

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

LIBTAYO 350 mg, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de solution à diluer contient 50 mg de cémiplimab.

Chaque flacon contient 350 mg de cémiplimab dans 7 ml.

Le cémiplimab est produit par technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois (cellules CHO [*Chinese hamster ovary*]) en culture en suspension.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile).

Solution limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, avec un pH de 6,0 et une osmolalité comprise entre 300 et 360 mmol/kg. La solution peut contenir des traces de particules translucides à blanches dans un flacon à usage unique.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Carcinome épidermoïde cutané

LIBTAYO est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé (CECm ou CECla) qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative.

Carcinome basocellulaire

LIBTAYO est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un carcinome basocellulaire localement avancé ou métastatique (CBCla ou CBCm) ayant progressé ou présentant une intolérance à un inhibiteur de la voie Hedgehog (IHH).

Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules

LIBTAYO est indiqué en monothérapie pour le traitement de première ligne de patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) exprimant PD-L1 (dans ≥ 50 % des cellules tumorales) sans altérations du gène EGFR, ALK ou ROS1, et qui ont :

- un CBNPC localement avancé et ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie, ou
- un CBNPC métastatique.

LIBTAYO est indiqué en association à une chimiothérapie à base de sels de platine pour le traitement de première ligne de patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) exprimant PD-L1 (dans ≥ 1 % des cellules tumorales) sans altérations du gène EGFR, ALK ou ROS1, et qui ont :

- un CBNPC localement avancé et ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie, ou
- un CBNPC métastatique.

Cancer du col de l'utérus

LIBTAYO est indiqué en monothérapie pour le traitement de patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique et présentant une progression de la maladie pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être prescrit et surveillé par des médecins qualifiés et expérimentés dans le traitement des cancers.

Recherche de l'expression de PD-L1 pour les patients atteints de CBNPC

Le traitement des patients atteints de CBNPC doit être évalué sur la base de l'expression tumorale de PD-L1 confirmée par un test validé (voir rubrique 5.1)

Posologie

Dose recommandée

La dose recommandée est de 350 mg de cémplimab, administrée toutes les 3 semaines (Q3S) par perfusion intraveineuse de 30 minutes.

Le traitement pourra être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou une toxicité inacceptable.

Adaptations de doses

Aucune réduction de dose n'est recommandée. Il peut s'avérer nécessaire de reporter l'administration ou d'interrompre le traitement en fonction de la sécurité et de la tolérance du patient. Les adaptations de dose recommandées pour prendre en charge les effets indésirables sont indiquées dans le tableau 1 (voir également les rubriques 4.4 et 4.8).

Des recommandations détaillées sur la prise en charge des effets indésirables à médiation immunitaire sont décrites dans le tableau 1.

Tableau 1 : Adaptations recommandées du traitement

Effet indésirable ^a	Sévérité ^b	Adaptations de doses	Intervention supplémentaire
Effets indésirables à médiation immunitaire			
Pneumopathie inflammatoire	Grade 2	Suspendre le traitement par LIBTAYO	Dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une diminution progressive
		Reprendre le traitement par LIBTAYO si la pneumopathie inflammatoire s'améliore et reste au grade 0 à 1 après diminution progressive des corticoïdes à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent	
	Grade 3 ou 4 ou grade 2 récurrente	Arrêt définitif	Dose initiale de 2 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une diminution progressive

Effet indésirable^a	Sévérité^b	Adaptations de doses	Intervention supplémentaire
Colite	Grade 2 ou 3	Suspendre le traitement par LIBTAYO	Dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une diminution progressive
		Reprendre le traitement par LIBTAYO si la colite ou la diarrhée s'améliore et reste au grade 0 à 1 après diminution progressive des corticoïdes à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent.	
	Grade 4 ou grade 3 récurrente	Arrêt définitif	Dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une diminution progressive
Hépatite	Grade 2 avec ASAT ou ALAT > 3 et $\leq 5 \times$ LSN ou bilirubine totale $> 1,5$ et $\leq 3 \times$ LSN	Suspendre le traitement par LIBTAYO	Dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une diminution progressive
		Reprendre le traitement par LIBTAYO si l'hépatite s'améliore et reste au grade 0 à 1 après diminution progressive des corticoïdes à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent, ou en cas de retour à la valeur initiale d'ASAT ou d'ALAT après diminution progressive des corticoïdes	
	Grade ≥ 3 avec ASAT ou ALAT $> 5 \times$ LSN ou bilirubine totale $> 3 \times$ LSN	Arrêt définitif	Dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une diminution progressive
Hypothyroïdie	Grade 3 ou 4	Suspendre le traitement par LIBTAYO	Initier un traitement substitutif en hormone thyroïdienne si cliniquement indiqué
		Reprendre le traitement par LIBTAYO lorsque l'hypothyroïdie revient au grade 0 à 1 ou est stable sur le plan clinique	
Hyperthyroïdie	Grade 3 ou 4	Suspendre le traitement par LIBTAYO	Commencer le traitement symptomatique
		Reprendre le traitement par LIBTAYO lorsque l'hyperthyroïdie revient au grade 0 à 1 ou est stable sur le plan clinique	
Thyroïdite	Grade 3 à 4	Suspendre le traitement par LIBTAYO	Commencer le traitement symptomatique
		Reprendre le traitement par LIBTAYO lorsque la thyroïdite revient au grade 0 à 1 ou est stable sur le plan clinique	
Hypophysite	Grade 2 à 4	Suspendre le traitement par LIBTAYO	Dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une diminution progressive et d'un traitement hormonal substitutif si cliniquement indiqué
		Reprendre le traitement par LIBTAYO si l'hypophysite s'améliore et reste au grade 0 à 1 après diminution progressive des corticoïdes à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent, ou est stable sur le plan clinique	
Insuffisance surrénalienne	Grade 2 à 4	Suspendre le traitement par LIBTAYO	Dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une diminution progressive et

Effet indésirable ^a	Sévérité ^b	Adaptations de doses	Intervention supplémentaire
			traitement hormonal substitutif si cliniquement indiqué
		Reprendre le traitement par LIBTAYO si l'insuffisance surrénalienne s'améliore et reste au grade 0 à 1 après diminution progressive des corticoïdes à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent, ou est stable sur le plan clinique	
Diabète de type 1	Grade 3 ou 4 (hyperglycémie)	Suspendre le traitement par LIBTAYO	Commencer le traitement par des hypoglycémifiants si cliniquement indiqué
		Reprendre le traitement par LIBTAYO lorsque le diabète revient au grade 0 à 1 ou est stable sur le plan clinique	
Effets indésirables cutanés	Grade 2 durant plus d'une semaine, Grade 3 Ou suspicion de Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou nécrolyse épidermique toxique (NET) suspecté(e)	Suspendre le traitement par LIBTAYO	Dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une diminution progressive
		Reprendre le traitement par LIBTAYO si la réaction cutanée s'améliore et reste au grade 0 à 1 après diminution progressive des corticoïdes à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent	
	Grade 4 ou SSJ ou NET confirmé(e)	Arrêt définitif	Dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une diminution progressive
Réaction cutanée à médiation immunitaire ou autres effets indésirables à médiation immunitaire chez les patients ayant été traités par idélalisib	Grade 2	Suspendre le traitement par LIBTAYO	Commencer immédiatement le traitement, notamment la dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une diminution progressive
		Reprendre le traitement par LIBTAYO si la réaction cutanée ou tout autre effet indésirable à médiation immunitaire s'améliore et reste au grade 0 à 1 après diminution progressive des corticoïdes à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent.	
	Grade 3 ou 4 (sauf endocrinopathies) ou grade 2 récurrent	Arrêt définitif	Commencer immédiatement le traitement, notamment la dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une diminution progressive
Néphrite avec insuffisance rénale	Augmentation de créatinine de grade 2	Suspendre le traitement par LIBTAYO	Dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une diminution progressive
		Reprendre le traitement par LIBTAYO si la néphrite s'améliore et reste au grade 0 à 1 après diminution progressive des corticoïdes à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent	
	Augmentation de créatinine de grade 3 ou 4	Arrêt définitif	Dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une diminution progressive
Autres effets indésirables à médiation immunitaire (y compris, mais sans s'y limiter,	Grade 2 ou 3 en fonction du type d'effet	Suspendre le traitement par LIBTAYO	Commencer le traitement symptomatique, incluant une dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent si cliniquement indiqué, suivie d'une diminution progressive

Effet indésirable ^a	Sévérité ^b	Adaptations de doses	Intervention supplémentaire
l'encéphalomyélite paranéoplasique, la méningite, la myosite, le rejet de greffe d'organe solide, la maladie du greffon contre l'hôte, le syndrome de Guillain-Barré, l'inflammation du système nerveux central, la polyradiculonévrite chronique inflammatoire démyélinisante, l'encéphalite, la myasthénie grave, la neuropathie périphérique, la myocardite, la péricardite, la thrombopénie immunitaire, la vascularite, l'arthralgie, l'arthrite, la faiblesse musculaire, la myalgie, la pseudopolyarthrite rhizomélique, le syndrome de Sjögren, le prurit, la kératite, la gastrite à médiation immunitaire, la stomatite et la lymphohistiocytose hémophagocytaire).		Reprendre le traitement par LIBTAYO si l'un des autres effets indésirables à médiation immunitaire s'améliore et reste au grade 0 à 1 après diminution progressive des corticoïdes à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent	
	<ul style="list-style-type: none"> – Grade 3 en fonction du type d'effet ou grade 4 (sauf troubles endocriniens) – Toxicité neurologique de grade 3 ou 4 – Myocardite ou péricardite de grade 3 ou 4 – Lymphohistiocytose hémophagocytaire confirmée – Effet indésirable à médiation immunitaire de grade 3 récurrent – Effets indésirables à médiation immunitaire de grade 2 ou 3 persistants durant 12 semaines ou plus (sauf troubles endocriniens) – Incapacité à diminuer la dose de corticoïdes à 10 mg ou moins de prednisone ou équivalent par jour sur 12 semaines 	Arrêt définitif	Dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent si cliniquement indiqué, suivie d'une diminution progressive
Réactions liées à la perfusion ^a			
Réaction liée à la perfusion	Grade 1 ou 2	Suspendre ou ralentir le débit de la perfusion	Initier un traitement symptomatique
	Grade 3 ou 4	Arrêt définitif	

ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; LSN : limite supérieure de la normale.

a. Voir également rubriques 4.4 et 4.8

b. La toxicité devrait être évaluée selon la version actuelle du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE).

Carte d'Alerte Patient

Tous les prescripteurs de LIBTAYO doivent connaître les documents éducatifs et informer leurs patients de la Carte d'Alerte Patient, en leur expliquant ce qu'ils doivent faire s'ils présentent un

symptôme d'effets indésirables à médiation immunitaire et de réactions à la perfusion. Le médecin remettra la Carte d'Alerte Patient à chaque patient.

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de LIBTAYO n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients âgés. L'exposition au cémiplimab est similaire dans tous les groupes d'âge (voir rubriques 5.1 et 5.2). Les données sont limitées chez les patients âgés de ≥ 75 ans recevant le cémiplimab en monothérapie.

Insuffisants rénaux

Aucune adaptation posologique de LIBTAYO n'est recommandée pour les patients insuffisants rénaux. Il existe peu de données concernant LIBTAYO chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère CLcr de 15 à 29 ml/min (voir rubrique 5.2).

Insuffisants hépatiques

Aucune adaptation posologique n'est recommandée pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. LIBTAYO n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Les données chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère sont insuffisantes pour établir des recommandations posologiques (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

LIBTAYO est destiné à un usage intraveineux. Il est administré en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes en utilisant une tubulure pour voie intraveineuse intégrant un filtre ou avec un filtre stérile, apyrogène, à faible fixation protéique, en ligne ou additionnel (diamètre pore 0,2 à 5 microns).

Ne pas administrer d'autres médicaments dans la même tubulure.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom du produit administré et le numéro du lot doivent être clairement consignés.

Effets indésirables à médiation immunitaire

Des effets indésirables à médiation immunitaire graves et fatals ont été observés avec le cémiplimab (voir rubrique 4.2 et 4.8). Ces réactions à médiation immunitaire peuvent impliquer n'importe quel système d'organes. Des réactions à médiation immunitaire peuvent se manifester à tout moment pendant le traitement par le cémiplimab. Cependant, des effets indésirables à médiation immunitaire peuvent aussi apparaître après l'arrêt du cémiplimab.

Les recommandations concernant les effets indésirables à médiation immunitaire s'appliquent au cémiplimab indépendamment du fait qu'il soit administré en monothérapie ou en association à une chimiothérapie.

Chez les patients traités par le cémipimab ou par d'autres inhibiteurs du PD-1/PD-L1, des effets indésirables à médiation immunitaire affectant plus d'un système d'organes peuvent survenir simultanément, telles que la myosite et la myocardite ou la myasthénie grave.

Surveiller les patients pour détecter tout signe et symptôme d'effets indésirables à médiation immunitaire. Les effets indésirables à médiation immunitaire doivent être pris en charge en adaptant le traitement par le cémipimab, en instaurant un traitement hormonal substitutif (si cela est cliniquement indiqué) et en administrant une corticothérapie. En cas de suspicion d'effets indésirables à médiation immunitaire, une évaluation appropriée doit être conduite afin de confirmer un effet indésirable à médiation immunitaire et exclure d'autres causes, dont l'infection. En fonction de la gravité de l'effet indésirable, le traitement par le cémipimab doit être suspendu ou définitivement arrêté (voir rubrique 4.2).

Pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire

Des pneumopathies inflammatoires à médiation immunitaire, définies comme nécessitant l'utilisation de corticoïdes en l'absence d'une étiologie alternative identifiée, parfois d'issue fatale, ont été observées chez des patients recevant du cémipimab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour détecter tout signe et symptôme de pneumopathie inflammatoire et les causes autres que la pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire doivent être exclues. Les patients ayant une suspicion de pneumopathie inflammatoire doivent réaliser une évaluation radiologique en fonction de la clinique, leur traitement par le cémipimab doit être adapté, et une corticothérapie doit leur être administrée (voir rubrique 4.2).

Colite à médiation immunitaire

Une diarrhée ou une colite à médiation immunitaire, définie comme nécessitant l'utilisation de corticoïdes en l'absence d'une étiologie alternative identifiée, a été observée chez des patients recevant du cémipimab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour détecter tout signe et symptôme de diarrhée ou de colite, leur traitement par le cémipimab doit être adapté, et des anti-diarrhéiques ainsi qu'une corticothérapie doivent leur être administrés (voir rubrique 4.2).

Hépatite à médiation immunitaire

Une hépatite à médiation immunitaire, définie comme nécessitant l'utilisation de corticoïdes en l'absence d'une étiologie alternative identifiée, parfois fatale, a été observée chez des patients recevant du cémipimab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour détecter toute modification de la fonction hépatique, avant le traitement puis régulièrement par la suite en fonction de la clinique. Le traitement par le cémipimab doit être adapté et une corticothérapie doit être administrée (voir rubrique 4.2).

Troubles endocriniens à médiation immunitaire

Des troubles endocriniens à médiation immunitaire, définis comme des endocrinopathies apparues sous traitement, en l'absence d'une étiologie alternative identifiée, ont été observés chez des patients recevant du cémipimab (voir rubrique 4.8).

Troubles thyroïdiens (hypothyroïdie/hyperthyroïdie/thyroïdite)

Des troubles thyroïdiens à médiation immunitaire ont été observés chez des patients recevant du cémipimab. Une thyroïdite peut être présente avec ou sans altération des tests explorant la fonction thyroïdienne. Une hypothyroïdie peut faire suite à une hyperthyroïdie. Les troubles thyroïdiens peuvent survenir à tout moment au cours du traitement. Les altérations de la fonction thyroïdienne doivent être surveillées chez les patients, au début du traitement puis régulièrement par la suite, en fonction de la clinique (voir rubrique 4.8). Les patients doivent recevoir un traitement hormonal substitutif (si cela est indiqué) et leur traitement par cémipimab doit être adapté. L'hyperthyroïdie doit être prise en charge selon les pratiques médicales standardisées (voir rubrique 4.2).

Hypophysite

Une hypophysite à médiation immunitaire a été observée chez des patients recevant du cémiplimab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour déceler tout signe et symptôme d'hypophysite, leur traitement par le cémiplimab doit être adapté, une corticothérapie et un traitement hormonal substitutif doivent leur être administrés si cliniquement indiqué (voir rubrique 4.2).

Insuffisance surrénalienne

Une insuffisance surrénalienne a été observée chez des patients recevant du cémiplimab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour détecter tout signe et symptôme d'insuffisance surrénalienne pendant et après le traitement, leur traitement par le cémiplimab doit être adapté, une corticothérapie et un traitement hormonal substitutif doivent leur être administrés si cliniquement indiqué (voir rubrique 4.2).

