

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 une solution de 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

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

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.

Posologie

Dose recommandée

La dose recommandée est de 350 mg de cémiplimab, 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 d'origine immunologique sont décrites dans le tableau 1.

Tableau 1 : Adaptations recommandées du traitement

Effet indésirable ^a	Sévérité ^b	Adaptations de doses	Intervention supplémentaire
Effets indésirables d'origine immunologique			
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
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 ≤ 5 × LSN ou bilirubine totale > 1,5 et ≤ 3 × 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 × LSN ou bilirubine totale > 3 x 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

Effet indésirable ^a	Sévérité ^b	Adaptations de doses	Intervention supplémentaire
		Reprendre le traitement par LIBTAYO lorsque l'hyperthyroïdie 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 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 d'origine immunologique ou autres effets indésirables d'origine immunologique chez les patients ayant été traités par idéfalasib	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 d'origine immunologique 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

Effet indésirable ^a	Sévérité ^b	Adaptations de doses	Intervention supplémentaire
		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 d'origine immunologique (y compris, mais sans s'y limiter, 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, le purpura thrombopénique immunologique, la vascularite, l'arthralgie, l'arthrite, la faiblesse musculaire, la myalgie, la pseudopolyarthrite rhizomélique, le syndrome de Sjögren, la kératite, la stomatite, la thyroïdite).	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
		Reprendre le traitement par LIBTAYO si l'un des autres effets indésirables d'origine immunologique 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 – Effet indésirable d'origine immunologique de grade 3 récurrent – Effets indésirables d'origine immunologique 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 éducationnels 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 d'origine immunologique 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 cémipimab est similaire dans tous les groupes d'âge (voir rubriques 5.1 et 5.2).

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. LIBTAYO n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère. Les données chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou 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 d'origine immunologique

Des effets indésirables d'origine immunologique graves et fatals ont été observés avec le cémipimab (voir rubrique 4.2 et 4.8). Ces effets d'origine immunologique peuvent impliquer n'importe quel système d'organes. La plupart des réactions d'origine immunologique surviennent pendant le

traitement par le cémipimab. Cependant, des effets indésirables d'origine immunologique peuvent aussi apparaître après l'arrêt du cémipimab.

Chez les patients traités par le cémipimab ou par d'autres inhibiteurs du PD-1/PD-L1, des effets indésirables d'origine immunologique 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 d'origine immunologique. Les effets indésirables d'origine immunologique 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 d'origine immunologique, une évaluation appropriée doit être conduite afin de confirmer un effet indésirable d'origine immunologique 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 d'origine immunologique

Des pneumopathies inflammatoires d'origine immunologique, 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 d'origine immunologique 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 d'origine immunologique

Une diarrhée ou une colite d'origine immunologique, 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 d'origine immunologique

Une hépatite d'origine immunologique, 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 d'origine immunologique

Des troubles endocriniens d'origine immunologique, 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)

Des troubles thyroïdiens d'origine immunologique ont été observés chez des patients recevant du cémipimab. 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 d'origine immunologique 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 d'origine immunologique, pouvant inclure des cas d'acido-cétose 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 hypoglycémifiants oraux ou insuline doit être instauré et leur traitement par le cémiplimab doit être adapté (voir rubrique 4.2).

Effets indésirables cutanés d'origine immunologique

Des effets indésirables cutanés d'origine immunologique, 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 d'origine immunologique

Une néphrite d'origine immunologique, définie comme nécessitant l'utilisation de corticoïdes en l'absence d'une étiologie alternative, a été observée 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 d'origine immunologique

D'autres effets indésirables d'origine immunologique, 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, et de myosite (voir rubrique 4.8 pour les autres effets indésirables d'origine immunologique).

Evaluer les effets indésirables d'origine immunologique suspectés afin d'exclure les autres causes. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme d'effets indésirables d'origine

immunologique. Le traitement par le cémipimab 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 cémipimab 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 cémipimab 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.

