimab est un anticorps monoclonal humanisé IgG4 κ (gamma 4, kappa) produit dans un système d'expression de cellules de mammifères d'ovaire de hamster chinois (CHO) transfectées de manière stable. Aucune matière d'origine animale n'est utilisée pour fabriquer la substance médicamenteuse.

14. Études cliniques

14.1. Études cliniques par indication

Traitement de première intention du carcinome du nasopharynx (CNP) métastatique ou récurrent, localement avancé

Caractéristiques démographiques et plan de l'étude

Tableau 8 : Résumé des données démographiques des patients dans les essais cliniques sur LOQTORZI comme traitement de première intention du CNP métastatique ou récurrent, localement avancé, en association avec le cisplatine et la gemcitabine

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (Tranche)	Sexe
JUPITER-02	Étude à répartition aléatoire, multicentrique, à région unique, à double insu, contrôlée par placebo	LOQTORZI à 240 mg par voie i.v. toutes les 3 semaines en association avec le cisplatine à 80 mg/m ² le jour 1 toutes les 3 semaines, la gemcitabine à 1 000 mg/m ² les jours 1 et 8 pendant un maximum de 6 cycles, suivi de LOQTORZI à 240 mg une fois toutes les 3 semaines	146	46 ans (19 à 72)	H : 124 (85 %) F : 22 (15 %)
		Placebo par voie i.v. toutes les 3 semaines en association avec le cisplatine à 80 mg/m ² le jour 1 toutes les 3 semaines, la gemcitabine à 1 000 mg/m ² les jours 1 et 8 pendant un maximum de 6 cycles, suivi de LOQTORZI à 240 mg une fois toutes les 3 semaines	143	51 ans (21 à 72)	H : 116 (81 %) F : 27 (19 %)

L'efficacité du LOQTORZI en association avec le cisplatine et la gemcitabine a été étudiée dans l'étude JUPITER-02, un essai à répartition aléatoire, multicentrique, à région unique, à double insu, contrôlé par placebo, mené auprès de 289 patients atteints d'un CNP métastatique ou récurrent, localement avancé, n'ayant pas reçu de chimiothérapie systémique antérieure pour une maladie récurrente ou métastatique. Les patients présentant un CNP récurrent après un traitement à visée curative devaient avoir un intervalle d'au moins 6 mois entre la dernière dose de radiothérapie ou de chimiothérapie et la récurrence. Les patients atteints d'une maladie auto-immune, autre qu'une hypothyroïdie stable ou un diabète de type I, et les patients nécessitant une immunosuppression systémique n'étaient pas admissibles.

La répartition aléatoire a été stratifiée selon l'indice de performance (IP) de l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (0 contre 1) et le stade de la maladie (récurrent contre métastatique). Les patients ont été aléatoirement répartis selon un rapport de 1:1 pour recevoir l'un des traitements suivants :

- Le LOQTORZI à 240 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines en association avec le cisplatine à 80 mg/m² au jour 1 toutes les 3 semaines et la gemcitabine à 1000 mg/m² aux jours 1 et 8 pendant un maximum de 6 cycles, suivi du LOQTORZI à 240 mg une fois toutes les 3 semaines, ou
- Le placebo par voie intraveineuse toutes les 3 semaines en association avec le cisplatine à 80 mg/m² au jour 1 toutes les 3 semaines et la gemcitabine à 1000 mg/m² aux jours 1 et 8 pendant un maximum de 6 cycles, suivi du placebo une fois toutes les 3 semaines.

Le traitement par le LOQTORZI ou le placebo a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie selon les critères RECIST v1.1, une toxicité inacceptable ou un maximum de 2 ans. L'administration du LOQTORZI était autorisée au-delà de la progression radiographique si le patient en bénéficiait selon l'évaluation de l'investigateur. Des évaluations tumorales ont été effectuées toutes les 6 semaines pendant les 12 premiers mois et toutes les 9 semaines par la suite. La mesure principale des résultats d'efficacité était la survie sans progression (SSP) évaluée par le comité d'éthique en insu (BIRC) selon les critères RECIST v1.1. Les mesures supplémentaires des résultats d'efficacité comprennent le taux de réponse objective (TRO) évalué par le BIRC et la survie globale (SG).