Diabète de type 1

Un diabète de type 1 à médiation immunitaire, pouvant inclure des cas d'acidocétose diabétique, a été observé chez des patients recevant du cémiplimab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour détecter les hyperglycémies et tout signe et symptôme de diabète. Un traitement par hypoglycémisants oraux ou insuline doit être instauré et leur traitement par le cémiplimab doit être adapté (voir rubrique 4.2).

Effets indésirables cutanés à médiation immunitaire

Des effets indésirables cutanés à médiation immunitaire, définis comme nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques en l'absence d'une étiologie alternative identifiée, incluant des effets indésirables cutanés graves (EICG), comme le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) (dans certains cas avec une issue fatale), et d'autres réactions cutanées comme des éruptions cutanées, un érythème polymorphe, une pemphigoïde, ont été rapportés en association avec un traitement par le cémiplimab (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être surveillés pour détecter toute manifestation de réactions cutanées sévères et exclure d'autres causes. Le traitement par le cémiplimab doit être adapté et une corticothérapie doit être administrée (voir rubrique 4.2). Pour les signes et symptômes de SSJ et NET, prendre en charge le patient avec une adaptation posologique (voir rubrique 4.2), et diriger le patient vers une unité spécialisée pour évaluation et traitement.

Des cas de SSJ, de NET fatale et de stomatite sont survenus après l'administration d'une dose unique de cémiplimab chez des patients précédemment exposés à l'idélalisib, qui participaient à un essai clinique évaluant le cémiplimab dans le lymphome non hodgkinien (LNH) et qui avaient récemment été exposés à des antibiotiques sulfamidés (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être pris en charge par une adaptation du traitement par le cémiplimab et une corticothérapie tel que décrit ci-dessus (voir rubrique 4.2).

Néphrite à médiation immunitaire

Une néphrite à médiation immunitaire, définie comme nécessitant l'utilisation de corticoïdes en l'absence d'une étiologie alternative, a été observée (dans un cas avec une issue fatale) chez des patients recevant du cémiplimab (voir rubrique 4.8). Surveiller les patients pour rechercher toute modification de la fonction rénale. Le traitement par le cémiplimab doit être adapté et une corticothérapie doit être administrée (voir rubrique 4.2).

Autres effets indésirables à médiation immunitaire

D'autres effets indésirables à médiation immunitaire, fatals ou mettant en jeu le pronostic vital, ont été observés chez des patients recevant du cémiplimab, notamment des cas d'encéphalomyélite paranéoplasique, de méningite, de myosite, et de myocardite (voir rubrique 4.8 pour les autres effets indésirables à médiation immunitaire).

Une cystite non infectieuse a été rapportée avec d'autres inhibiteurs du PD-1/PD-L1.

Evaluer les effets indésirables à médiation immunitaire suspectés afin d'exclure les autres causes. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme d'effets indésirables à médiation immunitaire. Le traitement par le cémiplimab doit être adapté et une corticothérapie doit être administrée si cliniquement indiqué (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Un rejet de greffe d'organe solide a été signalé après la mise sur le marché chez des patients traités par inhibiteurs du PD-1. Le traitement par cémiplimab est susceptible d'augmenter le risque de rejet chez les bénéficiaires d'une greffe d'organe solide. Il convient de prendre en considération le rapport entre les bénéfices du traitement par cémiplimab et le risque de rejet d'organe chez ces patients. Des cas de maladie du greffon contre l'hôte (GVHD), ont été signalés après la mise sur le marché chez des patients traités par inhibiteurs du PD-1/PD-L1 en association à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques.

La lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) a été rapportée chez des patients recevant du cémiplimab (voir section 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe clinique et symptôme de LHH. Si la LHH est confirmée, l'administration du cémiplimab doit être interrompue et le traitement pour la LHH instauré (voir section 4.2).

Réactions liées à la perfusion

Le cémiplimab peut entraîner des réactions liées à la perfusion sévères ou menaçant le pronostic vital (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour détecter tout signe et symptôme de réaction liée à la perfusion. Le traitement par le cémiplimab doit être adapté et une corticothérapie doit être administrée. Le traitement par le cémiplimab doit être interrompu ou le débit de la perfusion ralenti en cas de réactions liées à la perfusion d'intensité légère à modérée. La perfusion doit être arrêtée et le traitement par le cémiplimab définitivement arrêté en cas de réactions liées à la perfusion sévères (de grade 3) ou menaçant le pronostic vital (de grade 4) (voir rubrique 4.2).

Patients exclus des études cliniques

Les patients présentant des infections actives, immunodéprimés, ayant des antécédents de maladies auto-immunes, présentant un indice fonctionnel ECOG ≥ 2 ou ayant des antécédents de pneumopathie interstitielle diffuse n'ont pas été inclus. Pour la liste complète des patients exclus des études cliniques, voir rubrique 5.1.

En l'absence de données, le cémiplimab doit être utilisé avec précaution chez ces populations après évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque pour le patient.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude pharmacocinétique (PK) d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec le cémiplimab.

A l'exception de doses physiologiques de corticoïdes systémiques (≤ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent), l'utilisation de corticoïdes systémiques ou d'immunosuppresseurs avant de commencer le cémiplimab doit être évitée en raison de leur interférence potentielle avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité du cémiplimab. Cependant, des corticoïdes systémiques ou d'autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés après l'initiation du cémiplimab pour traiter les effets indésirables à médiation immunitaire (voir rubrique 4.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par le cémiplimab et au moins 4 mois après la dernière dose de cémiplimab.

Grossesse

Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec le cémipлимab. On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation du cémipлимab chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont démontré que l'inhibition de la voie PD-1/PD-L1 peut augmenter le risque de rejet immunologique du fœtus en développement et ainsi la mort du fœtus (voir rubrique 5.3).

L'IgG4 humaine est connue pour traverser la barrière placentaire. Le cémipлимab étant une IgG4, il existe un risque potentiel de transmission de la mère au fœtus en développement. L'utilisation du cémipлимab n'est pas recommandée pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception efficace, sauf si le bénéfice clinique est évalué comme étant supérieur au risque potentiel.

Allaitement

On ne sait pas si le cémipлимab est excrété dans le lait maternel. Dans la mesure où il est connu que les anticorps (notamment l'IgG4) sont sécrétés dans le lait maternel, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu.

Si une femme décide d'être traitée par le cémipлимab, elle devra être informée de ne pas allaiter pendant son traitement par le cémipлимab et au moins 4 mois après la dernière dose de cémipлимab.

Fertilité

Il n'existe pas de donnée clinique sur les effets possibles de l'utilisation du cémipimab sur la fertilité. Aucun effet n'a été observé sur les paramètres d'évaluation de la fertilité ou sur les organes de reproduction masculins ou féminins au cours d'une étude d'évaluation de la fertilité avec administration répétée de 3 mois menée chez des singes cynomolgus sexuellement matures.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le cémipimab a un effet négligeable ou nul sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des cas de fatigue ont été rapportés suite au traitement par le cémipimab (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des effets indésirables à médiation immunitaire peuvent apparaître avec le cémipimab. La plupart de ces effets, y compris les effets sévères, ont disparu suite à l'introduction d'un traitement médical adapté ou à l'arrêt du cémipimab (voir la rubrique « Description de certains effets indésirables » ci-dessous).

Cémipimab en monothérapie

La sécurité du cémipimab en monothérapie a été évaluée chez 1 281 patients présentant des tumeurs solides avancées, qui ont reçu le cémipimab en monothérapie dans le cadre de 5 études cliniques. La durée médiane de l'exposition au cémipimab était de 28 semaines (intervalle : de 2 jours à 144 semaines).

Des effets indésirables à médiation immunitaire sont apparus chez 21 % de patients traités par le cémipimab lors des essais cliniques, y compris de grade 5 (0,3 %), de grade 4 (0,6 %), de grade 3 (5,7 %) et de grade 2 (11,2 %). Ces effets indésirables à médiation immunitaire ont entraîné un arrêt définitif du cémipimab chez 4,6 % des patients. Les effets indésirables à médiation immunitaire les plus fréquents étaient l'hypothyroïdie (6,8 %), l'hyperthyroïdie (3,0 %), la pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire (2,6 %), l'hépatite à médiation immunitaire (2,4 %), la colite à médiation immunitaire (2,0 %) et les effets indésirables cutanés à médiation immunitaire (1,9 %) (voir les rubriques « Description de certains effets indésirables » ci-dessous, « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » à la rubrique 4.4 et « Adaptations recommandées du traitement » à la rubrique 4.2).

Les événements indésirables étaient graves chez 32,4 % des patients.

Ils ont entraîné un arrêt définitif du cémipimab chez 9,4 % des patients.

Des effets indésirables cutanés graves (EICG), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été rapportés chez des patients recevant du cémipimab (voir rubrique 4.4).

Cémipimab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine

La sécurité du cémipimab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine a été évaluée au cours d'une étude clinique menée auprès de 465 patients présentant un CBNPC localement avancé ou métastatique. La durée médiane de l'exposition était de 38,5 semaines (intervalle : de 10 jours à 102,6 semaines) dans le groupe cémipimab plus chimiothérapie et de 21,3 semaines (intervalle : de 4 jours à 95 semaines) dans le groupe chimiothérapie.

Des effets indésirables à médiation immunitaire sont apparus chez 18,9 % de patients, y compris de grade 5 (0,3 %), de grade 3 (2,6 %) et de grade 2 (7,4 %). Ces effets indésirables à médiation immunitaire ont entraîné un arrêt définitif du cémipimab chez 1,0 % des patients. Les effets

indésirables à médiation immunitaire les plus fréquents étaient l'hypothyroïdie (7,7 %), l'hyperthyroïdie (5,1 %), l'augmentation de la TSH sanguine (4,2 %), les effets indésirables cutanés à médiation immunitaire (1,9 %), la pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire (1,9 %) et la diminution de la TSH sanguine (1,6 %) (voir les rubriques « Description de certains effets indésirables » ci-dessous, « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » à la rubrique 4.4 et « Adaptations recommandées du traitement » à la rubrique 4.2).

Les événements indésirables étaient graves chez 25,3 % des patients.

Ils ont entraîné un arrêt définitif du cémiplimab chez 5,1 % des patients.

Tableau des effets indésirables

Le tableau 2 présente l'incidence des effets indésirables dans les bases de données relatifs à la sécurité du cémiplimab en monothérapie ainsi que pour les patients traités par le cémiplimab en association à une chimiothérapie. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et par ordre de fréquence. Les fréquences sont définies ainsi : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables connus pour survenir avec le cémiplimab ou les composants de la thérapie associée administrés seuls peuvent survenir pendant le traitement avec ces médicaments en association.

Tableau 2 : Tableau des effets indésirables chez les patients traités par le cémiplimab en monothérapie et par le cémiplimab en association à une chimiothérapie

Classes de systèmes d'organes Terme préférentiel	Cémiplimab en monothérapie			Cémiplimab en association à une chimiothérapie		
	Tous grades %		Grades 3-5 (%)	Tous grades %		Grades 3-5 (%)
Infections et infestations						
Infection des voies aériennes supérieures ^a	Très fréquent	10,9	0,4			
Infection des voies urinaires ^b	Fréquent	8,4	2,3			
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Anémie	Très fréquent	15,0	5,2	Très fréquent	43,6	9,9
Neutropénie				Très fréquent	15,4	5,8
Thrombopénie				Très fréquent	13,1	2,6
Lymphohistiocytose hémophagocytaire ^d	Fréquence indéterminée	--	--			
Affections du système immunitaire						
Réaction liée à la perfusion	Fréquent	3,3	<0,1	Peu fréquent	0,3	0
Thrombopénie ^c	Peu fréquent	0,9	0			
Syndrome de Sjögren	Peu fréquent	0,2	0			
Rejet de greffe d'organe solide ^d	Fréquence indéterminée	--	--			
Affections endocriniennes						
Hypothyroïdie ^e	Fréquent	6,8	< 0,1	Fréquent	7,7	0,3
Hyperthyroïdie	Fréquent	3,0	< 0,1	Fréquent	5,1	0
Thyroïdite ^f	Peu fréquent	0,6	0	Peu fréquent	0,6	0
Hypophysite ^g	Peu fréquent	0,5	0,2			

Insuffisance surrénalienne	Peu fréquent	0,5	0,5			
Diabète de type 1 ^h	Rare	< 0,1	< 0,1	Peu fréquent	0,3	0
Affections du système nerveux						
Céphalée	Fréquent	8,0	0,3			
Neuropathie périphérique ⁱ	Fréquent	1,3	< 0,1	Très fréquent	21,2	0
Méningite ^j	Rare	< 0,1	< 0,1			
Encéphalite	Rare	< 0,1	< 0,1			
Myasthénie grave	Rare	< 0,1	0			
Encéphalomyélite paranéoplasique	Rare	< 0,1	< 0,1			
Polyradiculonévrite chronique inflammatoire démyélinisante	Rare	< 0,1	0			
Affections oculaires						
Kératite	Peu fréquent	< 0,1	0			
Affections cardiaques						
Myocardite ^k	Peu fréquent	0,5	0,3			
Péricardite ^l	Peu fréquent	0,3	0,2			
Affections vasculaires						
Hypertension ^m	Fréquent	5,7	2,6			
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Appétit diminué	Très fréquent	13,0	0,6	Très fréquent	17,0	1,0
Hyperglycémie				Très fréquent	17,6	1,9
Hypoalbuminémie				Très fréquent	10,3	0,6
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Toux ⁿ	Très fréquent	10,8	0,2			
Dyspnée ^o	Fréquent	9,7	1,2	Très fréquent	12,8	2,2
Pneumopathie inflammatoire ^p	Fréquent	3,3	1,1	Fréquent	4,2	0,6
Affections gastro-intestinales						
Nausée	Très fréquent	14,7	0,2	Très fréquent	25,0	0
Diarrhée	Très fréquent	16,3	0,7	Très fréquent	10,6	1,3
Constipation	Très fréquent	12,3	0,2	Très fréquent	13,8	0,3
Douleur abdominale ^q	Très fréquent	11,5	0,7			
Vomissement	Fréquent	9,9	0,2	Très fréquent	12,2	0
Colite ^r	Fréquent	2,0	0,8	Fréquent	1,0	0,3
Stomatite	Fréquent	1,8	< 0,1			
Gastrites ^s	Peu fréquent	0,2	0			
Affections hépatobiliaires						
Hépatite ^t	Fréquent	2,7	1,8			
Affections psychiatriques						
Insomnie				Très fréquent	10,9	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Éruption cutanée ^u	Très fréquent	21,4	1,6	Très fréquent	12,5	1,3
Prurit ^v	Très fréquent	12,7	0,2	Fréquent	3,5	0
Kératose actinique	Fréquent	3,7	0			
Alopécie				Très fréquent	36,9	0

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif						
Douleur musculo-squelettique ^w	Très fréquent	28,3	1,8	Très fréquent	26,9	1,3
Arthrite ^x	Peu fréquent	0,9	0,2	Fréquent	1,0	0
Myosite ^y	Peu fréquent	0,3	< 0,1			
Faiblesse musculaire	Peu fréquent	0,2	0			
Polymyalgie rhumatismale	Peu fréquent	0,2	0			
Affections du rein et des voies urinaires						
Néphrite ^z	Fréquent	1,2	0,2	Fréquent	2,6	0
Cystite non infectieuse	Fréquence indéterminée	--	--			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Fatigue ^{aa}	Très fréquent	29,9	2,6	Très fréquent	23,4	3,8
Pyrexie ^{bb}	Fréquent	8,7	0,2			
Œdème ^{cc}	Fréquent	7,9	0,4			
Investigations						
Alanine aminotransférase augmentée	Fréquent	4,6	0,5	Très fréquent	16,3	2,2
Aspartate aminotransférase augmentée	Fréquent	4,4	0,7	Très fréquent	14,7	0,3
Phosphatase alcaline sanguine augmentée	Fréquent	1,9	0,2	Fréquent	4,5	0
Créatinine sanguine augmentée	Fréquent	1,6	0	Fréquent	8,7	0
TSH sanguine augmentée	Peu fréquent	0,8	0	Fréquent	4,2	0
Transaminases augmentées	Peu fréquent	0,4	< 0,1			
Bilirubine sanguine augmentée	Peu fréquent	0,4	< 0,1	Fréquent	1,6	0,3
TSH sanguine diminuée	Rare	< 0,1	0	Fréquent	1,6	0
Poids diminué				Très fréquent	11,2	1,3
Gamma-glutamyltransférase augmentée				Peu fréquent	0,6	0,3

La version 4.03 du NCI CTCAE a été utilisée pour graduer la toxicité.

a. Infections des voies respiratoires supérieures incluent infections des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngites, sinusites, infections respiratoires, rhinites, infections virales des voies respiratoires supérieures, infections respiratoires virales, pharyngites, laryngites, rhinites virales, sinusites aiguës, amygdalites et trachéites.

b. Infections urinaires incluent infections urinaires, cystite, pyélonéphrite, infection rénale, pyélonéphrite aiguë, urosepsis, cystite bactérienne, infections urinaires à *Escherichia*, pyélocystite, infections urinaires bactériennes et infection à *Pseudomonas* des voies urinaires.

c. Thrombopénie comprend thrombopénie et thrombopénie immunitaire.

d. Événement après commercialisation.

e. Hypothyroïdie comprend hypothyroïdie et hypothyroïdie à médiation immunitaire.

f. Thyroïdite comprend thyroïdite, thyroïdite auto-immune et thyroïdite à médiation immunitaire.

g. Hypophysite comprend hypophysite et hypophysite lymphocytaire.

h. Diabète de type 1 comprend l'acidocétose diabétique et le diabète de type 1.

i. Neuropathie périphérique comprend neuropathie périphérique, neuropathie périphérique motrice, neuropathie périphérique sensitive, paresthésie et polyneuropathie.

j. Méningite comprend méningite aseptique.

k. Myocardite comprend myocardite, myocardite auto-immune et myocardites à médiation immunitaire.

l. Péricardite comprend péricardite auto-immune et péricardite.

m. Hypertension comprend hypertension et crise hypertensive.

n. Toux comprend toux, toux productive et syndrome de toux d'origine des voies aériennes supérieures.

o. Dyspnée comprend dyspnée et dyspnée d'effort.