Réactions liées à la perfusion

Le cémipimab 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 cémipimab doit être adapté et une corticothérapie doit être administrée. Le traitement par le cémipimab 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 cémipimab 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 ou étant immunodéprimés n'ont pas été inclus dans l'étude principale. Pour la liste complète des patients exclus des essais 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 d'origine immunologique (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 cémiplimab. On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation du cémiplimab 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 cémiplimab étant une IgG4, il existe un risque potentiel de transmission de la mère au fœtus en développement. L'utilisation du cémiplimab n'est pas recommandé 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 cémiplimab 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 cémiplimab, elle devra être informée de ne pas allaiter pendant son traitement par le cémiplimab et au moins 4 mois après la dernière dose de cémiplimab.

Fertilité

Il n'existe pas de donnée clinique sur les effets possibles de l'utilisation du cémiplimab 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 cémiplimab 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 cémiplimab (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des effets indésirables d'origine immunologique peuvent apparaître avec le cémiplimab. 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 cémiplimab (voir la rubrique « Description de certains effets indésirables » ci-dessous).

La sécurité du cémiplimab a été évaluée chez 591 patients présentant des tumeurs solides avancées, dont 219 patients atteints d'un carcinome épidermoïde cutané (CEC) avancé et qui ont reçu le cémiplimab en monothérapie dans le cadre de 2 études cliniques (R2810-ONC-1423 et R2810-ONC-1540). Sur ces 219 patients, 131 présentaient un CECm (ganglionnaire ou à distance) et 88 présentaient un CECla. Des effets indésirables d'origine immunologique sont apparus chez 20,3 % de patients traités par le cémiplimab lors des essais cliniques, y compris de grade 5 (0,7 %), de grade 4 (1,2 %) et de grade 3 (6,3 %). Ces effets indésirables d'origine immunologique ont entraîné un arrêt définitif du cémiplimab chez 4,4 % des patients. Les effets indésirables d'origine immunologique les plus fréquents étaient l'hypothyroïdie (7,1 %), la pneumopathie inflammatoire (3,7 %), les effets indésirables cutanés (2,0 %), l'hyperthyroïdie (1,9 %) et l'hépatite (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 effets indésirables étaient graves chez 8,6 % des patients et ont entraîné un arrêt définitif du cémiplimab chez 5,8 % 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 cémiplimab (voir rubrique 4.4).

Tableau des effets indésirables Les effets indésirables sont répertoriés dans le tableau 2, groupés par classe de systèmes d'organes et par ordre de fréquence. Les fréquences sont définies ainsi : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 : Tableau des effets indésirables chez les patients traités par le cémplimab			
Système Organes Classes	Grades 1–5 (catégorie de fréquence)	Grades 1–5 (%)	Grades 3-5 (%)
Affections du système immunitaire			
Réaction liée à la perfusion	Fréquent	4,1	0
Syndrome de Sjögren	Peu fréquent	0,5	0
Purpura thrombopénique immunologique	Peu fréquent	0,2	0
Vascularite	Peu fréquent	0,2	0
Rejet de greffe d'organe solide ^a	Fréquence indéterminée	--	--
Affections endocriniennes			
Hypothyroïdie	Fréquent	9,6	0
Hyperthyroïdie	Fréquent	2,7	0
Diabète de type 1 ^b	Peu fréquent	0,7	0,7
Insuffisance surrénalienne	Peu fréquent	0,5	0,5
Hypophysite	Peu fréquent	0,5	0,5
Thyroïdite	Peu fréquent	0,2	0
Affections du système nerveux			
Encéphalomyélite paranéoplasique	Peu fréquent	0,2	0,2
Polyradiculonévrite chronique inflammatoire démyélinisante	Peu fréquent	0,5	0
Encéphalite	Peu fréquent	0,5	0,5
Méningite ^c	Peu fréquent	0,5	0,5
Syndrome de Guillain-Barré	Peu fréquent	0,2	0,2
Inflammation du système nerveux central	Peu fréquent	0,2	0
Neuropathie périphérique ^d	Peu fréquent	0,5	0
Myasthénie grave	Peu fréquent	0,2	0
Affections oculaires			
Kératite	Peu fréquent	0,5	0
Affections cardiaques			
Myocardite ^e	Peu fréquent	0,5	0,5
Pericardite ^f	Peu fréquent	0,5	0,5
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Pneumopathie inflammatoire	Fréquent	5,9	2,3
Dyspnée ^g	Fréquent	2,6	0,3
Affections gastro-intestinales			
Diarrhée ^h	Très fréquent	13,2	0,5
Stomatite	Fréquent	2,4	0