Les caractéristiques de la population étudiée étaient les suivantes : âge médian de 48 ans (plage : 19 à 72 ans), 4,8 % âgés de 65 ans ou plus, 83 % d'hommes, 100 % d'asiatiques et 0 % avaient un IP de l'ECOG de 0 (57 %) ou 1 (43 %). Quatre-vingt-six pour cent des patients présentaient une maladie métastatique à l'entrée dans l'étude. Les sous-types histologiques de CNP comprenaient 98 % de carcinomes épidermoïdes non kératinisants, 1 % de carcinomes épidermoïdes kératinisants et 1 % de sous-types non identifiés.

Les résultats d'efficacité de l'étude JUPITER-02 sont résumés dans le [Tableau 9](#), la [Figure 1](#) et la [Figure 2](#).

Tableau 9 : Résultats d'efficacité de JUPITER-02

Paramètres d'évaluation	LOQTORZI + cisplatine et gemcitabine N = 146	Placebo + cisplatine et gemcitabine N = 143
Survie sans progression (SSP) évaluée par le BIRC¹		
Nombre d'événements, n (%)	49 (33,6)	79 (55,2)
Médiane, mois (IC à 95 %)	11,7 (11,0, NE)	8,0 (7,0, 9,5)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) ²	0,52 (0,36, 0,74)	
Valeur de p^3	0,0003	
Taux de réponse objective (TRO) évalué par le BIRC¹		
Taux de réponse objective, % (IC à 95 %) ⁴	77,4 (69,8, 83,9)	66,4 (58,1, 74,1)
Taux de réponse complète (%)	19,2	11,2

Paramètres d'évaluation	LOQTORZI + cisplatine et gemcitabine N = 146	Placebo + cisplatine et gemcitabine N = 143
Taux de réponse partielle (%)	58,2	55,2
Valeur de p^5	0,0335	
Survie globale (SG)¹		
Nombre de décès, n (%)	57 (39,0)	76 (53,1)
Médiane, mois (IC à 95 %)	NE (38,7, NE)	33,7 (27,0, 44,2)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) ²	0,63 (0,45, 0,89)	
Valeur de p^3	0,0083	
<p>¹La SSP et le TRO étaient basés sur les données avec un suivi médian de 10,7 mois (analyse intermédiaire prédéfinie avec date limite de collecte des données au 30 mai 2020). La SG était basée sur les données avec un suivi médian de 36,0 mois (analyse finale avec date limite de données du 18 novembre 2022).</p> <p>²Le rapport des risques instantanés et son intervalle de confiance ont été calculés à l'aide d'un modèle à risques proportionnels stratifié de Cox.</p> <p>³Valeur de p bilatérale, basée sur le test stratifié de Mantel-Haenszel.</p> <p>⁴L'intervalle de confiance pour le TRO pour chaque groupe a été calculé à l'aide de la méthode Clopper-Pearson.</p> <p>⁵Valeur de p bilatérale, basée sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel.</p> <p>BIRC = comité d'éthique indépendant en insu; IC = intervalle de confiance; NE = Non estimable</p>		

Figure 1 : Courbes de survie sans progression de Kaplan-Meier pour l'étude JUPITER-02