- p. *Pneumopathies comprennent pneumopathie inflammatoire, maladie pulmonaire à médiation immunitaire, pneumopathie interstitielle diffuse et fibrose pulmonaire.*
- q. *Douleurs abdominales comprennent douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes, distension abdominale, douleurs abdominales basses, gêne abdominale et douleurs gastro-intestinales.*
- r. *Colite comprend colites, colites auto-immunes, entérocolites et entérocolites à médiation immunitaire.*
- s. *Gastrite comprend gastrite et gastrite à médiation immunitaire.*
- t. *Hépatite comprend hépatite auto-immune, hépatite à médiation immunitaire, hépatite, hépatotoxicité, hyperbilirubinémie, atteinte hépatocellulaire, insuffisance hépatique et anomalie de la fonction hépatique.*
- u. *Éruption cutanée comprend éruption cutanée, éruption cutanée maculopapuleuse, dermatite, érythème, éruption cutanée prurigineuse, urticaire, éruption cutanée érythémateuse, dermatite bulleuse, dermatite acnéiforme, éruption cutanée maculaire, psoriasis, éruption cutanée papuleuse, eczéma dyshidrotique, pemphigoïde, dermatite auto-immune, dermatite allergique, dermatite atopique, éruption d'origine médicamenteuse, érythème noueux, réaction cutanée, toxicité cutanée, dermatite exfoliative, dermatite exfoliative généralisée, dermatite psoriasiforme, érythème polymorphe, éruptions cutanées exfoliatives, dermatite à médiation immunitaire, lichen plan, et parapsoriasis.*
- v. *Prurit comprend prurit et prurit allergique.*
- w. *Douleur musculosquelettique comprend arthralgie, dorsalgie, extrémités douloureuses, myalgie, cervicalgie, douleur musculosquelettique du thorax, douleur osseuse, douleur musculosquelettique, douleur rachidienne, raideur musculosquelettique et gêne musculosquelettique.*
- x. *Arthrite comprend arthrite, polyarthrite, polyarthrite auto-immune et arthrite à médiation immunitaire.*
- y. *Myosite comprend myosite et dermatomyosite.*
- z. *Néphrite comprend insuffisance rénale aiguë, atteinte de la fonction rénale, néphrite à médiation immunitaire, néphrite, insuffisance rénale, néphrite tubulo-interstitielle et néphropathie toxique*
- aa. *Fatigue comprend fatigue, asthénie et malaise.*
- bb. *Fièvre comprend fièvre, hyperthermie, et hyperpyrexie.*
- cc. *œdème comprend œdème périphérique, œdème facial, gonflement périphérique, gonflement du visage, œdème localisé, œdème généralisé et le gonflement.*

Description de certains effets indésirables

Les effets indésirables décrits ci-dessous s'appuient sur la sécurité d'emploi du cémiplimab chez 1 281 patients dans le cadre d'études cliniques en monothérapie.

Ces effets indésirables sélectionnés concordent aussi bien avec le cémiplimab en monothérapie qu'avec le cémiplimab en association à une chimiothérapie.

Effets indésirables à médiation immunitaire (voir rubriques 4.2 et 4.4)

Pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire

Des pneumopathies inflammatoires à médiation immunitaire sont survenues chez 33 (2,6 %) des 1 281 patients recevant du cémiplimab, dont 4 cas (0,3 %) de grade 4, et 8 cas (0,6 %) de grade 3. La pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire a entraîné un arrêt définitif du cémiplimab chez 17 (1,3 %) des 1 281 patients. Parmi les 33 patients présentant une pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire, le délai médian d'apparition était de 2,7 mois (intervalle : de 7 jours à 22,2 mois) et sa durée médiane était de 1,1 mois (intervalle : de 5 jours à 16,9 mois). Vingt-sept des 33 patients (81,8 %) ont reçu une corticothérapie à forte dose pendant une durée médiane de 15 jours (intervalle : de 1 jour à 5,9 mois). La pneumopathie inflammatoire était résolue chez 20 (60,6 %) des 33 patients à la date de clôture des données.

Colite à médiation immunitaire

Une diarrhée ou une colite à médiation immunitaire sont survenues chez 25 (2,0 %) des 1 281 patients recevant du cémiplimab, dont 10 (0,8 %) présentant une diarrhée ou une colite à médiation immunitaire de grade 3. La diarrhée ou la colite à médiation immunitaire a entraîné un arrêt définitif du cémiplimab chez 5 (0,4 %) des 1 281 patients. Chez les 25 patients présentant une diarrhée ou une colite à médiation immunitaire, le délai médian d'apparition était de 3,8 mois (intervalle : de 1 jour à 16,6 mois) et la durée médiane de la diarrhée ou de la colite à médiation immunitaire était de 2,1 mois (intervalle : de 4 jours à 26,8 mois). Dix-neuf des 25 patients (76,0 %) présentant une diarrhée ou une

colite à médiation immunitaire ont reçu une corticothérapie à forte dose pendant une durée médiane de 22 jours (intervalle : de 2 jours à 5,2 mois). La diarrhée ou la colite à médiation immunitaire était résolue chez 14 (56,0 %) des 25 patients à la date de clôture des données.

Hépatite à médiation immunitaire

Une hépatite à médiation immunitaire est survenue chez 31 (2,4 %) des 1 281 patients recevant du cémiplimab, dont 1 (<0,1 %) patient de grade 5, 4 (0,3 %) patients de grade 4 et 21 (1,6 %) patients de grade 3. L'hépatite à médiation immunitaire a entraîné un arrêt définitif du cémiplimab chez 18 (1,4 %) des 1 281 patients. Chez les 31 patients présentant une hépatite à médiation immunitaire, le délai médian d'apparition était de 2,8 mois (intervalle : de 7 jours à 22,5 mois) et la durée médiane de l'hépatite à médiation immunitaire était de 2,3 mois (intervalle : de 5 jours à 8,7 mois). Vingt-sept des 31 patients (87,1 %) présentant une hépatite à médiation immunitaire ont reçu une corticothérapie à forte dose pendant une durée médiane de 24 jours (intervalle : de 2 jours à 3,8 mois). L'hépatite était résolue chez 12 (38,7 %) des 31 patients à la date de clôture des données.

Troubles endocriniens à médiation immunitaire

Une hypothyroïdie est survenue chez 87 (6,8 %) des 1 281 patients recevant du cémiplimab dont 1 (<0,1 %) patient avec une hypothyroïdie de grade 3. Trois (0,2 %) des 1 281 patients a arrêté le cémiplimab en raison d'une hypothyroïdie. Chez les 87 patients présentant une hypothyroïdie, le délai médian d'apparition était de 4,0 mois (intervalle : de 15 jours à 18,9 mois) et la durée médiane était de 9,2 mois (intervalle : de 1 jour à 37,1 mois). L'hypothyroïdie était résolue chez 5 (5,7 %) des 87 patients à la date de clôture des données.

Une hyperthyroïdie est survenue chez 39 (3,0 %) des 1 281 patients recevant du cémiplimab, dont 1 (<0,1 %) patient avec une hyperthyroïdie de grade 3 et 11 (0,9 %) patients avec une hyperthyroïdie de grade 2. Aucun patient n'a arrêté le cémiplimab en raison d'une hyperthyroïdie. Chez les 39 patients présentant une hyperthyroïdie, le délai médian d'apparition était de 1,9 mois (intervalle : de 20 jours à 23,8 mois) et la durée médiane était de 1,9 mois (intervalle : de 9 jours à 32,7 mois). L'hyperthyroïdie était résolue chez 22 (56,4 %) des 39 patients à la date de clôture des données.

Une thyroïdite est survenue chez 8 (0,6 %) des 1 281 patients recevant du cémiplimab, dont 4 (0,3 %) patients avec une thyroïdite de grade 2. Aucun patient n'a arrêté le cémiplimab en raison d'une thyroïdite. La résolution de la thyroïdite était survenue chez 1 (12,5 %) des 8 patients à la date de clôture des données.

Une insuffisance surrénalienne est survenue chez 6 (0,5 %) des 1 281 patients recevant du cémiplimab, dont 6 (0,5 %) patients avec une insuffisance surrénalienne de grade 3. Un (<0,1 %) des 1 281 patients a arrêté le cémiplimab en raison de l'insuffisance surrénalienne. Chez les 6 patients présentant une insuffisance surrénalienne, le délai médian d'apparition était de 7,5 mois (intervalle : de 4,2 mois à 18,3 mois) et la durée médiane était de 2,9 mois (intervalle : de 22 jours à 6,1 mois). Deux des 6 patients (33,3 %) ont reçu une corticothérapie à forte dose. La résolution de l'insuffisance surrénalienne était survenue chez 1 (16,7 %) des 6 patients à la date de clôture des données.

Une hypophysite à médiation immunitaire est survenue chez 7 (0,5 %) des 1 281 patients recevant du cémiplimab, dont 3 (0,2 %) patients avec une hypophysite de grade 3. Un (<0,1 %) des 1 281 patients a arrêté le cémiplimab en raison de l'hypophysite. Chez les 7 patients présentant une hypophysite, le délai médian de survenue était de 7,4 mois (intervalle : de 2,5 mois à 10,4 mois) et la durée médiane était de 2,7 mois (intervalle : de 9 jours à 34,9 mois). Trois des 7 patients (42,9 %) ont reçu une corticothérapie à forte dose. La résolution de l'hypophysite était survenue chez 1 (14,3 %) des 7 patients à la date de clôture des données.

Un diabète de type 1 sans autre étiologie identifiée est apparu chez 1 (<0,1 %) des 1 281 patients (Grade 4).

Effets indésirables cutanés à médiation immunitaire

Des effets indésirables cutanés à médiation immunitaire sont apparus chez 24 (1,9 %) des 1 281 patients recevant du cémiplimab, dont 11 (0,9 %) de grade 3. Les effets indésirables cutanés à médiation immunitaire ont entraîné un arrêt définitif du cémiplimab chez 3 (0,2 %) des 1 281 patients. Chez les 24 patients présentant des effets indésirables cutanés à médiation immunitaire, le délai médian d'apparition était de 2,0 mois (intervalle : de 2 jours à 17,0 mois) et la durée médiane était de 2,9 mois (intervalle : de 8 jours à 38,8 mois). Dix-sept des 24 patients (70,8 %) présentant des effets indésirables cutanés à médiation immunitaire ont reçu une corticothérapie à forte dose pendant une durée médiane de 10 jours (intervalle : de 1 jour à 2,9 mois). Les effets indésirables cutanés étaient résolus chez 17 (70,8 %) des 24 patients à la date de clôture des données.

Néphrite à médiation immunitaire

Une néphrite à médiation immunitaire est survenue chez 9 (0,7 %) des 1 281 patients recevant du cémiplimab, dont 1 (<0,1 %) de grade 5 et 1 (<0,1 %) de grade 3. La néphrite à médiation immunitaire a entraîné l'arrêt définitif du cémiplimab chez 2 (0,2 %) des 1 281 patients. Chez les 9 patients présentant une néphrite à médiation immunitaire, le délai médian d'apparition était de 2,1 mois (intervalle : de 14 jours à 12,5 mois) et la durée médiane était de 1,5 mois (intervalle : de 9 jours à 5,5 mois). Six des 9 patients (66,7 %) présentant une néphrite à médiation immunitaire ont reçu des corticostéroïdes à forte dose pendant une durée médiane de 18 jours (intervalle : de 3 jours à 1,3 mois). La néphrite était résolue chez 7 (77,8 %) des 9 patients à la date de clôture des données.

Autres effets indésirables à médiation immunitaire

Les réactions indésirables à médiation immunitaire cliniquement significatifs suivants sont apparus avec une fréquence inférieure à 1 % (sauf indication contraire) chez les 1 281 patients traités par le cémiplimab en monothérapie. Ces effets étaient de grade 3 ou de grade inférieur sauf indication contraire :

Affections du système nerveux : Méningite aseptique, encéphalomyélite paranéoplasique (de grade 5), polyradiculonévrite chronique inflammatoire démyélinisante, encéphalite, myasthénie grave, neuropathie périphérique^a.

Affections cardiaques : Myocardite^b (Grade 5), péricardite^c

Affections du système immunitaire : Thrombopénie immunitaire

Affections musculo-squelettiques et systémiques : Arthralgie (1,2 %), arthrite^d, faiblesse musculaire, myalgie, myosite^e (Grade 4), pseudopolyarthrite rhizomélique, syndrome de Sjögren

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Prurit

Affections oculaires : Kératites

Affections gastro-intestinales : Stomatites, gastrite à médiation immunitaire

^a Inclut la névrite, la neuropathie périphérique, la neuropathie périphérique sensitive et la polyneuropathie

^b Inclut la myocardite auto-immune, la myocardite à médiation immunitaire, et la myocardite

^c Inclut la péricardite auto-immune et la péricardite

^d Inclut l'arthrite, l'arthrite à médiation immunitaire et la polyarthrite

^e Inclut la myosite et la dermatomyosite

Les effets indésirables à médiation immunitaire supplémentaires suivants ont été observés chez des patients recevant un traitement en association dans des essais cliniques : vasculite, syndrome de Guillain-Barré, inflammation du système nerveux central, et méningite (Grade 4), chacun avec la fréquence « rare ».

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion sont apparues chez 94 (7,3 %) des 1 281 patients traités par le cémiplimab en monothérapie dont 2 (0,2 %) de grade 3 ou 4. Les réactions liées à la perfusion ont entraîné l'arrêt du cémiplimab chez 1 (<0,1 %) patient. Les symptômes de réaction liée à la perfusion fréquents comprennent la nausée, la fièvre, et vomissement. Ces réactions liées à la perfusion se sont résolues chez 93 des 94 (98,9 %) patients à la date de clôture des données.

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque potentiel d'immunogénicité avec le cémipimab. Dans les études cliniques incluant 1 029 patients traités par le cémipimab, 2,1 % des patients ont développé des anticorps pendant le traitement, dont approximativement 0,3 % présentait une réponse humorale persistante. Aucun anticorps neutralisant n'a été observé. Aucune altération du profil pharmacocinétique ni du profil de sécurité n'a été mise en évidence avec le développement d'anticorps anti-cémipimab.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, les patients doivent être rigoureusement surveillés pour détecter tout signe ou symptôme d'effet indésirable, et un traitement symptomatique adapté doit être instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteurs PD-1/PD-L1 (protéine de mort cellulaire programmée 1/ligand de mort 1). Code ATC : L01FF06

Mécanisme d'action

Le cémipimab est un anticorps monoclonal entièrement humain de type G4 (IgG4) qui se lie au récepteur de mort cellulaire programmé-1 (PD-1) et bloque son interaction avec ses ligands PD-L1 et PD-L2. L'engagement de PD-1 avec ses ligands PD-L1 et PD-L2, qui sont exprimés par des cellules présentatrices d'antigène et qui peuvent être exprimés par des cellules tumorales et / ou d'autres cellules du microenvironnement tumoral, entraîne une inhibition de la fonction des cellules T, telle que la prolifération, la sécrétion de cytokines et l'activité cytotoxique. Le cémipimab potentialise les réponses des cellules T, y compris les réponses anti-tumorales, en bloquant la liaison de PD-1 aux ligands PD-L1 et PD-L2.