Tableau 2 : Tableau des effets indésirables chez les patients traités par le cémipimab			
Système Organes Classes	Grades 1–5 (catégorie de fréquence)	Grades 1–5 (%)	Grades 3-5 (%)
Affections hépatobiliaires			
Hépatite ⁱ	Fréquent	1,4	1,4
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Éruption cutanée ^j	Très fréquent	23,3	1,4
Prurit ^k	Très fréquent	12,3	0
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Arthralgie	Fréquent	5,0	0
Douleur musculo-squelettique ^l	Fréquent	4,1	0,5
Arthrite ^m	Fréquent	1,4	0,5
Faiblesse musculaire	Peu fréquent	0,9	0
Pseudopolyarthrite rhizomélique	Peu fréquent	0,5	0
Myosite ^g	Rare	< 0,1	< 0,1
Affections du rein et des voies urinaires			
Néphrite	Peu fréquent	0,5	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fatigue ⁿ	Très fréquent	21,5	0,9
Investigations			
Augmentation de l'alanine aminotransférase	Fréquent	5,5	0,5
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Fréquent	5,0	0,9
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	Fréquent	2,7	0
Augmentation de la créatinine sanguine	Fréquent	1,8	0

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

- a. Evènement rapporté après la mise sur le marché
- b. Diabète de type 1 est un terme composite qui inclut le diabète, l'acidocétose diabétique et le diabète de type 1.
- c. Méningite est un terme composite qui inclut la méningite et la méningite aseptique.
- d. Neuropathie périphérique est un terme composite qui inclut la neuropathie périphérique et la névrite.
- e. Myocardite est un terme composite qui inclut la myocardite auto-immune et la myocardite.
- f. Péricardite est un terme composite qui inclut la péricardite auto-immune et la péricardite.
- g. La fréquence est basée sur 2184 patients inclus dans les études cliniques en cours sur de multiples types de cancers
- h. Diarrhée est un terme composite qui inclut la diarrhée et la colite.
- i. Hépatite est un terme composite qui inclut l'hépatite et l'hépatite auto-immune.
- j. Éruption cutanée est un terme composite qui inclut l'éruption maculopapuleuse, l'éruption cutanée, la dermatite, l'éruption généralisée, la dermatite bulleuse, l'éruption d'origine médicamenteuse, l'érythème, la pemphigoïde, le psoriasis, l'éruption érythémateuse, l'éruption maculeuse et l'éruption prurigineuse.
- k. Prurit est un terme composite qui inclut le prurit et le prurit allergique.
- l. Douleur musculo-squelettique est un terme composite qui inclut la dorsalgie, la douleur musculosquelettique, la myalgie, la cervicalgie et les extrémités douloureuses.
- m. Arthrite est un terme composite qui inclut l'arthrite et la polyarthrite.
- n. Fatigue est un terme composite qui inclut la fatigue et l'asthénie.

Description de certains effets indésirables

Les effets indésirables décrits ci-dessous s'appuient sur la sécurité d'emploi du cémiplimab chez 591 patients dans le cadre d'études cliniques non contrôlées.