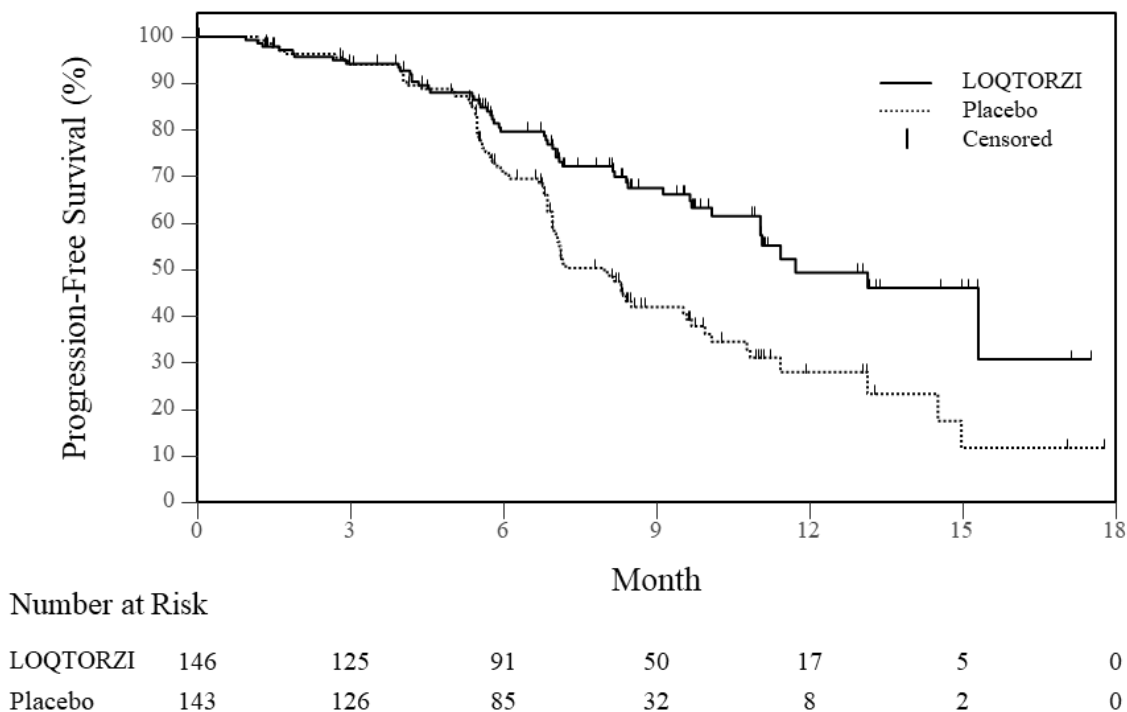
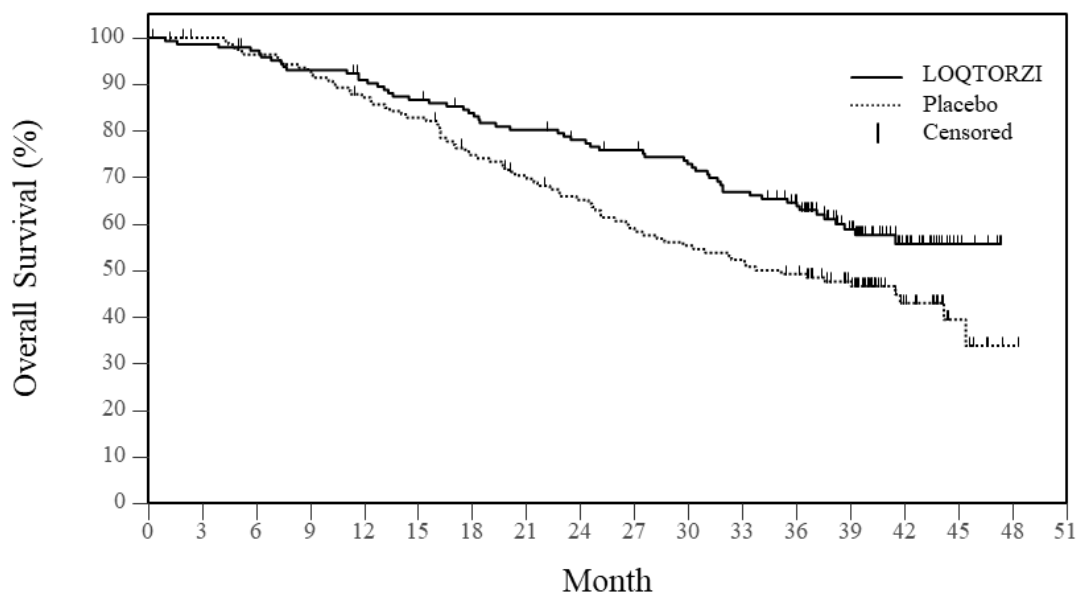


Figure 2 : Courbes de survie globale de Kaplan-Meier pour l'étude JUPITER-02



Number at Risk

LOQTORZI	146	143	139	133	128	122	116	111	106	102	97	89	79	51	25	6	0	0
Placebo	143	140	135	130	121	115	102	94	86	78	73	69	64	49	21	7	1	0

CNP non résecable ou métastatique précédemment traité

Caractéristiques démographiques et plan de l'étude

Tableau 10 : Résumé des données démographiques des patients dans les essais cliniques sur LOQTORZI en monothérapie chez les patients atteints d'un CNP précédemment traité, non résecable ou métastatique

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (Tranche)	Sexe
POLARIS-02	Essai ouvert, multicentrique et multicohorte	LOQTORZI à 3 mg/kg par voie i.v. toutes les 2 semaines	190 (ensemble d'évaluation de l'innocuité)	46 ans (22 à 71)	H : 158 (83 %) F : 32 (17 %)