Efficacité et sécurité cliniques

CEC

L'efficacité et la sécurité du cémipimab chez des patients atteints d'un CECm (ganglionnaire ou à distance) ou d'un CECl_a qui n'étaient pas candidats à une chirurgie ou à une radiothérapie curative ont été étudiées dans le cadre d'un essai clinique, l'essai R2810-ONC-1540 (étude 1540). L'étude 1540 était une étude de phase II, en ouvert, multicentrique, qui a inclus 193 patients atteints d'un CEC métastatique ou localement avancé dans les groupes 1 à 3 avec un suivi médian combiné de 15,7 mois au total. La durée médiane de suivi était de 18,5 mois pour le groupe CEC métastatique à 3 mg / kg toutes les deux semaines (Groupe 1), de 15,5 mois pour le groupe CEC localement avancé à 3 mg / kg toutes les deux semaines (Q2S) (Groupe 2), de 17,3 mois pour le groupe CEC métastatique à 350 mg toutes les 3 semaines (Q3S) (Groupe 3). Dans une cohorte supplémentaire de 165 patients atteints d'un CEC avancé (CECm et CECl_a) recevant une dose de 350 mg toutes les 3 semaines (Q3S), la durée médiane de suivi était de 8,7 mois (Groupe 6).

Les patients présentant l'un des symptômes suivants ont été exclus : une maladie auto-immune ayant nécessité un traitement systémique par des immunosuppresseurs au cours des 5 dernières années ; ayant des antécédents de greffe d'organe solide ; ayant des antécédents de pneumopathie inflammatoire au cours des 5 dernières années ; ayant précédemment été traités par un anti-PD-1/PD-L1 ou un autre inhibiteur de point de contrôle immunitaire ; ayant une infection active nécessitant un traitement incluant une infection par le VIH, ou une infection active par le virus de l'hépatite B ou l'hépatite C ; une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ; des métastases cérébrales ; ou ayant un indice de performance (IP) ECOG \geq 2.

Dans le cadre de l'étude 1540, les patients ont reçu du cémipimab par voie intraveineuse (IV) jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou achèvement du traitement prévu [3 mg/kg Q2S pendant 96 semaines (Groupes 1 et 2) ou 350 mg Q3S pendant 54 semaines (Groupe 3)]. Si les patients présentant une maladie localement avancée montraient une réponse suffisante au traitement, une chirurgie curative était autorisée. Des évaluations de la réponse tumorale ont été réalisées toutes les 8 ou 9 semaines (pour les patients recevant 3 mg/kg Q2S ou 350 mg Q3S, respectivement). Le critère d'évaluation principal d'efficacité de l'étude 1540 était le taux de réponse objective (ORR) confirmé, tel qu'évalué par une revue centralisée indépendante (*independent central review*, ICR). Pour les patients atteints d'un CECm sans lésions cibles visibles de l'extérieur, l'ORR était déterminé en fonction des critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST 1.1). Pour les patients présentant des lésions cibles visibles de l'extérieur (CECla et CECm), l'ORR était déterminé en fonction d'un critère composite qui intégrait évaluations des données radiologiques par un ICR (RECIST 1.1) et photographie numérique médicale (critères de l'OMS). Le critère clé d'évaluation secondaire était la durée de la réponse (DR) par ICR. Les autres critères d'évaluation secondaires incluaient l'ORR et la DR par l'évaluation de l'investigateur (*investigator assessment*, IA), la survie sans progression (SSP) par ICR et par IA, la survie globale (OS), le taux de réponse complète (RC) par ICR et l'évolution des scores concernant les résultats rapportés par le patient dans le questionnaire de base sur la qualité de vie (*Quality of Life Questionnaire*, QLQ-C30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, EORTC).

Dans l'analyse d'efficacité de 193 patients atteints de CEC avancé ayant participé à l'étude 1540 dans les groupes 1 à 3, 115 étaient atteints d'un CEC métastatique et 78 d'un CEC localement avancé. L'âge médian était de 72 ans (intervalle : de 38 à 96) : soixante-dix-huit (40,4 %) patients étaient âgés de 75 ans ou plus, 66 patients (34,2 %) de 65 ans à 75 ans et 49 patients (25,4 %) de moins de 65 ans. Au total, 161 (83,4 %) patients étaient des hommes et 187 (96,9 %) patients étaient blancs ; l'IP ECOG était de 0 (44,6 %) et 1 (55,4 %). Trente-trois et sept dixièmes pour cent (33,7 %) des patients avaient reçu au moins un traitement systémique anticancéreux antérieur, 81,3 % des patients avaient déjà fait l'objet d'une intervention chirurgicale liée au cancer et 67,9 % des patients avaient déjà reçu une radiothérapie. Parmi les patients atteints d'un CEC métastatique, 76,5 % présentaient des métastases à distance et 22,6 % des métastases ganglionnaires.

Les résultats d'efficacité basés sur l'analyse finale des groupes 1 à 3 de l'étude 1540 sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité – étude 1540 – CEC métastatique par posologie, CEC localement avancé

Critères d'évaluation de l'efficacité	CEC métastatique cémipimab: 3 mg/kg toutes les 2 semaines (Groupe 1) (N = 59)	CEC localement avancé cémipimab: 3 mg/kg toutes les 2 semaines (Groupe 2) (N = 78)	CEC métastatique cémipimab: 350 mg toutes les 3 semaines (Groupe 3) (N = 56)
	ICR	ICR	ICR
Taux de réponse objective (ORR) confirmé^a			
ORR	50,8 %	44,9 %	46,4 %
IC à 95 % pour ORR	(37,5 ; 64,1)	(33,6 ; 56,6)	(33,0 ; 60,3)
Réponse complète (RC) ^b	20,3 %	12,8 %	19,6 %
Réponse partielle (RP)	30,5 %	32,1 %	26,8 %
Maladie stable (SD)	15,3 %	34,6 %	14,3 %
Progression (PD)	16,9 %	12,8 %	25,0 %
Durée de réponse (DR)			
Médiane ^c (mois)	NR	41,9	41,3
IC à 95 %	(20,7 ; NE)	(20,5 ; 54,6)	(40,8 ; 46,3)
Extrêmes (mois)	2,8 – 38,9	1,9 – 54,6	4,2 – 46,3
Patients avec une DR ≥ 6 mois, %	93,3 %	88,6 %	96,2 %
Délai de réponse (DDR)			
Médian (mois)	1,9	2,1	2,1
Extrêmes (min:max)	(1,7 ; 21,8)	(1,8 ; 8,8)	(2,0 ; 22,8)
Survie sans progression (SSP)^{a, c}			
6 mois (IC à 95 %)	66,4 % (52,5 ; 77,1)	72,4 % (60,1 ; 81,5)	60,7 % (46,7 ; 72,1)
12 mois (IC à 95 %)	53,8 % (40,0 ; 65,8)	60,8 % (47,8 ; 71,5)	53,4 % (39,5 ; 65,4)
Survie globale (SG)^{a, c}			
12 mois (IC à 95 %)	81,3 % (68,7 ; 89,2)	91,8 % (82,6 ; 96,2)	72,5 % (58,6 ; 82,5)

IC : intervalle de confiance ; ICR : revue centralisée indépendante (*Independent Central Review*) ; NR : Non atteint ; NE : Non évaluable.

- a. Dans les groupes 1, 2 et 3, la durée médiane de suivi était respectivement de 18,5, 15,5 et 17,3 mois.
- b. Ne comprend que les patients avec une guérison complète d'une atteinte cutanée antérieure ; les patients CECLa de l'étude 1540 ont dû subir une biopsie pour confirmer leur RC.
- c. Basé sur les estimations de Kaplan Meier.

Efficacité et statut PD-L1 :

L'activité clinique a été observée quel que soit le statut d'expression de la tumeur PD-L1.

CBC

L'efficacité et la sécurité du cémipimab chez les patients atteints de CBCLa ou de CBCm ayant progressé pendant le traitement par IHH, qui étaient intolérants à un traitement antérieur par IHH ou qui présentaient au mieux une maladie stable après 9 mois de traitement par IHH (à l'exclusion des pauses thérapeutiques) ont été évaluées dans l'étude 1620, une étude en ouvert, multicentrique, non randomisée. L'étude excluait les patients dans les cas suivants : maladie auto-immune nécessitant un traitement systémique par immunosuppresseurs dans les 5 ans qui précédaient ; antécédents de greffe d'organe solide ; traitement antérieur par anti-PD-1/PD-L1 ou par un autre inhibiteur de point de contrôle immunitaire ; infection par le VIH, le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C ; ou indice fonctionnel (PS) ECOG \geq 2.

Les patients ont reçu 350 mg de cémipimab par voie intraveineuse (IV) toutes les 3 semaines pendant 5 cycles de 9 semaines, suivis par 4 cycles de 12 semaines jusqu'à 93 semaines de traitement. Le traitement s'est poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou au terme du traitement prévu. Des évaluations des tumeurs étaient réalisées toutes les 9 semaines pendant les cycles 1 à 5, puis toutes les 12 semaines pendant les cycles 6 à 9. Les critères majeurs d'évaluation d'efficacité étaient l'ORR et la DR, évalués par ICR. Les critères d'évaluation secondaires d'efficacité incluaient l'ORR et la DR par IA, la SSP, la SG, la RC par ICR, et le délai de réponse. Pour les patients atteints de CBCm sans lésions cibles visibles de l'extérieur, l'ORR était déterminé en fonction des critères RECIST 1.1. Pour les patients présentant des lésions cibles visibles de l'extérieur (CBCLa et CBCm), l'ORR était déterminé en fonction d'un critère d'évaluation composite qui intégrait évaluations des données radiologiques par un ICR (RECIST 1.1) et photographie numérique médicale (critères de l'OMS).

Un total de 138 patients atteints de CBC avancé ont été inclus dans l'analyse d'efficacité de l'étude 1620, 84 patients atteints de CBCLa et 54 patients atteints de CBCm.

Dans le groupe CBCLa, l'âge médian était de 70,0 ans (intervalle : de 42 à 89 ans) : 31 (37 %) patients étaient âgés de moins de 65 ans et 53 (63 %) de 65 ans et plus. Au total, 56 (67 %) patients étaient des hommes et 57 (68 %) étaient blancs ; l'indice fonctionnel ECOG était de 0 (61 %) et 1 (39 %) ; quatre-vingt-trois pour cent (83 %) des patients avaient subi au moins 1 intervention chirurgicale antérieure liée au cancer et 35 % des patients avaient subi plus de 3 interventions chirurgicales antérieures liées au cancer (médiane : 3,0 interventions, de 1 à 43) ; 50 % des patients avaient reçu au moins 1 radiothérapie (RT) anticancéreuse antérieure (médiane : 1,0 RT, de 1 à 6).

Dans le groupe CBCm, l'âge médian était de 63,5 ans (intervalle : de 38 à 90 ans) : 27 (50 %) patients étaient âgés de moins de 65 ans et 27 (50 %) de 65 ans et plus. Au total, 38 (70 %) patients étaient des hommes et 47 (87 %) étaient blancs ; l'indice fonctionnel ECOG était de 0 (67 %) et 1 (33 %) ; quatre-vingts-cinq pour cent (85 %) des patients avaient subi au moins 1 intervention chirurgicale antérieure liée au cancer et 28 % des patients avaient subi plus de 3 interventions chirurgicales antérieures liées au cancer (médiane : 2,0 interventions, de 1 à 8) ; 59 % des patients avaient reçu au moins 1 radiothérapie (RT) anticancéreuse antérieure (médiane : 1,0 RT, de 1 à 4).

L'ensemble des 138 patients avaient précédemment été traités par IHH et 12 % (16/138) à la fois par vismodégib et sonidégib (comme lignes de traitement distinctes). Sur les 84 patients atteints de CBCLa, 71 % (60/84) ont arrêté le traitement par IHH en raison d'une progression de la maladie, 38 % (32/84) en raison d'une intolérance et 2 % (2/84) uniquement en raison d'une absence de réponse. Sur les 54 patients atteints de CBCm, 76 % (41/54) ont arrêté le traitement par IHH en raison

d'une progression de la maladie, 33 % (18/54) en raison d'une intolérance et 6 % (3/54) uniquement en raison d'une absence de réponse. Les investigateurs pouvaient sélectionner plus d'une raison d'arrêt du traitement antérieur par IHH pour un même patient.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité pour l'étude 1620 pour le carcinome basocellulaire localement avancé et métastatique

Critères d'évaluation d'efficacité	CBCla	CBCm
	cémiplimab 350 mg toutes les 3 semaines	cémiplimab 350 mg toutes les 3 semaines
	N = 84	N = 54
	ICR	ICR
Meilleure réponse globale (BOR)^{a, b, c}		
Taux de réponse objective (ORR : RC + RP) (IC à 95 %)	27 (32,1 %) (22,4 ; 43,2)	13 (24,1 %) (13,5 ; 37,6)
Taux de réponse complète (RC) ^d (IC à 95 %)	6 (7,1 %) (2,7 ; 14,9)	1 (1,9 %) (0,0 ; 9,9)
Taux de réponse partielle (PR)	21 (25,0 %)	12 (22,2 %)
Taux de progression de la maladie (PD)	9 (10,7 %)	16 (29,6 %)
Durée de réponse (DR)	N = 27 répondeurs	N = 13 répondeurs
Médiane ^e (mois) (IC à 95 %)	NR (15,5, NE)	16,7 (9,8, NE)
Extrêmes (observés) (mois)	2,1 – 36,8+	4,8 – 25,8+
Patients avec une DR ≥ 6 mois, % ^e (IC à 95 %)	88,5 % (68,4 ; 96,1)	100,0 % (NE ; NE)
Délai de réponse (DDR)	N = 27 répondeurs	N = 13 répondeurs
Médiane (mois) (Intervalle)	4,3 (2,1 – 21,4)	4,0 (2,0 – 10,5)

IC : intervalle de confiance ; + : indique un événement toujours en cours lors de la dernière évaluation ; ICR : revue centralisée indépendante (*Independent Central Review*) ; NR : non atteint ; NE : non évaluable

a. Durée médiane du suivi : CBCla : 15,9 mois, CBCm : 8,4 mois.

b. Inclut 2 patients atteints de CBCla qui ont répondu aux critères d'inclusion sur la seule base de « Pas mieux qu'une maladie stable (SD) après 9 mois d'un traitement par IHH ». Les résultats de la BOR par ICR étaient SD pour 1 patient et NE pour 1 patient.

c. Inclut 3 patients atteints de CBCm qui ont répondu aux critères d'inclusion sur la seule base de « Pas mieux qu'une maladie stable (SD) après 9 mois d'un traitement par IHH ». Les résultats de la BOR par ICR étaient RP pour 1 patient et SD pour 2 patients.

d. Les patients atteints de CBC localement avancé de l'étude 1620 devaient subir une biopsie pour confirmer une réponse complète.

e. D'après les estimations de Kaplan Meier.

Efficacité et statut PD-L1

L'activité clinique était observée indépendamment du statut d'expression PD-L1 des tumeurs

CBNPC

Traitement de première intention du CBNPC par le cémiplimab en monothérapie

L'efficacité et la sécurité du cémiplimab par rapport à une double chimiothérapie à base de sels de platine chez des patients atteints de CBNPC localement avancé qui n'étaient pas candidats à une radiochimiothérapie, ou de CBNPC métastatique avec une expression de PD-L1 des tumeurs ≥ 50 % au moyen du test PD-L1 IHC 22C3 pharmDx ont été évaluées dans l'étude 1624, une étude multicentrique, randomisée, en ouvert.

Au total, 710 patients ont été inclus.

L'étude a exclu les patients présentant des altérations tumorales du gène EGFR, ALK ou ROS1, un indice de performance ECOG (PS) ≥ 2 , des affections qui nécessitaient une immunosuppression systémique, une infection non contrôlée par le virus de l'hépatite B (VHB), de l'hépatite C (VHC) ou de l'immunodéficience humaine (VIH), des antécédents de pneumopathie interstitielle diffuse, qui n'avaient jamais fumé ou qui avaient présenté une maladie auto-immune nécessitant un traitement systémique dans les 2 ans précédant le traitement. Le traitement de métastases cérébrales était autorisé et les patients pouvaient être inclus dans l'étude s'ils avaient été correctement traités et qu'ils étaient revenus à la situation neurologique initiale au moins 2 semaines avant la randomisation. La confirmation radiologique de la stabilité ou de la réponse n'était pas nécessaire.