Effets indésirables d'origine immunologique (voir rubriques 4.2 et 4.4)

Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique

Des pneumopathies inflammatoires d'origine immunologique sont survenues chez 22 (3,7 %) des 591 patients recevant du cémiplimab, dont 2 cas (0,3 %) de grade 5, dont 2 cas (0,3 %) de grade 4 et 6 cas (1,0 %) de grade 3. La pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique a entraîné un arrêt définitif du cémiplimab chez 11 (1,9 %) des 591 patients. Parmi les 22 patients présentant une pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique, le délai médian d'apparition était de 3,8 mois (de 7 jours à 18 mois) et sa durée médiane était de 21,5 jours (de 5 jours à 6,5 mois). Dix-huit patients (3,0 %) ont reçu une corticothérapie à forte dose pendant une durée médiane de 8,5 jours (de 1 jour à 5,9 mois). La pneumopathie inflammatoire était résolue chez 14 (63,6 %) des 22 patients à la date de fin de collecte des données.

Colite d'origine immunologique

Une diarrhée ou une colite d'origine immunologique sont survenues chez 7 (1,2 %) des 591 patients recevant du cémiplimab, dont 2 (0,3 %) présentant une diarrhée ou une colite d'origine immunologique de grade 3. La diarrhée ou la colite d'origine immunologique a entraîné un arrêt définitif du cémiplimab chez 1 (0,2 %) des 591 patients. Chez les 7 patients présentant une diarrhée ou une colite d'origine immunologique, le délai médian d'apparition était de 3,8 mois (de 15 jours à 6,0 mois) et la durée médiane de la diarrhée ou de la colite d'origine immunologique était de 30 jours (de 4 jours à 8,6 mois). Quatre patients (0,7 %) présentant une diarrhée ou une colite d'origine immunologique ont reçu une corticothérapie à forte dose pendant une durée médiane de 29 jours (de 19 jours à 2,0 mois). La diarrhée ou la colite d'origine immunologique était résolue chez 4 (57,1 %) des 7 patients à la date de fin de collecte des données.

Hépatite d'origine immunologique

Une hépatite d'origine immunologique est survenue chez 11 (1,9 %) des 591 patients recevant du cémiplimab, dont 1 (0,2 %) patient de grade 5, 1 (0,2 %) patient de grade 4 et 9 (1,5 %) patients de grade 3. L'hépatite d'origine immunologique a entraîné un arrêt définitif du cémiplimab chez 5 (0,8 %) des 591 patients. Chez les 11 patients présentant une hépatite d'origine immunologique, le délai médian d'apparition était de 1,0 mois (de 7 jours à 4,2 mois) et la durée médiane de l'hépatite d'origine immunologique était de 15 jours (de 8 jours à 2,7 mois). Dix patients (1,7 %) présentant une hépatite d'origine immunologique ont reçu une corticothérapie à forte dose pendant une durée médiane de 10,5 jours (de 2 jours à 1,9 mois). L'hépatite était résolue chez 8 (72,7 %) des 11 patients à la date de fin de collecte des données.

Troubles endocriniens d'origine immunologique

Une hypothyroïdie est survenue chez 42 (7,1 %) des 591 patients recevant du cémiplimab, dont 1 (0,2 %) patient avec une hypothyroïdie de grade 3. Aucun patient n'a arrêté le cémiplimab en raison d'une hypothyroïdie. Chez les 42 patients présentant une hypothyroïdie, le délai médian d'apparition était de 4,2 mois (de 15 jours à 18,9 mois).

Une hyperthyroïdie est survenue chez 11 (1,9 %) des 591 patients recevant du cémiplimab, dont 1 (0,2 %) patient avec une hyperthyroïdie de grade 3. Aucun patient n'a arrêté le cémiplimab en raison d'une hyperthyroïdie. Chez les 11 patients présentant une hyperthyroïdie, le délai médian d'apparition était de 1,9 mois (de 28 jours à 14,8 mois).

Une insuffisance surrénalienne est survenue chez 3 (0,5 %) des 591 patients recevant du cémiplimab, dont 1 (0,2 %) patient avec une insuffisance surrénalienne de grade 3. Aucun patient n'a arrêté le cémiplimab en raison de l'insuffisance surrénalienne. Chez les 3 patients présentant une insuffisance surrénalienne, le délai médian d'apparition était de 11,5 mois (de 10,4 mois à 12,3 mois). Un des 3 patients a été traité par des corticoïdes systémiques.