L'efficacité du LOQTORZI a été étudiée dans le cadre de l'essai POLARIS-02, un essai ouvert, multicentrique et multicohorte mené dans un seul pays. L'essai portait sur un total de 172 patients atteints de CNP non résecable ou métastatique qui avaient reçu une chimiothérapie antérieure à base de platine pour le traitement d'un CNP récurrent ou métastatique ou qui avaient présenté une progression de la maladie dans les 6 mois suivant la fin de la chimiothérapie à base de platine administrée comme traitement de chimioradiothérapie néoadjuvant, adjuvant ou définitif pour une maladie localement avancée. Les principaux critères d'exclusion comprenaient une maladie auto-immune active ou d'autres conditions médicales nécessitant un traitement immunosuppresseur. Les patients ont reçu LOQTORZI à 3 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 2 semaines jusqu'à une

progression de la maladie selon les critères RECIST v1.1 ou une toxicité inacceptable. Des évaluations de la réponse tumorale ont été effectuées toutes les 8 semaines pendant la première année et toutes les 12 semaines par la suite. Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient le TRO confirmé et la durée de la réponse (DR) tels qu'évalués par un comité d'éthique indépendant en aveugle (BIRC) utilisant les critères RECIST v1.1.

L'âge médian était de 45 ans (plage : 22 à 68 ans), 4,1 % de 65 ans ou plus, 83 % d'hommes, 100 % d'asiatiques et un IP ECOG de 0 (37 %). Les patients avaient reçu en moyenne 2 traitements systémiques antérieurs pour une maladie récurrente/métastatique (plage : 1 à 13). Au total, 99 % des patients présentaient une maladie métastatique, 95 % un carcinome épidermoïde non kératinisant, 2,9 % un carcinome épidermoïde kératinisant et 1,7 % n'avaient pas le sous-type identifié.

Les résultats d'efficacité sont résumés dans le [Tableau 11](#) ci-dessous.

Tableau 11 : Résultats d'efficacité pour l'étude POLARIS-02

Paramètre d'évaluation	LOQTORZI (N = 172)
Taux de réponse objective (TRO) évalué par le BIRC¹	
Taux de réponse objective, % (IC à 95 %)	21 (15, 28)
Taux de réponse complète, %	2,3
Taux de réponse partielle, %	19
Durée de la réponse (DR) évaluée par le BIRC	
Médiane, mois (IC à 95 %)	14,9 (10,3, NE)
IC = intervalle de confiance; n = nombre; NE = no estimable. ¹ Taux de réponse objective confirmé évalué par BIRC	

15. Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit médicamenteux.

16. Toxicologie non clinique

Toxicologie générale :

Toxicité d'une dose unique

La dose maximale tolérée (DMT) a été observée à 203 mg/kg pour le toripalimab, lorsqu'il a été administré une fois par perfusion par voie i.v. de 30 minutes à des singes cynomolgus mâles et femelles en dose unique, dans des recherches exploratoires de la plage de doses et l'étude de la toxicocinétique.

Toxicité à doses répétées

Des études de toxicité intraveineuse à doses répétées ont été menées sur le toripalimab chez des singes cynomolgus sur des périodes de 4 et 26 semaines pour évaluer son innocuité et ses effets indésirables potentiels.

Dans une étude de 4 semaines, après plusieurs perfusions par voie i.v. du toripalimab pendant 30 minutes, toutes les deux semaines pendant quatre semaines (total de trois doses) à des doses de 1, 10, 100 mg/kg chez des singes cynomolgus mâles et femelles, il n'y a eu aucun effet indésirable lié au toripalimab sur les paramètres de vie, les résultats de l'examen ophtalmique, la pharmacologie de l'innocuité, la pathologie clinique (chimie clinique, hématologie, coagulation et analyse d'urine), les résultats immunologiques (analyse du phénotype immunitaire et des cytokines) macroscopiques et microscopiques. La dose sans effet nocif observé (DSENO) pour cette étude a été déterminée à 100 mg/kg. L'exposition était 42 fois plus élevée chez les mâles et 38 fois plus élevée chez les femelles par rapport à l'exposition humaine observée à la dose clinique recommandée.