La randomisation était stratifiée par histologie (non épidermoïde ou épidermoïde) et région géographique (Europe, Asie ou Reste du monde). Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir 350 mg de cémipimab par voie intraveineuse (IV) toutes les 3 semaines pendant 108 semaines maximum ou le choix de l'investigateur parmi les protocoles suivants de double chimiothérapie à base de platine pendant 4 à 6 cycles : paclitaxel + cisplatine ou carboplatine ; gemcitabine + cisplatine ou carboplatine ; ou pémétréxed + cisplatine ou carboplatine suivi par un traitement d'entretien facultatif par pémétréxed (ce protocole n'était pas recommandé pour les patients atteints de CBNPC épidermoïde).

Le traitement par cémipimab a continué jusqu'à la progression de la maladie définie selon les critères RECIST 1.1, une toxicité inacceptable ou au terme des 108 semaines. Les patients ayant connu une progression de la maladie définie selon les critères RECIST 1.1 et évaluée par un comité d'examen indépendant (IRC) pendant le traitement par le cémipimab étaient autorisés à poursuivre le traitement par le cémipimab en y ajoutant 4 cycles de chimiothérapie spécifique à l'histologie jusqu'à ce qu'une nouvelle progression soit observée. Les patients ayant connu une progression de la maladie définie selon les critères RECIST 1.1 et évaluée par l'IRC pendant le traitement par chimiothérapie étaient autorisés à recevoir le traitement par le cémipimab jusqu'à une nouvelle progression, apparition d'une toxicité inacceptable ou au terme des 108 semaines. Parmi les 203 patients randomisés pour recevoir une chimiothérapie qui ont connu une progression de la maladie définie selon les critères RECIST 1.1 et évaluée par l'IRC, 150 (73,9 %) sont passés à un traitement par le cémipimab. Une évaluation du statut tumoral était réalisée toutes les 9 semaines. Les critères d'évaluation principaux d'efficacité étaient la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP), telles qu'évaluées par l'IRC en aveugle à l'aide des critères RECIST 1.1. Un critère d'évaluation secondaire clé était le taux de réponse objective (ORR).

Parmi les 710 patients, les caractéristiques à l'inclusion étaient les suivantes : âge médian de 63 ans (45 % étaient âgés de 65 ans et plus), 85 % d'hommes, 86 % de patients blancs, indice de performance ECOG de 0 et 1 chez 27 % et 73 % des patients, respectivement, et 12 % de patients ayant des antécédents de métastases cérébrales. Les caractéristiques de la maladie étaient un cancer localement avancé (16 %), métastatique (84 %), épidermoïde (44 %) et non épidermoïde (56 %).

L'étude a mis en évidence une amélioration statistiquement significative de la SG pour les patients randomisés pour recevoir le cémipimab par rapport à la chimiothérapie.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 5, à la Figure 1 et à la Figure 2.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité de l'étude 1624 pour le cancer bronchopulmonaire non à petites cellules

Critères d'évaluation de l'efficacité ^a	Cémipimab 350 mg toutes les 3 semaines N = 356	Chimiothérapie N = 354
Survie globale (SG)		

Décès n (%)	108 (30,3)	141 (39,8)
Médiane en mois (IC à 95 %) ^b	22,1 (17,7 ; NE)	14,3 (11,7 ; 19,2)
Hazard Ratio ou HR (IC à 95 %) ^c	0,68 (0,53 ; 0,87)	
Valeur p ^d	0,0022	
Taux de SG à 12 mois (IC à 95 %) ^b	70 % (64 ; 75)	56 % (49 ; 62)
Survie sans progression (SSP)		
Événements n (%)	201 (56,5)	262 (74,0)
Médiane en mois (IC à 95 %) ^b	6,2 (4,5 ; 8,3)	5,6 (4,5 ; 6,1)
HR (IC à 95 %) ^c	0,59 (0,49 ; 0,72)	
Taux de SSP à 12 mois (IC à 95 %) ^b	38 % (32 ; 44)	7 % (4 ; 11)
Taux de réponse objective (%) ^e		
ORR (IC à 95 %)	36,5 (31,5 ; 41,8)	20,6 (16,5 ; 25,2)
Taux de réponse complète (RC)	3,1	0,8
Taux de réponse partielle (RP)	33,4	19,8
Durée de réponse	N = 130 répondeurs	N = 73 répondeurs
Médiane (mois) ^b	21,0	6,0
Extrêmes (mois)	(1,9+ ; 23,3+)	(1,3+ ; 16,5+)
Patients avec DR observée ≥ 6 mois, %	69 %	41 %

IC : Intervalle de confiance ; NE : Non évaluable ; + : Réponse en cours

a. Durée médiane du suivi : cémiplimab : 13,1 mois ; chimiothérapie : 13,1 mois

b. D'après les estimations de Kaplan-Meier

c. D'après un modèle à risques proportionnels stratifiés

d. D'après une valeur p bilatérale

e. D'après l'intervalle de confiance exact de Clopper-Pearson

Figure 1 : SG dans l'étude 1624 pour le CBNPC

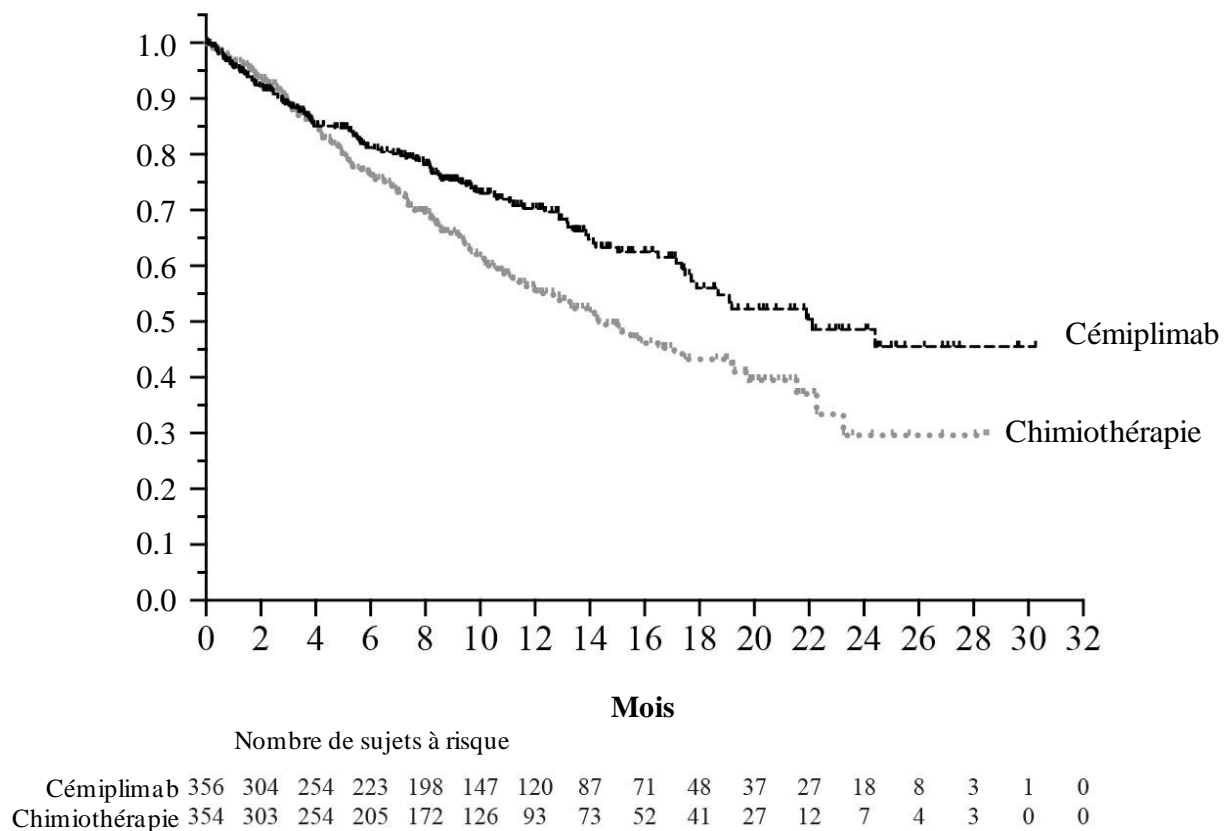
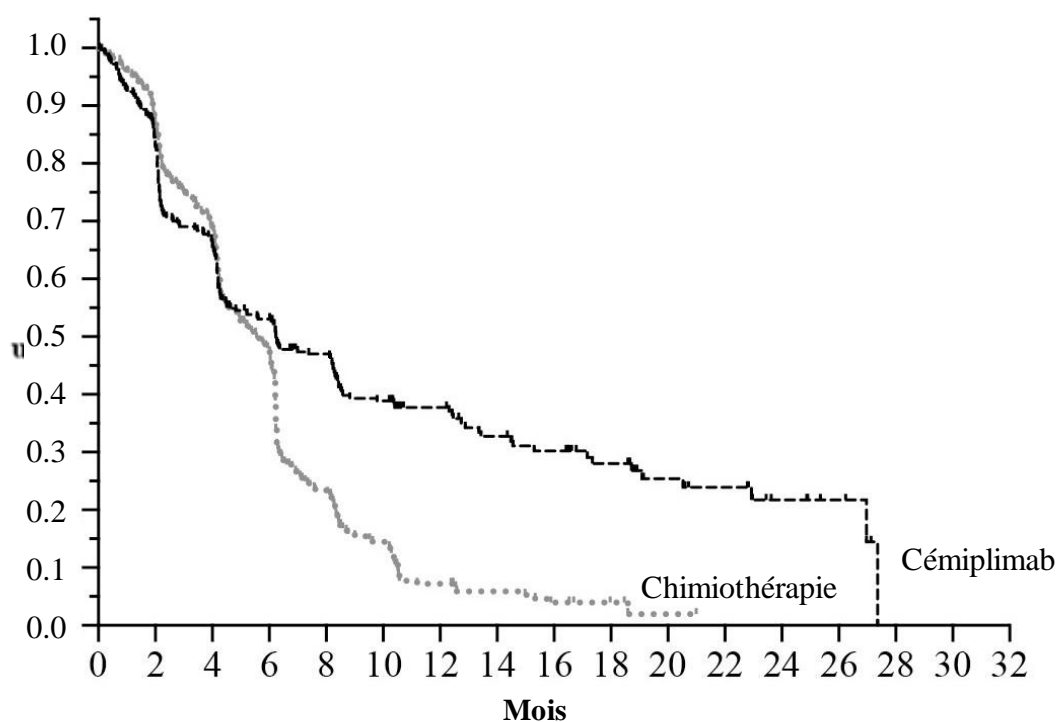


Figure 2 : SSP dans l'étude 1624 pour le CBNPC



Nombre de sujets à risque

Cémipilimab	356	278	202	149	115	77	61	42	34	26	17	13	7	4	0	0	0
Chimiothérapie	354	280	204	135	58	30	13	9	6	3	1	0	0	0	0	0	0

Traitement de première intention du CBNPC par le cémipilimab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine

L'efficacité et la sécurité du cémipilimab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine ont été évaluées dans l'étude 16113, un essai randomisé, multicentrique, en double aveugle et contrôlé par traitement actif mené auprès de 466 patients atteints d'un CBNPC localement avancé qui n'étaient pas candidats à une radiochimiothérapie ou d'un CBNPC métastatique, indépendamment du statut d'expression de PD-L1 tumoral, et n'ayant pas reçu auparavant de traitement systémique pour le CBNPC métastatique. Le dépistage d'aberrations tumorales génomiques autres que EGFR, ALK ou ROS1 n'était pas obligatoire pour l'inclusion dans l'étude 16113.

Les patients présentant des altérations tumorales du gène EGFR, ALK ou ROS1, des affections qui nécessitaient une immunosuppression systémique, une infection active par le virus de l'hépatite B (VHB), de l'hépatite C (VHC) ou de l'immunodéficience humaine (VIH), ou une maladie auto-immune récente nécessitant ou ayant nécessité un traitement systémique, étaient exclus de l'étude. Les patients présentant des antécédents de métastases cérébrales pouvaient être inclus s'ils avaient été correctement traités et qu'ils étaient revenus à la situation neurologique initiale au moins 2 semaines avant la randomisation. La confirmation radiologique de la stabilité ou de la réponse n'était pas nécessaire.

La randomisation était stratifiée par histologie (non épidermoïde ou épidermoïde) et expression du PD-L1 (<1 % versus 1 % à 49 % versus ≥ 50 %) selon le test VENTANA PD-L1 (SP263). Les patients ont été randomisés (2:1) pour recevoir 350 mg de cémipilimab par voie intraveineuse (IV) toutes les 3 semaines pendant 108 semaines maximum plus une chimiothérapie à base de sels de platine toutes les 3 semaines pendant 4 cycles ou un placebo par voie intraveineuse (IV) toutes les 3 semaines pendant 108 semaines plus une chimiothérapie à base de sels de platine toutes les 3 semaines pendant 4 cycles.

Le traitement par cémipimab ou placebo a continué jusqu'à la progression de la maladie définie selon les critères RECIST 1.1, une toxicité inacceptable ou au terme des 108 semaines. La chimiothérapie a été administrée pendant 4 cycles, puis suivie d'un traitement d'entretien par pémétrexed si cliniquement indiqué ou jusqu'à la progression de la maladie définie selon les critères RECIST 1.1 ou à une toxicité inacceptable. La chimiothérapie employée dans l'étude 16113 était constituée de carboplatine ou de cisplatine combinée au paclitaxel ou au pémétrexed, les régimes au pémétrexed étant soumis à un traitement d'entretien obligatoire. Une évaluation du statut tumoral était réalisée toutes les 9 semaines au cours de l'année 1 à partir de la semaine 9, puis toutes les 12 semaines au cours de l'année 2 à partir de la semaine 55. Le critère d'évaluation principal d'efficacité était la survie globale (SG). Les critères d'évaluation secondaires clés d'efficacité étaient la survie sans progression (SSP) et le taux de réponse objective (ORR), telles qu'évaluées par l'IRC en aveugle à l'aide des critères RECIST 1.1.

Parmi les 466 patients, 327 (70 %) présentaient des tumeurs exprimant PD-L1 (sur ≥ 1 % des cellules tumorales). Parmi ces patients, 217 étaient dans le groupe cémipimab et chimiothérapie et 110 dans le groupe placebo et chimiothérapie. Les caractéristiques à l'inclusion des 327 patients présentant des tumeurs exprimant PD-L1 dans ≥ 1 % des cellules tumorales étaient : âge médian de 62 ans (38 % de 65 ans ou plus), 83 % de sexe masculin, 87 % de patients blancs, un score de performance ECOG de 0 et 1 de 16 % et 83 % respectivement, et 6 % avec des antécédents de métastases cérébrales ; 51 % des patients étaient des fumeurs, 34 % étaient des anciens fumeurs et 15 % n'avaient jamais fumé (moins de 100 cigarettes au cours de la vie). Les caractéristiques de la maladie étaient localement avancées (14 %), métastatiques (86 %), histologiques épidermoïdes (45 %) et histologiques non épidermoïdes (55 %).

Lors de l'analyse principale dans la population globale avec une durée médiane de suivi de 16,4 mois, l'étude a montré une amélioration statistiquement significative de la SG chez les patients randomisés ayant reçu du cémipimab en association avec une chimiothérapie comparé au placebo en association avec une chimiothérapie.