Une hypophysite d'origine immunologique est survenue chez 1 (0,2 %) des 591 patients recevant du cémiplimab. Elle était de grade 3.

Un diabète de type 1 sans autre étiologie identifiée est apparu chez 4 (0,7 %) des 591 patients, dont 3 (0,5 %) de grade 4 et 1 (0,2 %) de grade. Le diabète de type 1 a entraîné l'arrêt définitif du cémiplimab chez 1 (0,2%) des 591 patients. Chez les 4 patients présentant un diabète de type 1, le délai médian d'apparition était de 2,3 mois (de 28 jours à 6,2 mois).

Effets indésirables cutanés d'origine immunologique

Des effets indésirables cutanés d'origine immunologique sont apparus chez 12 (2,0 %) des 591 patients recevant du cémiplimab, dont 6 (1,0 %) de grade 3. Les effets indésirables cutanés d'origine immunologique ont entraîné un arrêt définitif du cémiplimab chez 2 (0,3%) des 591 patients. Chez les 12 patients présentant des effets indésirables cutanés d'origine immunologique, le délai médian d'apparition était de 1,5 mois (de 2 jours à 10,9 mois) et la durée médiane était de 4,4 mois (de 14 jours à 9,6 mois). Neuf patients (1,5 %) présentant des effets indésirables cutanés d'origine immunologique ont reçu une corticothérapie à forte dose pendant une durée médiane de 16 jours (de 7 jours à 2,6 mois). Ces effets étaient résolus chez 6 (50 %) des 12 patients à la date de fin de collecte des données.

Néphrite d'origine immunologique

Une néphrite d'origine immunologique est survenue chez 3 (0,5 %) des 591 patients recevant du cémiplimab, dont 2 (0,3 %) de grade 3. La néphrite d'origine immunologique a entraîné l'arrêt définitif du cémiplimab chez 1 (0,2 %) des 591 patients. Chez les 3 patients présentant une néphrite d'origine immunologique, le délai médian d'apparition était de 1,8 mois (de 29 jours à 4,1 mois) et sa durée médiane était de 18 jours (de 9 jours à 29 jours). Deux patients (0,3 %) présentant une néphrite d'origine immunologique ont reçu des corticostéroïdes à forte dose pendant une durée médiane de 1,5 mois (de 16 jours à 2,6 mois). La néphrite était résolue chez tous les patients à la date de fin de collecte des données.

Autres effets indésirables d'origine immunologique

Les effets indésirables d'origine immunologique cliniquement significatifs suivants sont apparus avec une fréquence inférieure à 1 % chez les 591 patients (sauf indication contraire) traités par le cémiplimab. Ces effets étaient de grade 3 ou de grade inférieur sauf indication contraire :

Affections du système nerveux : Méningite^a (de grade 4), encéphalomyélite paranéoplasique (de grade 5), syndrome de Guillain-Barré, inflammation du système nerveux central, polyradiculonévrite chronique inflammatoire démyélinisante, encéphalite^b, myasthénie grave, neuropathie périphérique^c.

Affections cardiaques : Myocardite^d, péricardite^e

Affections du système immunitaire : Purpura thrombopénique immunologique

Affections vasculaires : Vascularite

Affections musculo-squelettiques et systémiques : Arthralgie (1,4%), arthrite^f, faiblesse musculaire, Myalgie, pseudopolyarthrite rhizomélitique, syndrome de Sjögren

Affections oculaires : Kératites

Affections gastro-intestinales : Stomatites

Affections endocriniennes : Thyroïdite

- ^a Inclut la méningite et la méningite aseptique.
- ^b Inclut l'encéphalite et l'encéphalite non infectieuse
- ^c Inclut la névrite et la neuropathie périphérique
- ^d Inclut la myocardite auto-immune et la myocardite
- ^e Inclut la péricardite auto-immune et la péricardite
- ^f Inclut l'arthrite et la polyarthrite.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion sont apparues chez 54 (9,1 %) des 591 patients traités par le cémipimab dont 1 (0,2 %) de grade 3. Les réactions liées à la perfusion ont entraîné l'arrêt du cémipimab chez 2 (0,3 %) patients. Les symptômes de réaction liée à la perfusion les plus fréquents étaient la nausée, la fièvre, les vomissements, les douleurs abdominales, les frissons et les bouffées congestives. Ces réactions liées à la perfusion se sont résolues chez tous les patients.