Lors d'une étude de 26 semaines, après des perfusions par voie i.v. une fois par semaine pendant 26 semaines (total de 27 doses) de toripalimab à des doses de 10, 30, 100 mg/kg chez des singes cynomolgus mâles et femelles, aucun effet indésirable lié au toripalimab n'a été observé sur les paramètres de la vie, les résultats de l'examen ophtalmique, la pharmacologie de l'innocuité, la pathologie clinique (chimie clinique, hématologie, coagulation, analyse et analyse d'urine et test de sang occulte dans les selles), les paramètres de la fonction immunitaire, l'analyse hormonale, les résultats macroscopiques et microscopiques. La dose sans effet nocif observé (DSENO) pour cette étude a été considérée comme étant 100 mg/kg. L'exposition était 21 fois plus élevée chez les mâles et 30 fois plus élevée chez les femelles par rapport à l'exposition humaine observée à la dose clinique recommandée.

Génotoxicité :

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le potentiel génotoxique du toripalimab.

Cancérogénicité :

Aucune étude animale à long terme n'a été réalisée pour évaluer le potentiel cancérigène du toripalimab.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Aucune étude animale sur la fertilité n'a été menée avec le toripalimab. Dans les études de toxicologie à doses répétées de 4 et 26 semaines menées sur un nombre limité de singes cynomolgus sexuellement matures, aucun effet indésirable ou notable n'a été observé sur les organes reproducteurs mâles et femelles.

Des études chez l'animal ont démontré que l'inhibition de la voie PD-1/PD-L1 peut entraîner un risque accru de rejet immunitaire du fœtus en développement entraînant la mort de ce dernier. L'IgG4 est également connu pour traverser la barrière placentaire; par conséquent, le toripalimab a le potentiel de traverser le placenta pendant la grossesse et de nuire au fœtus.

Toxicologie particulière :

Dans les modèles animaux, l'inhibition de la signalisation PD-L1/PD-1 a entraîné une augmentation de la gravité de certaines infections et des réponses inflammatoires renforcées. Les souris knock-out PD-1 infectées par *Mycobacterium tuberculosis* présentent une survie nettement diminuée par rapport aux témoins de type sauvage, ce qui est corrélé à une prolifération bactérienne et une réponse inflammatoire accrues chez ces animaux. Il a également été démontré que le blocage du PD-1 à l'aide d'un anticorps anti-PD-1 de primate exacerbe l'infection à *M. tuberculosis* chez les macaques rhésus. Les souris knockout PD-L1 et PD-1 ont également montré une survie diminuée après une infection par le virus de la chorioméningite lymphocytaire.

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

Pr **LOQTORZI**^{MC}

Toripalimab pour injection

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **LOQTORZI**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **LOQTORZI**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Mises en garde et précautions importantes

- LOQTORZI peut provoquer des réactions graves ou mortelles du système immunitaire attaquant n'importe quel organe ou tissu, y compris les poumons, le foie, les reins, le cœur, la peau et les intestins.
- LOQTORZI peut provoquer des réactions graves, voire mortelles, à la perfusion, notamment des réactions allergiques et une anaphylaxie.
- Des complications mortelles et d'autres complications graves peuvent survenir chez les patients qui ont subi une greffe de cellules souches (GCS) avant ou après avoir été traités avec des médicaments similaires à LOQTORZI.

À quoi sert LOQTORZI :

- LOQTORZI est utilisé pour traiter les patients atteints d'un carcinome nasopharyngé (CNP), un cancer du nasopharynx (situé derrière le nez et au-dessus de l'arrière de la gorge).

LOQTORZI peut être utilisé en association avec d'autres médicaments appelés cisplatine et gemcitabine, comme premier traitement lorsque votre CNP s'est propagé à d'autres parties de votre corps ou est revenu dans les tissus avoisinants.

LOQTORZI peut être utilisé seul pour traiter votre CNP lorsque :

- il est réapparu et ne peut pas être retiré par chirurgie ou
- il s'est propagé (métastatique) et
- vous avez reçu une chimiothérapie contenant du platine, et elle n'a pas fonctionné ou ne fonctionne plus.

Comment fonctionne LOQTORZI :

LOQTORZI agit en aidant votre système immunitaire à combattre votre cancer.