Les résultats d'efficacité chez les patients dont les tumeurs ont exprimé un taux de PD-L1 ≥ 1 % sont présentés dans le Tableau 6, à la Figure 3 et à la Figure 4.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité de l'étude 16113 pour le cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (patients avec une expression du PD-L1 ≥ 1 %)^a

Critères d'évaluation ^a	cémipimab et chimiothérapie N=217	placebo et chimiothérapie N=110
Survie globale (SG)		
Décès n (%)	78 (35,9)	55 (50,0)
Médiane en mois (IC à 95 %) ^b	21,9 (17,3 ; NE)	12,6 (10,3 ; 16,4)
Hazard Ratio ou HR (IC à 95 %) ^c	0,55 (0,39 ; 0,78)	
Survie sans progression (SSP)		
Événements n (%)	134 (61,8)	86 (78,2)
Médiane en mois (IC à 95 %) ^b	8,5 (6,7 ; 10,7)	5,5 (4,3 ; 6,2)
HR (IC à 95 %) ^c	0,48 (0,36 ; 0,63)	
Taux de réponse objective (ORR) (%)		
ORR (IC à 95 %) ^d	47,9 (41,1 ; 54,8)	22,7 (15,3 ; 31,7)
Taux de réponse complète (RC)	2,8	0
Taux de réponse partielle (RP)	45,2	22,7
Durée de réponse		
Médiane en mois ^b (intervalle)	15,6 (1,7 ; 18,7+)	4,9 (1,9 ; 18,8+)

IC : Intervalle de confiance ; NE : Non évaluable ; + : Réponse en cours (Data cutoff : 14 juin 2021)

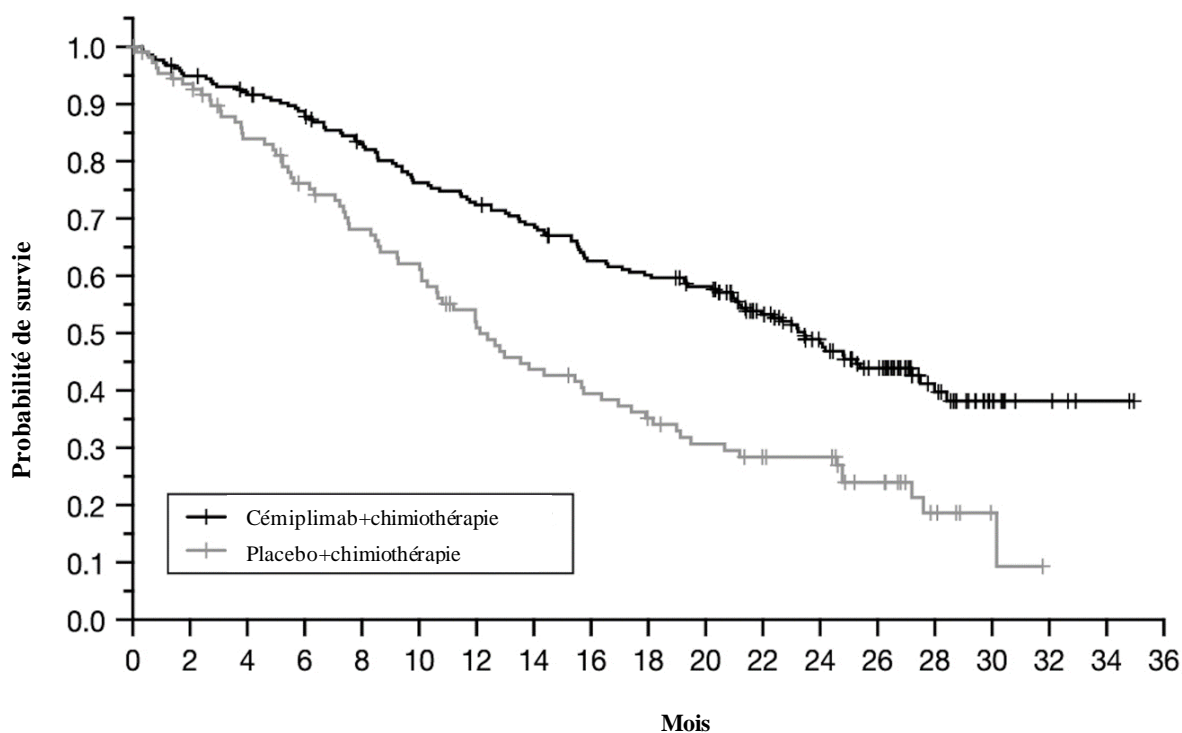
^a. Durée médiane du suivi : cémipimab plus chimiothérapie : 15,9 mois ; placebo plus chimiothérapie : 16,1 mois

^b. D'après les estimations de Kaplan-Meier

- c. D'après un modèle à risques proportionnels stratifiés
- d. D'après l'intervalle de confiance exact de Clopper-Pearson

Au moment de l'analyse finale pré-spécifiée, les patients dont les tumeurs exprimaient un taux de PD-L1 $\geq 1\%$, randomisés dans le groupe cemiplimab en association avec une chimiothérapie, avec une durée médiane de suivi de 27,9 mois, ont continué à présenter un bénéfice clinique significatif en terme de survie et de survie sans progression par rapport à la chimiothérapie seule.

Figure 3: SG dans l'étude 16113 pour le CBNPC (patients avec une expression de PD-L1 $\geq 1\%$) – (analyse finale)^a

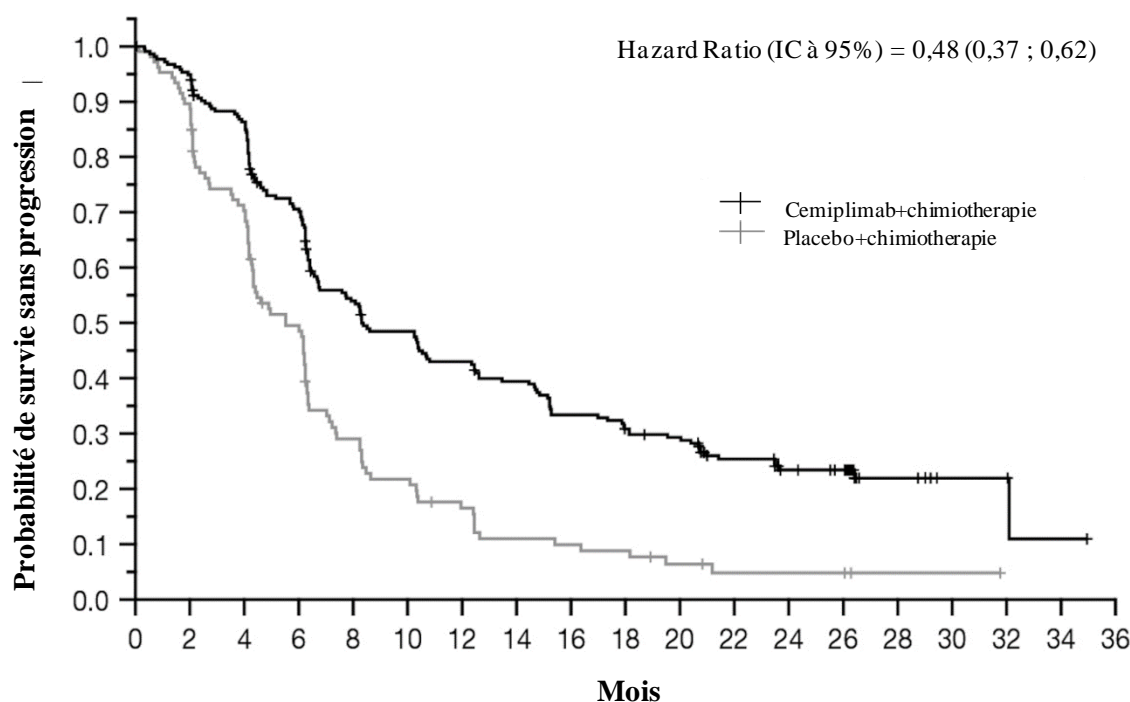


Nombre de sujets à risque

Cemiplimab + chimiothérapie	217	204	196	187	172	158	150	142	127	122	115	92	70	54	27	11	5	2	0
Placebo + chimiothérapie	110	100	87	77	68	62	49	42	37	32	27	23	22	14	6	2	0	0	0

^abasé sur l'analyse finale de la SG (data cutoff : 14 juin 2022)

Figure 4 : SSP dans l'étude 16113 dans le CBNPC (patients avec une expression de PD-L1 ≥ 1 %) – (analyse finale)



	Nombre de sujets à risque																		
Cemiplimab+chimiothérapie	217	203	182	146	109	97	86	78	66	60	56	41	32	29	10	3	3	1	0
Placebo+chimiothérapie	110	95	72	49	28	21	15	10	9	8	5	3	3	3	1	1	0	0	0

Basé sur l'analyse finale de la SSP (Data cutoff: 14 juin 2022)

Cancer du col de l'utérus

L'efficacité et la sécurité du cémipimab ont été évalués chez des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique dont les tumeurs ont progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine, avec ou sans bévacizumab dans l'étude 1676, une étude randomisée, en ouvert, multicentrique. Les patientes ont été inclus indépendamment du statut d'expression de la tumeur PD-L1. L'étude a exclu les patientes atteintes de maladie auto-immune ayant nécessité un traitement systémique par des immunosuppresseurs dans les 5 ans précédant le traitement par anti-PD-1/PD-L1.

Les facteurs de stratification pour l'analyse d'efficacité étaient la région géographique (Amérique du Nord, Asie, reste du monde) et l'histologie [histologie épidermoïde (SCC), histologies d'adénocarcinome / adénosquameuses (AC)]. La randomisation a été stratifiée selon l'administration ou non chez les patientes d'un traitement antérieur par bévacizumab et leur indice de performance ECOG. Les patientes ont été randomisées (1:1) pour recevoir le cémipimab 350 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines ou la chimiothérapie intraveineuse selon le choix de l'investigateur parmi le pémétréxed, le topotécan, l'irinotécan, la gemcitabine ou la vinorelbine, pendant 96 semaines maximum.

Le traitement s'est poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, une toxicité inacceptable ou la fin du traitement prévu. Des évaluations de la tumeur ont été effectuées toutes les 6 semaines pendant les 24 premières semaines et toutes les 12 semaines par la suite. Le critère d'évaluation d'efficacité

principal était la SG pour le SCC suivi de la population totale. Les critères d'évaluation secondaires ont inclus la SSP, l'ORR selon le critère RECIST 1.1 et la DR selon l'évaluation de l'investigateur.

L'âge médian était de 51 ans (22 à 87 ans) ; 63 % étaient blanches, 29 % asiatiques, 3,5 % noires ; 49 % ont reçu un traitement antérieur par bévacizumab, 47 % ont présenté un indice de performance ECOG de 0 et 53 % un indice de performance ECOG de 1 ; 78 % étaient atteintes d'un SCC et 22 % d'un AC, 94 % étaient atteintes d'une maladie métastatique ; 57 % avaient reçu 1 ligne antérieure de traitement dans le contexte récidivant ou métastatique et 43 % avaient reçu > 1 ligne antérieure de traitement dans le contexte récidivant ou métastatique. La durée médiane du suivi pour l'analyse principale dans la population totale était de 18,2 mois.

Le cémiplimab a montré une amélioration de la SG statistiquement significative pour le SCC et la population totale par rapport à la chimiothérapie.

Les résultats d'efficacité sont présentés au Tableau 7, Figure 5 et Figure 6.

Tableau 7 : Résultats d'efficacité pour l'étude 1676 pour le cancer du col de l'utérus

Critères d'évaluation d'efficacité	Histologie épidermoïde (SCC) (N = 477)		Population totale (N = 608)	
	cémiplimab 350 mg toutes les 3 semaines (n = 239)	chimiothérapie (n = 238)	cémiplimab 350 mg toutes les 3 semaines (n = 304)	chimiothérapie (n = 304)
Survie globale (SG)^a				
Décès, n (%)	143 (59,8 %)	161 (67,6 %)	184 (60,5 %)	211 (69,4 %)
Médiane en mois (IC à 95 %) ^b	11,1 (9,2, 13,4)	8,8 (7,6, 9,8)	12,0 (10,3, 13,5)	8,5 (7,5, 9,6)
Hazard ratio (IC à 95 %) ^c	0,73 (0,58, 0,91)		0,69 (0,56, 0,84)	
Valeur p ^d	0,00306		0,00011	
Survie sans progression (SSP)^a				
Évènements, n (%)	197 (82,4 %)	214 (89,9 %)	253 (83,2 %)	269 (88,5 %)
Médiane en mois (IC à 95 %) ^b	2,8 (2,6, 4,0)	2,9 (2,7, 3,9)	2,8 (2,6, 3,9)	2,9 (2,7, 3,4)
Hazard ratio (IC à 95 %) ^c	0,71 (0,58, 0,86)		0,75 (0,62, 0,89)	
Valeur p ^d	0,00026		0,00048	
Taux de réponse objective (%)^a				
ORR (IC à 95 %) ^e	17,6 (13,0, 23,0)	6,7 (3,9, 10,7)	16,4 (12,5, 21,1)	6,3 (3,8, 9,6)
Durée de la réponse (DR)^a	N = 42	N = 16	N = 50	N = 19
Médiane (mois) ^b (IC à 95 %)	16,4 (12,4, NE)	6,9 (4,2, 7,7)	16,4 (12,4, NE)	6,9 (5,1, 7,7)

a. Durée médiane du suivi : 18,2 mois. (date de clôture des données : 4 janvier 2021)

b. D'après les estimations de Kaplan-Meier.

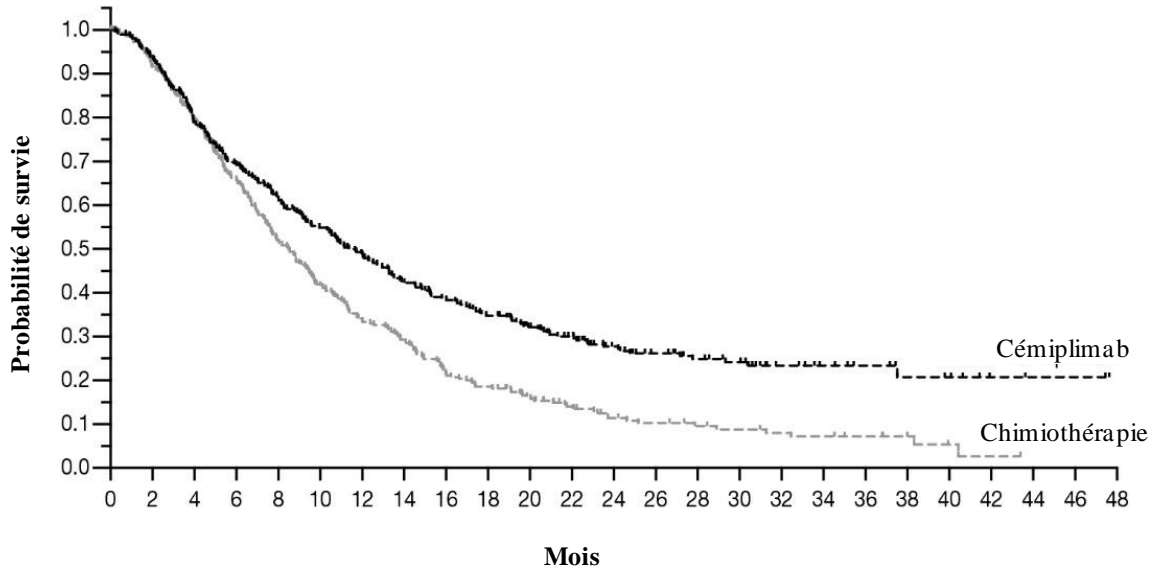
c. D'après un modèle à risques proportionnels stratifiés selon l'histologie et la région géographique.

d. Valeur p unilatérale basée sur le modèle à risques proportionnels stratifiés (cémiplimab vs. chimiothérapie).

e. D'après l'intervalle de confiance exact de Clopper-Pearson.

Dans une analyse actualisée de la SG (date de clôture des données : 4 janvier 2022), avec une durée médiane de suivi de 30,2 mois, le cémiplimab a montré un bénéfice continu en termes de survie par rapport à la chimiothérapie (Hazard Ratio (HR) : 0,66, IC à 95 % [0,55 ; 0,79]) (voir Figure 5).