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque potentiel d'immunogénicité avec le cémipimab. Approximativement 1,1 % des patients ont développé des anticorps dirigés contre le cémipimab pendant le traitement, dont approximativement 0,2 % présentait une réponse humorale persistante. Aucun anticorps neutralisant n'a été observé. Aucune altération du profil PK 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, anticorps monoclonaux. Code ATC : L01XC33.

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

L'efficacité et la sécurité du cémipimab chez des patients atteints d'un CECm (ganglionnaire ou à distance) ou d'un CECla 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 avec un suivi médian combiné de 9,4 mois au total. La durée

médiane de suivi était de 16,5 mois pour le groupe CEC métastatique à 3 mg / kg toutes les deux semaines, de 9,3 mois pour le groupe CEC localement avancé à 3 mg / kg toutes les deux semaines (Q2S) et de 8,1 mois pour le groupe CEC métastatique à 350 mg toutes les 3 semaines (Q3S).

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 cémiplimab jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou achèvement du traitement prévu (3 mg/kg Q2S pendant 96 semaines ou 350 mg Q3S pendant 54 semaines). 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 de l'étude 1540 était le taux de réponse objective (ORR) confirmé, tel qu'évalué par une revue centralisée indépendante (*independent clinical 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).

Les résultats présentés sont issus de 193 patients ayant participé à l'étude 1540. Parmi ces 193 patients, 115 étaient atteints d'un CEC métastatique et 78 d'un CEC localement avancé. L'âge médian était de 72 ans (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 dixième pour cent (33,7 %) des patients avaient reçu au moins un traitement systémique anticancéreux antérieur, 90,2 % 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 distantes et 22,6 % des métastases ganglionnaires.

Les résultats d'efficacité pour l'étude 1540 sont présentés dans le tableau 3.

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

	CEC métastatique cémipimab: 3 mg/kg toutes les 2 semaines (Groupe 1) (N=59) ICR	CEC localement avancé cémipimab: 3 mg/kg toutes les 2 semaines (Groupe 2) (N=78) ICR	CEC métastatique cémipimab: 350 mg toutes les 3 semaines (Groupe 3) (N=56) ICR
Taux de réponse objective (ORR) confirmé^a			
ORR	49,2%	43,6%	41,1%
95% CI pour ORR	(35,9; 62,5)	(32,4; 55,3)	(28,1; 55,0)
Réponse complète (RC) ^b	16,9%	12,8%	5,4%
Réponse partielle (RP)	32,2%	30,8%	35,7%
Maladie stable (SD)	15,3%	35,9%	14,3%
Progression (PD)	16,9%	11,5%	25,0%
Durée de réponse (DR)			
Médiane ^c (mois)	NR	NR	NR
Extrêmes (mois)	2,8 – 21,6+	1,9 – 24,2+	2,1 – 11,1+
Patients avec une DR ≥ 6 mois, %	93,1%	67,6%	65,2%
Délai de réponse			
Médian (mois)	1,9	1,9	2,1
Extrêmes (min:max)	(1,7; 9,1)	(1,8; 8,8)	(2,0; 8,3)
Survie sans progression (SSP)^{a, c}			
6 mois (IC 95%)	65,8% (51,8; 76,7)	71,5% (58,9; 80,9)	59,3% (45,0; 71,0)
12 mois (IC 95%)	52,9% (39,0; 65,0)	58,1% (43,7; 70,0)	47,4% (29,6; 63,3)
Survie globale^{a, c}			
12 mois (IC 95%)	81,3% (68,7; 89,2)	93,2% (84,4; 97,1)	76,1% (56,9; 87,6)

La date de clôture des données était le 20 septembre 2018 pour le groupe de patients 1 et 3, et le 10 octobre 2018 pour le groupe de patients 2.