Les ingrédients de LOQTORZI sont :

Ingrédient médicamenteux : toripalimab

Ingrédients non médicamenteux : acide citrique monohydraté, mannitol, polysorbate 80, chlorure de sodium, citrate de sodium et eau pour préparations injectables

LOQTORZI se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Concentré pour solution pour perfusion intraveineuse, 40 mg/mL

N'utilisez pas LOQTORZI dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique au toripalimab ou à tout autre ingrédient contenu dans LOQTORZI. Parlez à votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas certain.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser LOQTORZI, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- Vous avez des problèmes du système immunitaire tels que la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse ou le lupus
- Vous avez eu ou aurez une greffe de cellules souches provenant d'un donneur (allogénique)
- Vous avez reçu une greffe d'organe
- Vous avez reçu une radiothérapie au niveau de la poitrine
- Vous avez eu une maladie qui affecte votre système nerveux, comme la myasthénie grave ou le syndrome de Guillain-Barré
- Vous allaitez

Autres mises en garde :

Grossesse

- Vous ne devez pas utiliser LOQTORZI si vous êtes enceinte. Si vous êtes enceinte, pensez l'être ou envisagez d'avoir un enfant, parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre ce médicament.
- LOQTORZI peut nuire à votre bébé à naître.
- Si vous êtes une femme susceptible de tomber enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant votre traitement et pendant au moins 4 mois après la dernière dose de LOQTORZI.

Allaitement

- Informez votre professionnel de la santé si vous allaitez ou prévoyez allaiter.
- N'allaitez pas pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après la dernière dose de LOQTORZI. On ne sait pas si LOQTORZI passe dans le lait maternel.

LOQTORZI peut amener votre système immunitaire à attaquer des organes et des tissus normaux dans n'importe quelle zone de votre corps et peut affecter leur fonctionnement. Ces problèmes peuvent parfois devenir graves, voire mettre la vie en danger, et peuvent entraîner la mort. Vous

pouvez avoir plusieurs de ces problèmes en même temps. Ces problèmes peuvent survenir à tout moment pendant le traitement ou même après la fin du traitement.

Des problèmes peuvent survenir dans n'importe quel organe ou tissu. Appelez ou consultez immédiatement votre professionnel de la santé en cas de signes ou de symptômes nouveaux ou qui s'aggravent, qui peuvent inclure, sans toutefois s'y limiter :

- douleur thoracique, rythme cardiaque irrégulier, essoufflement, gonflement des chevilles
- confusion, somnolence, problèmes de mémoire, changements d'humeur ou de comportement,
- raideur de la nuque, problèmes d'équilibre, picotements ou engourdissements des bras ou des jambes
- vision double, vision floue, sensibilité à la lumière, douleur oculaire, altération de la vue
- douleur ou faiblesse musculaire persistante ou intense, crampes musculaires
- faible taux de globules rouges, ecchymoses

Pour obtenir plus de renseignements, consultez le tableau « **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ».

Rejet de greffe d'un organe. Votre professionnel de la santé devrait vous indiquer les signes et symptômes que vous devez signaler et surveiller, en fonction du type de greffe d'organe que vous avez subi.

Complications, notamment la maladie du greffon contre l'hôte (MGCH), chez les personnes ayant reçu une greffe de moelle osseuse (cellules souches) utilisant des cellules souches d'un donneur (allogéniques). Ces complications peuvent être graves et entraîner la mort. Ces complications peuvent survenir si vous avez subi une greffe avant ou après avoir été traité par LOQTORZI. Votre professionnel de la santé vous surveillera pour détecter ces complications.

Obtenir un traitement médical immédiatement peut aider à éviter que ces problèmes ne s'aggravent. Votre professionnel de la santé vérifiera si vous présentez ces problèmes pendant le traitement par LOQTORZI. Ils peuvent vous traiter avec des corticostéroïdes ou des médicaments de substitution hormonale. Ils peuvent également avoir besoin de retarder ou d'arrêter complètement le traitement par LOQTORZI si vous présentez des effets secondaires graves.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Nous ne savons pas si LOQTORZI peut interagir avec d'autres médicaments, aliments ou suppléments.

Comment utiliser LOQTORZI :

- LOQTORZI vous sera administré par un professionnel de la santé dans un hôpital ou une clinique.
- Votre professionnel de la santé vous administrera LOQTORZI dans votre veine par l'intermédiaire d'une ligne intraveineuse (IV) pendant 30 ou 60 minutes.
- Votre professionnel de la santé analysera votre sang pour vérifier certains effets secondaires.