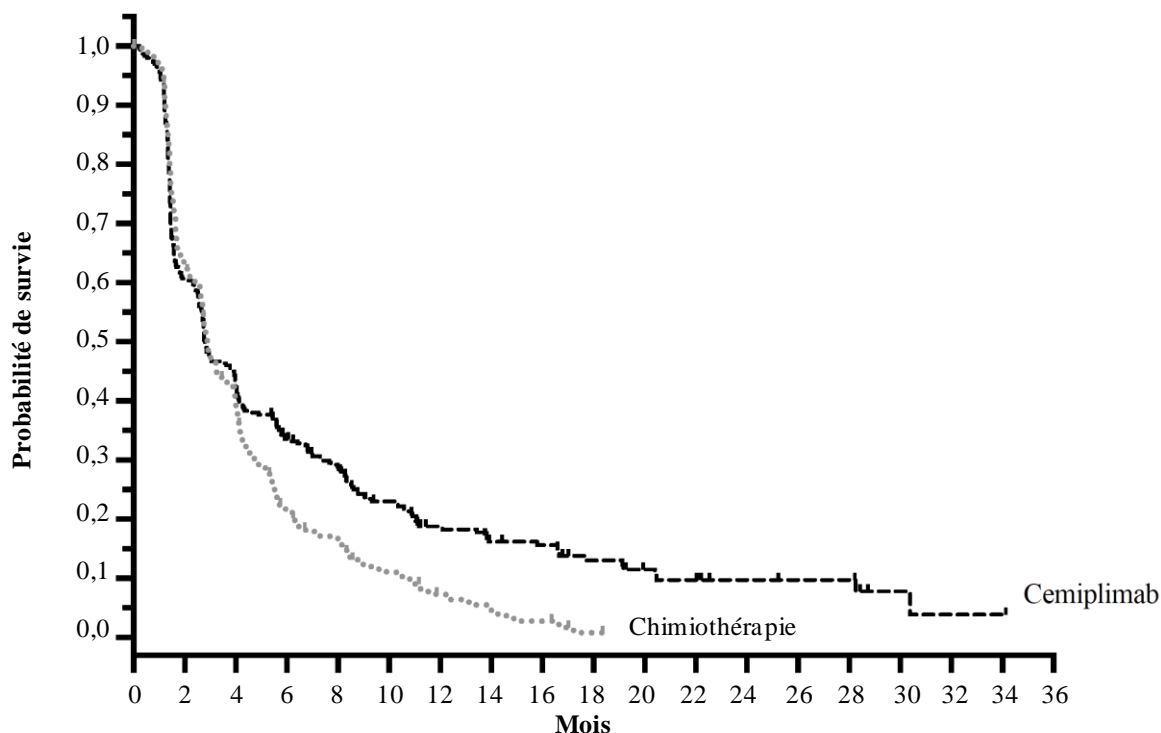
Figure 5 : SG dans l'étude 1676 pour le cancer du col de l'utérus – Population totale (Analyse mise à jour)^a



	Nombre de sujets à risque																								
Cémiplimab	304	281	236	206	181	158	140	121	108	97	81	69	55	45	37	33	22	18	11	8	7	3	2	2	0
Chimiothérapie	304	264	224	183	140	113	92	79	60	50	40	30	21	17	14	12	10	9	7	5	2	1	0	0	0

a. D'après les résultats d'une analyse actualisée de la SG réalisée 1 an après l'analyse principale

Figure 6 : SSP dans l'étude 1676 pour le cancer du col de l'utérus – Population totale (Analyse principale)



	Nombre de sujets à risque																		
Cémiplimab	304	181	129	95	79	55	38	29	27	17	13	11	7	6	6	2	1	1	0
Chimiothérapie	304	179	110	58	43	27	16	10	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Analyses en sous-groupes :

Dans une analyse en sous-groupes de la survie globale par histologie basée sur l'analyse exploratoire actualisée de la SG, le HR pour le groupe SCC était de 0,69 (IC à 95 % : 0,56 ; 0,85) et le HR pour le groupe AC était de 0,55 (IC à 95 % : 0,36 ; 0,81).

Une analyse en sous-groupes exploratoire a été menée sur la survie selon le statut d'expression de la cellule tumorale (CT) PD-L1 de la tumeur à l'aide d'un test d'essai clinique (test VENTANA PD-L1 SP263). Sur les 608 patientes incluses, 42 % des patientes ont fourni des échantillons qui ont été analysés pour PD-L1. Parmi ces échantillons, 64 % présentaient un taux d'expression de PD-L1 ≥ 1 % et 36 % PD-L1 < 1 %.

Lors de l'analyse exploratoire actualisée de la SG, avec une durée médiane de suivi de 30,2 mois, le HR pour le groupe PD-L1 ≥ 1 % était de 0,70 (IC à 95 % : 0,48 ; 1,01) et le HR pour le groupe PD-L1 < 1 % était de 0,85 (IC à 95 % : 0,53 ; 1,36).

Population âgée

Monothérapie

Parmi les 1 281 patients traités par le cémiplimab en monothérapie dans des études cliniques, 52,2 % (669/1 281) des patients étaient âgés de moins de 65 ans, 25,9 % (332/1 281) de 65 ans à moins de 75 ans et 21,9 % (280/1 281) de 75 ans ou plus.

Il n'a pas été observé de différence en termes d'efficacité entre les patients âgés et les patients plus jeunes. La fréquence des événements indésirables graves et des arrêts du traitement en raison d'événements indésirables avait tendance à être supérieure chez les patients âgés de 65 ans et plus par rapport aux patients âgés de moins de 65 ans traités par le cémiplimab en monothérapie.

Traitement en association

Parmi les 312 patients traités par le cémiplimab en association à une chimiothérapie, 59 % (184/312) des patients étaient âgés de moins de 65 ans, 35,3 % (110/312) avaient entre 65 et 75 ans et 5,8 % (18/312) 75 ans ou plus.

Il n'a pas été observé de différence en termes d'efficacité ou de sécurité entre les patients âgés et les patients plus jeunes traités par le cémiplimab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le cémiplimab dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de toutes les affections indiquées dans la catégorie des tumeurs malignes, sauf des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes (voir la rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Des données sur la concentration chez 1 063 patients atteints de diverses tumeurs solides ayant reçu du cémiplimab par voie intraveineuse ont été combinées dans une analyse PK de population.

À 350 mg Q3S, les concentrations moyennes de cémiplimab à l'état d'équilibre variaient entre une C_{min} de 59 mg/l et une concentration à la fin de la perfusion (C_{max}) de 171 mg/l. L'exposition à l'état d'équilibre est atteinte après environ 4 mois de traitement.

L'exposition au cémiplimab à l'état d'équilibre chez les patients atteints de tumeurs solides est similaire à 350 mg Q3S et à 3 mg/kg Q2S.

Absorption

Le cémiplimab est administré par voie intraveineuse et est par conséquent complètement biodisponible.

Distribution

Le cémiplimab est principalement distribué dans le système vasculaire avec un volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ee}) de 5,9 l. Le T_{max} médian est atteint à la fin de la perfusion de 30 minutes.

Biotransformation

Aucune étude spécifique du métabolisme n'a été menée car le cémiplimab est une protéine. Il est attendu que le cémiplimab se dégrade en petits peptides et acides aminés individuels.

Élimination

La clairance du cémiplimab est linéaire à des doses de 1 mg/kg à 10 mg/kg toutes les deux semaines. La clairance du cémiplimab après la première dose est d'environ 0,25 l/jour. La clairance totale semble diminuer d'environ 11 % au cours du temps résultant en une clairance à l'état d'équilibre (CL_{ee}) de

0,22 l/jour. La diminution de la CL n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. La demi-vie moyenne dans l'intervalle de dose à l'état d'équilibre est de 22 jours.

Linéarité/non-linéarité

En suivant des schémas posologiques de 1 mg/kg à 10 mg/kg toutes les deux semaines, la pharmacocinétique du cémiplimab était linéaire et dose-dépendante, suggérant une saturation de la voie systémique médiée par la cible.

Populations particulières

Une analyse pharmacocinétique de population suggère que les facteurs suivants n'ont aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition au cémiplimab : âge, sexe, poids, origine ethnique, type de cancer, taux d'albumine, insuffisance rénale et insuffisance hépatique légère à modérée.

Insuffisance rénale

L'effet d'une insuffisance rénale sur l'exposition au cémiplimab a été évalué par une analyse pharmacocinétique de population chez des patients présentant une insuffisance rénale légère (CLcr 60 à 89 ml/min ; n = 396), modérée (CLcr 30 à 59 ml/min ; n = 166) ou sévère (CLcr 15 à 29 ml/min ; n = 47). Il n'y a pas eu de différence cliniquement importante entre les patients atteints d'insuffisance rénale et les patients présentant une fonction rénale normale. Le cémiplimab n'a pas été étudié chez les patients présentant une CLcr < 21 ml/min (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

L'effet d'une insuffisance hépatique sur l'exposition au cémiplimab a été évalué par une analyse pharmacocinétique de population chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère (n = 22) (bilirubine totale [BT] supérieure à 1,0 à 1,5 fois la limite supérieure de la normale [LSN] et tout taux d'aspartate aminotransférase [ASAT]) et des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (n = 3) (bilirubine totale > 1,5 fois la LSN et jusqu'à 3,0 fois la LSN) et tout taux d'ASAT ; il n'y a pas eu de différence cliniquement importante observée par rapport à des patients présentant une fonction hépatique normale. Le cémiplimab n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Les données chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère sont insuffisantes pour des recommandations posologiques (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude évaluant le potentiel carcinogène ou génotoxique du cémiplimab n'a été réalisée. Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec le cémiplimab (voir rubrique 4.6). Comme indiqué dans la littérature, la voie de signalisation PD-1/PD-L1 joue un rôle dans le maintien de la grossesse en maintenant la tolérance immunologique et des études ont montré que le blocage des récepteurs PD-1 aboutissait à une interruption précoce de la grossesse. L'augmentation de l'avortement et / ou de la résorption fœtale spontanés chez les animaux à expression restreinte de PD-L1 (anticorps monoclonaux knock-out ou anti-PD-1/PD-L1) a été démontrée chez la souris et le singe. Ces espèces animales ont une interface mère-fœtus similaire à celle des humains.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-histidine
Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
Saccharose
L-proline
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans.

Après ouverture

Une fois ouvert, le médicament devra être dilué et perfusé immédiatement (voir la rubrique 6.6 pour les instructions de dilution du médicament avant administration).

Après préparation de la perfusion

Une fois préparée, administrez immédiatement la solution diluée. Si la solution diluée n'est pas administrée immédiatement, elle peut être temporairement conservée :

- à une température ambiante ne dépassant pas 25 °C pendant 8 heures maximum à compter de l'heure de la préparation de la perfusion jusqu'à la fin de la perfusion.
- ou
- au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C pendant 24 heures maximum à compter de l'heure de préparation de la perfusion jusqu'à la fin de la perfusion. Ne pas congeler. Laissez la solution diluée revenir à température ambiante avant administration.

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacon non ouvert

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture ou dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

LIBTAYO est fourni dans un flacon en verre transparent de type 1 de 10 ml scellé par un bouchon en chlorobutyle gris avec revêtement FluroTec et muni d'une bague d'étanchéité avec capsule à soulever.

Chaque boîte contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation et administration

- Inspectez visuellement le médicament pour vérifier l'absence de particules ou de coloration anormale avant l'administration. LIBTAYO est une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle pouvant contenir des traces de particules translucides à blanches.
- Éliminez le flacon si vous remarquez que la solution est trouble, présente une coloration anormale ou contient des particules externes autres que quelques particules translucides à blanches.
- Ne secouez pas le flacon.
- Prélevez 7 ml (350 mg) du ou des flacons de LIBTAYO et transférez dans une poche de perfusion intraveineuse contenant 9 mg/ml de chlorure de sodium (0,9 %) injectable ou 50 mg/ml de glucose (5 %) injectable. Retournez délicatement afin de mélanger la solution diluée. Ne secouez pas la solution. La concentration finale de la solution diluée doit être comprise entre 1 mg/ml et 20 mg/ml.
- LIBTAYO est administré par perfusion intraveineuse sur 30 minutes via une tubulure contenant un filtre stérile, apyrogène, à faible fixation protéique, en ligne ou additionnel (taille de pores de 0,2 micron à 5 microns).
- N'administrez pas simultanément d'autres médicaments par la même ligne de perfusion.

LIBTAYO est réservé à un usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1376/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 28 juin 2019
Date de dernier renouvellement : 1^{er} juillet 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Etats-Unis

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlande

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlande

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant la mise sur le marché de LIBTAYO dans chaque Etat Membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit valider le contenu et le format du programme éducationnel, notamment les supports de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme avec les Autorités Nationales Compétentes.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer dans chaque Etat membre où LIBTAYO est commercialisé que tous les professionnels de santé et les patients/aidants qui sont susceptibles de prescrire et d'utiliser LIBTAYO ont accès et ont reçu l'ensemble du matériel éducationnel comprenant :

- **un guide pour le patient**
- **une carte d'alerte patient**

- **Le guide pour le patient** doit inclure les éléments clés suivants :
 - Description des principaux signes et symptômes des effets indésirables à médiation immunitaire (pneumopathie inflammatoire, colite, hépatite, troubles endocriniens, effets indésirables cutanés à médiation immunitaire, néphrite et autres effets indésirables à médiation immunitaire) et les réactions liées à la perfusion, et l'importance de notifier immédiatement à leurs médecins traitants toute survenue de symptômes.
 - L'importance de ne pas soigner soi-même les symptômes sans avoir au préalable consulté un professionnel de santé.
 - L'importance de toujours garder sur soi la Carte d'Alerte Patient et de la montrer lors de toute visite médicale aux professionnels de santé autres que le prescripteur (p.ex. les professionnels de santé d'urgence).
 - Un rappel que tout effet indésirable connu et suspecté peut aussi être notifié aux autorités locales.
- **La Carte d'Alerte Patient** doit inclure les éléments clés suivants :
 - Un message d'alerte pour les professionnels de santé traitant le patient, incluant dans les situations d'urgence, que le patient est traité par LIBTAYO.
 - Description des principaux signes et symptômes des effets indésirables à médiation immunitaire (pneumopathie inflammatoire, colite, hépatite, troubles endocriniens, effets indésirables cutanés à médiation immunitaire, néphrite et autres effets indésirables à médiation immunitaire) et les réactions liées à la perfusion, et l'importance de notifier immédiatement à leurs médecins traitants toute survenue de symptômes.
 - Les coordonnées du médecin ayant prescrit LIBTAYO.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

LIBTAYO 350 mg, solution à diluer pour perfusion
cémiplimab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un ml contient 50 mg de cémiplimab.
Chaque flacon contient 350 mg de cémiplimab dans 7 ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-proline, polysorbate 80, saccharose et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

solution à diluer pour perfusion
350 mg/7 ml

1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Utilisation par voie intraveineuse.
A usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine pour une protection contre la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Regeneron Ireland DAC
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27, Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1376/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

LIBTAYO 350 mg, solution stérile à diluer
cémiplimab
I.V.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

350 mg/7 ml

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

LIBTAYO 350 mg, solution à diluer pour perfusion cémipimab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Il est important que vous ayez sur vous la carte d'alerte du patient pendant le traitement.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que LIBTAYO et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir LIBTAYO ?
3. Comment prendre LIBTAYO ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver LIBTAYO ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que LIBTAYO et dans quels cas est-il utilisé ?

LIBTAYO est un médicament anticancéreux contenant comme substance active le cémipimab, un anticorps monoclonal.

LIBTAYO est utilisé chez l'adulte pour traiter :

- un type de cancer de la peau appelé cancer épidermoïde cutané (CEC) au stade avancé,
- un type de cancer de la peau appelé carcinome basocellulaire (CBC) au stade avancé pour lequel vous avez reçu un traitement par un inhibiteur de la voie Hedgehog qui n'a pas été efficace ou n'a pas été bien toléré,
- un type de cancer du poumon appelé cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) au stade avancé.
- un type de cancer appelé cancer du col de l'utérus qui s'est aggravé pendant ou après une chimiothérapie.

LIBTAYO peut être administré en association avec une chimiothérapie pour un CBNPC. Il est important que vous lisiez également les notices de la chimiothérapie que vous recevez. Si vous avez des questions concernant ces médicaments, adressez-vous à votre médecin.

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

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir LIBTAYO ?

Vous ne devez pas recevoir LIBTAYO :

- si vous êtes allergique au cémiplimab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.
Si vous pensez être allergique, ou si vous avez un doute, adressez-vous à votre médecin avant de recevoir LIBTAYO.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère avant de recevoir LIBTAYO si :

- vous êtes atteint(e) d'une maladie auto-immune (une maladie où le corps attaque ses propres cellules),
- vous avez reçu une greffe d'organe, vous avez reçu ou il est prévu que vous receviez une greffe de moelle osseuse en provenance d'une autre personne (greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques),
- vous avez des problèmes de poumons ou respiratoires,
- vous avez des problèmes de foie,
- vous avez des problèmes de reins,
- vous avez un diabète,
- vous avez d'autres problèmes médicaux.

Si vous êtes concerné(e) par l'une des conditions ci-dessus, ou si vous n'êtes pas sûr(e), adressez-vous à votre médecin ou à votre infirmier/ère avant de prendre LIBTAYO.

Soyez vigilant(e) en cas d'effets secondaires

LIBTAYO peut provoquer des effets secondaires graves que vous devez signaler immédiatement à votre médecin. Ces effets peuvent survenir à n'importe quel moment lors de votre traitement ou bien après l'arrêt de votre traitement. Vous pouvez présenter plus d'un effet secondaire à la fois. Ces effets secondaires graves comprennent :

- problèmes cutanés,
- problèmes pulmonaires (pneumopathie),
- problèmes intestinaux (colite),
- problèmes du foie (hépatite),
- problèmes de glandes sécrétrices d'hormones (en particulier la thyroïde, l'hypophyse, les surrénales et le pancréas),
- diabète de type 1, incluant une acidocétose diabétique (production d'acide dans le sang liée au diabète),
- problèmes au niveau des reins (néphrite et insuffisance rénale),
- problèmes du système nerveux central (comme une méningite),
- réactions liées à la perfusion,
- problèmes musculaires (inflammation des muscles appelée myosite),
- inflammation du muscle cardiaque (myocardite),
- une maladie dans laquelle votre système immunitaire fabrique un trop grand nombre de cellules normales combattant habituellement les infections, appelées histiocytes et lymphocytes, ce qui peut causer divers symptômes (lymphohistiocytose hémophagocytaire) (voir « Quels sont les effets indésirables éventuels ? » pour consulter la liste des signes et symptômes)
- problèmes présents dans d'autres parties du corps (voir « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).

Surveillez ces effets indésirables pendant que vous recevez LIBTAYO. Consultez la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? ». Si vous présentez l'un de ces effets, prévenez immédiatement votre médecin.

Votre médecin peut vous prescrire d'autres médicaments afin de prévenir l'apparition de complications et de réduire vos symptômes. Votre médecin peut également retarder votre prochaine dose de LIBTAYO ou arrêter votre traitement.

Enfants et adolescents

LIBTAYO ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et LIBTAYO

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, informez votre médecin si vous prenez ou avez déjà pris l'un des médicaments suivants :

- un médicament anticancéreux appelé idélalisib,
- des médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire (par exemple les corticoïdes comme la prednisone). Ces médicaments peuvent interférer avec l'effet de LIBTAYO. Cependant, une fois que vous serez traité(e) par LIBTAYO, votre médecin pourra vous administrer des corticoïdes afin de réduire les effets indésirables que vous pourriez présenter sous LIBTAYO.

Grossesse

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

- LIBTAYO peut être dangereux pour votre enfant à naître.
- Si vous débutez une grossesse pendant votre traitement par LIBTAYO, signalez-le immédiatement à votre médecin.
- Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pour éviter d'être enceinte :
 - pendant votre traitement par LIBTAYO et
 - pendant au moins 4 mois après la dernière dose.
- Discutez avec votre médecin des méthodes de contraception que vous devez utiliser pendant cette période.

Allaitement

- Si vous allaitez ou planifiez d'allaiter, parlez-en à votre médecin avant de prendre ce médicament.
- N'allaites pas pendant votre traitement par LIBTAYO et pendant au moins 4 mois après la dernière dose.
- On ne dispose pas d'information sur le passage de LIBTAYO dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

LIBTAYO n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si vous vous sentez fatigué(e), ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines tant que vous ne vous sentez pas mieux.

3. Comment prendre LIBTAYO ?

- LIBTAYO vous sera administré à l'hôpital ou à la clinique sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.
- LIBTAYO est administré en goutte-à-goutte par voie veineuse (perfusion intraveineuse).
- La perfusion durera environ 30 minutes.
- LIBTAYO est généralement administré toutes les 3 semaines.

Quelle quantité recevrez-vous ?

La dose recommandée de LIBTAYO est de 350 mg.

Votre médecin décidera quelle quantité de LIBTAYO vous recevrez et combien de traitements il vous faudra.

Votre médecin analysera votre sang pour surveiller la présence de certains effets indésirables pendant votre traitement.

Si vous manquez un rendez-vous

Appelez dès que possible votre médecin pour fixer un autre rendez-vous. Il est très important que vous n'oubliez pas de prendre une dose de ce médicament.

Si vous arrêtez de recevoir LIBTAYO

N'arrêtez pas le traitement par LIBTAYO à moins d'en avoir discuté avec votre médecin. En effet, interrompre votre traitement pourrait interrompre l'effet du médicament.

Carte d'Alerte Patient

Les informations contenues dans cette notice sont disponibles dans la Carte d'Alerte Patient qui vous a été remise par votre médecin. Il est important que vous conserviez cette Carte d'Alerte Patient et que vous la montriez à vos proches ou à vos soignants.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Votre médecin en discutera avec vous et vous expliquera les risques et les bénéfices de votre traitement.

LIBTAYO agit sur votre système immunitaire et peut provoquer une inflammation dans certaines parties de votre corps (voir les affections énumérées dans la rubrique 2 « Soyez vigilant(e) en cas d'effets secondaires »). L'inflammation peut provoquer de graves lésions dans votre corps et doit être traitée, ou vous pourriez devoir arrêter le traitement par LIBTAYO. Certaines affections inflammatoires peuvent également entraîner la mort.

Consultez immédiatement un médecin si vous présentez l'un de ces signes ou symptômes suivants, ou s'ils s'aggravent :

- **Problèmes cutanés** tels qu'une éruption cutanée ou des démangeaisons, cloques ou ulcères dans la bouche ou dans d'autres muqueuses.
- **Problèmes pulmonaires (inflammation des poumons)** tels que l'apparition ou l'aggravation d'une toux, essoufflement ou douleurs thoraciques.
- **Problèmes digestifs (colite)** tels qu'une diarrhée fréquente contenant souvent du sang ou des glaires, des selles plus fréquentes que d'habitude, des selles noirâtres ou goudroneuses, et des douleurs ou une sensibilité sévère à l'estomac (au ventre).
- **Problèmes du foie (hépatite)** tels qu'un jaunissement de votre peau ou du blanc de vos yeux, nausée ou vomissement sévère, douleur sur le côté droit du ventre, envie de dormir, urines foncées (de la couleur du thé), saignements ou bleus apparaissant plus facilement que d'habitude et un manque d'appétit.
- **Problèmes au niveau des glandes hormonales** tels que maux de tête persistants ou inhabituels, battements rapides du cœur, augmentation de la transpiration, sensation d'avoir plus froid ou plus chaud que d'habitude, grande fatigue, vertiges ou malaises, prise de poids ou perte de poids, sensation de faim ou de soif plus importante que d'habitude, chute des cheveux, constipation, voix plus grave, tension artérielle très basse, besoins d'uriner plus fréquents que d'habitude, nausée ou vomissement, douleur au ventre, changements de l'humeur ou du comportement (tels que baisse de la libido, irritabilité ou étourderie).
- **Symptômes du diabète de type 1 ou d'acidocétose diabétique** tels qu'une sensation de faim ou de soif plus importante que d'habitude, un besoin plus fréquent d'uriner, une perte de poids, une sensation de fatigue ou une sensation de malaise, une douleur à l'estomac, une respiration rapide et profonde, une confusion, une somnolence inhabituelle, une haleine avec une odeur sucrée, un goût sucré ou métallique dans votre bouche, ou une odeur différente de votre urine ou de votre transpiration.

- **Problèmes rénaux (néphrite et insuffisance rénale)** tels que besoins d'uriner moins fréquents que d'habitude, présence de sang dans les urines, chevilles gonflées et manque d'appétit.
- **Réactions à la perfusion (parfois sévères ou mettant la vie en danger)** telles que frissons, tremblements ou fièvre, démangeaisons ou éruptions cutanées, rougeurs passagères ou visage gonflé, essoufflement ou sifflements, vertiges ou sensation de malaise et douleur du dos ou du cou, nausées, vomissements ou douleur abdominale.
- **Problèmes dans d'autres parties de l'organisme** tels que :
 - **Problèmes du système nerveux** tels que maux de tête ou nuque raide, fièvre, sensation de fatigue ou de faiblesse, frissons, vomissements, confusion, problèmes de mémoire ou envie de dormir, crises (convulsions), voir ou entendre des choses qui ne sont pas là (hallucinations), faiblesse musculaire sévère, picotements, engourdissement, faiblesse ou douleur de type brûlure dans les bras ou les jambes, paralysie des extrémités.
 - **Problèmes des muscles et des articulations** tels que douleur ou gonflement articulaire, douleur, faiblesse, ou raideur musculaire.
 - **Problèmes des yeux** tels que : modifications de la vue, douleur ou rougeur des yeux, sensibilité à la lumière.
 - **Problèmes du cœur et de la circulation** tels que changements des battements du cœur, battements du cœur rapides, sensation de battements lents ou forts, douleur thoracique, essoufflement.
 - **Autres** : sécheresse sur plusieurs parties du corps de la bouche aux yeux, au nez, à la gorge, et aux couches superficielles de la peau, et bleus sur la peau ou saignement, augmentation du volume du foie et/ou de la rate, gonflement des ganglions lymphatiques.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez les patients traités par le cémiplimab seul au cours des études cliniques :

Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10) :

- sensation de fatigue
- douleur musculaire ou douleur osseuse
- éruption cutanée
- diarrhée (selles trop liquides)
- diminution du nombre de globules rouges
- nausée
- diminution de la sensation de faim
- démangeaisons
- constipation
- toux
- douleur à l'estomac (douleur abdominale)
- infection des voies aériennes supérieures.

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- vomissement
- essoufflement
- fièvre
- infection des voies urinaires
- céphalée

- gonflement (œdème)
- problèmes de thyroïde (hyperthyroïdie et hypothyroïdie)
- pression artérielle élevée
- augmentation des enzymes hépatiques dans le sang
- plaques de peau épaisses, écailleuses ou croûteuses (kératose actinique)
- toux, inflammation des poumons
- réactions liées à la perfusion
- inflammation du foie
- inflammation des intestins (diarrhée, évacuation des selles plus fréquente que d'habitude, selles noires ou goudronneuses, douleur ou sensibilité sévère à l'estomac [abdomen])
- inflammation de la bouche
- examen de la fonction rénale anormal
- inflammation des nerfs provoquant picotements, engourdissement, faiblesse ou douleur à type de brûlures des bras ou des jambes
- inflammation des reins

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- douleur articulaire, gonflement, polyarthrite et épanchement articulaire
- ecchymoses/bleus sur la peau ou saignements
- inflammation de la thyroïde
- inflammation du muscle du cœur, qui peut se présenter sous la forme d'un essoufflement, de battements du cœur irréguliers, d'une sensation de fatigue ou de douleurs thoraciques
- diminution de la sécrétion des hormones produites par les glandes surrénales
- faiblesse musculaire
- inflammation de l'hypophyse située à la base du cerveau
- inflammation de l'enveloppe du cœur
- sécheresse dans de nombreuses parties de l'organisme, de la bouche aux yeux, du nez, de la gorge et des couches supérieures de la peau
- inflammation des muscles qui peut se manifester par une douleur ou une faiblesse musculaire (myosite) et pourrait être associée à une éruption cutanée (dermatomyosite)
- inflammation de la paroi de l'estomac
- douleur ou raideur musculaire (pseudopolyarthrite rhizomélique).

Rares (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- inflammation des membranes du cerveau et de la moelle épinière, qui peut être provoquée par une infection
- diabète de type 1 pouvant inclure une sensation de faim ou de soif plus intense que d'habitude, le besoin d'uriner plus souvent, une perte de poids et une sensation de fatigue ou une acidocétose diabétique
- douleur, irritation, démangeaisons ou rougeurs oculaires ; sensibilité et inconfort à la lumière
- inflammation temporaire des nerfs provoquant une douleur, une faiblesse et une paralysie au niveau des extrémités
- une affection qui entraîne une faiblesse et une fatigue rapides des muscles, douleur musculaire.

Autres effets indésirables rapportés (fréquence indéterminée)

- rejet de greffe d'organe
- inflammation de la vessie. Les signes et symptômes peuvent inclure une miction fréquente et/ou douloureuse, une envie pressante d'uriner, du sang dans les urines, des douleurs ou une pression dans la partie inférieure de l'abdomen.

- lymphohistiocytose hémophagocytaire. Une maladie dans laquelle votre système immunitaire fabrique un trop grand nombre de cellules normales combattant habituellement les infections, appelées histiocytes et lymphocytes. Les symptômes peuvent inclure une augmentation du volume du foie et/ou de la rate, des éruptions cutanées, un gonflement des ganglions lymphatiques, des problèmes respiratoires, une tendance aux ecchymoses, des problèmes des reins et du cœur.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez les patients traités par le cémipimab associé à une chimiothérapie au cours des études cliniques :

Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10) :

- diminution du nombre de globules rouges
- chute des cheveux
- douleur musculaire ou douleur osseuse
- nausée
- sensation de fatigue
- inflammation des nerfs provoquant picotements, engourdissement, faiblesse ou douleur à type de brûlures des bras ou des jambes
- taux élevé de sucre dans le sang
- diminution de la sensation de faim
- augmentation des enzymes du foie dans le sang
- diminution du nombre de globules blancs (neutrophiles)
- constipation
- diminution du nombre de plaquettes
- essoufflement
- éruption cutanée
- vomissement
- perte de poids
- problèmes de sommeil
- diarrhée (selles trop liquides)
- faible taux d'une protéine appelée « albumine » dans le sang

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- examen de la fonction rénale anormal
- problèmes de thyroïde (hyperthyroïdie ou hypothyroïdie)
- toux, inflammation des poumons
- démangeaisons
- inflammation des reins
- inflammation des intestins (diarrhée, évacuation des selles plus fréquente que d'habitude, selles noires ou goudroneuses, sensibilité ou douleur sévère à l'estomac (abdomen))
- douleur articulaire, gonflement, polyarthrite et épanchement articulaire

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- inflammation de la thyroïde
- réactions liées à la perfusion
- diabète de type 1 pouvant inclure une sensation de faim ou de soif plus intense que d'habitude, le besoin d'uriner plus souvent, une perte de poids et une sensation de fatigue ou une acidocétose diabétique

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le [système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver LIBTAYO ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À Conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

À compter de l'heure de préparation, en le diluant dans une poche intraveineuse, LIBTAYO peut être conservé avant utilisation pendant 8 heures maximum à des températures maximales de 25 °C, et pendant 24 heures maximum au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). S'ils sont réfrigérés, laisser les flacons et/ou les poches intraveineuses reprendre la température ambiante de la pièce avant de les utiliser.

Ne conservez aucune portion non utilisée de la solution pour perfusion en vue d'une réutilisation. Toute portion non utilisée de la solution pour perfusion ne doit pas être réutilisée, et doit être jetée conformément aux exigences locales.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient LIBTAYO

La substance active est le cémiplimab :

- Un ml de solution à diluer contient 50 mg de cémiplimab.
- Chaque flacon contient 350 mg de cémiplimab dans 7 ml de solution à diluer.

Les autres composants sont : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-proline, saccharose, polysorbate 80, et eau pour préparations injectables.

Comment se présente LIBTAYO et contenu de l'emballage extérieur

LIBTAYO, solution à diluer pour perfusion (solution stérile) se présente sous la forme d'une solution stérile limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle pouvant contenir des traces de particules blanches à translucides.

Chaque boîte contient 7 ml de solution à diluer dans un flacon en verre de type I.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
One Warrington Place,
Dublin 2, D02 HH27
Irlande

Fabricant

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

sanofi-aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France
Tél. : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536 389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Instructions d'utilisation

Préparation

- Inspecter visuellement le médicament pour vérifier l'absence de particules ou une coloration anormale avant l'administration. LIBTAYO est une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle pouvant contenir des traces de particules blanches à translucides.
- Jetez le flacon si vous remarquez que la solution est trouble, présente une coloration anormale ou contient des particules externes autres que des traces de particules blanches à translucides.
- Ne secouez pas le flacon.
- Prélevez 7 ml (350mg) du flacon de LIBTAYO et transférez-les dans une poche de perfusion intraveineuse contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/ml (5 %). Retournez délicatement afin de mélanger la solution diluée. Ne secouez pas la solution. La concentration finale de la solution diluée doit être comprise entre 1 mg/ml et 20 mg/ml.
- LIBTAYO est réservé à un usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Conservation de la solution diluée

LIBTAYO ne contient pas de conservateur.

Une fois préparée, administrez immédiatement la solution diluée. Si la solution diluée n'est pas administrée immédiatement, elle peut être temporairement conservée :

- à une température ambiante ne dépassant pas 25 °C pendant 8 heures maximum à compter de l'heure de la préparation de la perfusion jusqu'à la fin de la perfusion.
Ou
- au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C pendant 24 heures maximum à compter de l'heure de préparation de la perfusion jusqu'à la fin de la perfusion. Laissez la solution diluée reprendre la température ambiante avant administration.

Ne pas congeler.

Administration

- LIBTAYO est destiné à un usage intraveineux. Il est administré par perfusion intraveineuse sur 30 minutes via une tubulure contenant un filtre stérile, apyrogène, de faible fixation protéique, en ligne ou additionnel (taille de pores de 0,2 micron à 5 microns).

Ne pas administrer simultanément d'autres médicaments dans la même ligne de perfusion.

ANNEXE IV
CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES
TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHE

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant cémiplimab, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Sur la base de la possibilité d'un effet de classe, d'un cas de la littérature (avec une causalité évaluée comme étant probable) et de trois cas évocateurs, le PRAC a conclu que les informations sur le produit devaient être modifiées en conséquence pour inclure le risque de lymphohistiocytose hémophagocytaire.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au cémiplimab, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du médicament contenant le cémiplimab demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de l'autorisation de mise sur le marché soient modifiés.