Dose habituelle :**LOQTORZI en association avec le cisplatine et la gemcitabine pour le traitement de première intention du CPN**

La dose recommandée est de 240 mg de LOQTORZI toutes les 3 semaines en association avec le cisplatine et la gemcitabine pendant un maximum de 6 cycles, suivis de 240 mg de LOQTORZI toutes les 3 semaines en monothérapie.

LOQTORZI pour le traitement du CPN précédemment traité par chimiothérapie à base de platine

La dose recommandée est de 3 mg de LOQTORZI par kg de poids corporel, toutes les 2 semaines.

Votre professionnel de la santé décidera du nombre de traitements dont vous avez besoin.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de LOQTORZI, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous manquez un rendez-vous, appelez votre professionnel de la santé dès que possible pour le reprogrammer.

Effets secondaires possibles de l'utilisation LOQTORZI :

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez LOQTORZI. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Brûlure ou sensation de picotements dans les pieds et les orteils
- Constipation
- Toux
- Diminution de l'appétit
- Diarrhée
- Diabète
- Étourdissements
- Problèmes d'oreille
- Sensation générale de malaise
- Fièvre
- Maux de tête
- Faibles niveaux d'hormones thyroïdiennes
- Douleurs musculaires et osseuses
- Nausées
- Saignements de nez
- Éruption cutanée

- Troubles du sommeil
- Fatigue
- Infection des voies respiratoires supérieures ou inférieures
- Perte de poids
- Vomissements

Effets secondaires graves et mesures à prendre

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Courant			
Problèmes de glandes hormonales : maux de tête persistants ou inhabituels, envie d'uriner plus souvent que d'habitude, sensibilité des yeux à la lumière, perte de cheveux, problèmes oculaires, sensation de froid, rythme cardiaque rapide, constipation, transpiration accrue, voix plus grave, fatigue extrême, étourdissements ou évanouissements, prise ou perte de poids, sensation de faim ou de soif plus importante que d'habitude, changement d'humeur ou de comportement, comme une diminution de la libido, irritabilité ou oubli		✓	
Problèmes intestinaux : Diarrhée (selles liquides) ou des selles plus fréquentes que d'habitude, selles noires, goudronneuses, collantes ou contenant du sang ou du mucus, douleur abdominale sévère ou sensibilité ou enflure dans la région abdominale.		✓	
Problèmes aux poumons : toux, essoufflement, douleur à la poitrine, fatigue		✓	
Problèmes de peau : éruption cutanée, démangeaisons, plaies douloureuses ou ulcères dans la bouche ou dans le nez, gorge ou région génitale, cloques ou desquamation de la peau, fièvre ou symptômes pseudo-grippaux, ganglions lymphatiques enflés, Perte de cheveux		✓	
Peu Courant			

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Problèmes cardiaques (du cœur) : douleur thoracique, battements de cœur irréguliers, essoufflement, enflure des chevilles, hypertension ou hypotension, caillots sanguins			✓
Problèmes oculaires : vision double, vision floue, sensibilité à la lumière, douleur oculaire, altération de la vue		✓	
Réactions à la perfusion : frissons ou tremblements, étourdissements, démangeaisons ou éruption cutanée, sensation d'évanouissement, bouffées vasomotrices, fièvre, essoufflement ou respiration sifflante, maux de dos			✓
Problèmes rénaux : diminution de la quantité d'urine, gonflement des chevilles, sang dans les urines, perte d'appétit		✓	
Problèmes de foie : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée (couleur thé), nausées ou vomissements sévères, saignements ou ecchymoses plus facilement que d'habitude, douleur sur le côté droit de l'estomac (abdomen)		✓	
Problèmes du système nerveux : confusion, somnolence, troubles de la mémoire, changements d'humeur ou de comportement, raideur de la nuque, problèmes d'équilibre, faiblesse musculaire, picotements ou engourdissements des bras ou des jambes, douleurs dorsales soudaines, perte de réflexes		✓	

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 santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

LOQTORZI sera conservé au réfrigérateur (entre 2 à 8 °C) à l'hôpital ou à la clinique. Vous ne le ramènerez pas à la maison.

Pour en savoir davantage au sujet de LOQTORZI :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient-e-s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)); le site Web du fabricant (<https://www.apotex.com/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Date d'approbation : 4 février 2026