IC : intervalle de confiance ; ICR: revue centralisée indépendante (*Independent Central Review*); NR : Non atteint ; +: Indique la dernière évaluation en cours; Q2S : toutes les 2 semaines ; Q3S : toutes les 3 semaines

^a. Dans les groupes 1, 2 et 3, la durée médiane de suivi était respectivement de 16,5, 9,3 et 8,1 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. La relation entre le statut PD-L1 et l'efficacité a été analysée post-hoc chez les patients avec des échantillons de tissus disponibles. Dans l'ensemble, dans les études 1423 et 1540, les résultats de l'expression du PD-L1 en immunohistochimie étaient disponibles pour 75 patients CEC avancés. Parmi 22 patients CEC avancés avec PD-L1 <1%, l'ORR par ICR était de 40,9% (9/22). Parmi les 53 patients CSCC avancés avec PD-L1 ≥ 1%, l'ORR était de 54,7% (29/53). Parmi les 21 patients atteints d'un CEC métastatique, l'ORR était de 60% (3/5) chez les patients avec PD-L1 <1% et 56,3% (9/16) chez les patients avec PD-L1 ≥1%. Parmi les 54 patients atteints de CEC localement avancé, l'ORR était de 35,3% (6/17) chez les patients avec PD-L1 <1% et 54,1% (20/37) chez les patients avec PD-L1 ≥1%.

Population âgée

Parmi les 219 patients atteints d'un CEC métastatique ou d'un CEC localement avancé traités par le cémipimab, 25,1 % des patients (55/219) étaient âgés de moins de 65 ans, 34,2 % des patients (75/219) de 65 ans à 75 ans et 40,6 % des patients (89/219) de 75 ans ou plus. Il n'a pas été observé de différence en termes de profil de tolérance et d'efficacité entre les sujets âgés et les patients plus jeunes.

Chez les 193 patients de l'analyse d'efficacité, l'ORR par ICR (IC à 95 %) était de 40,8 % (27,0 % , 55,8 %) chez les patients âgés de moins de 65 ans, de 48,5(36,0 %, 61,1 %) chez les patients de 65 à 75 ans et de 43,6,3 % (32,4 %, 55,3 %) chez les patients de 75 ans ou plus.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le cémipimab 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).

Autorisation de mise sur le marché « conditionnelle »

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence Européenne des Médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Des données sur la concentration ont été recueillies chez 548 patients atteints de diverses tumeurs solides, notamment 178 patients atteints d'un CEC, ayant reçu du cémipimab. En suivant des schémas posologiques de 1 mg/kg à 10 mg/kg Q2S et de 350 mg Q3S, la cinétique du cémipimab était linéaire et dose-dépendante, suggérant une saturation de la voie médiée par la cible tout au long de l'intervalle posologique. Chez les patients atteints d'un CEC, l'exposition au cémipimab à l'état d'équilibre à une dose de 350 mg Q3S (N=53) et une dose de 3 mg/kg Q2S (N=135) est similaire. À 350 mg Q3S, les concentrations moyennes de cémipimab à l'état d'équilibre variaient entre une C_{min} de 63 mg/l et une concentration maximale (C_{max}) de 151 mg/l. L'exposition à l'état d'équilibre est atteinte après environ 4 mois de traitement.

Absorption

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

Distribution

Le cémipimab est principalement distribué dans le système vasculaire avec un volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ee}) de 5,2 litres.

Biotransformation

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

Élimination

La clairance du cémipimab est linéaire à des doses de 1 mg/kg à 10 mg/kg toutes les deux semaines. La clairance du cémipimab après la première dose est d'environ 0,33 l/jour. La clairance totale semble diminuer d'environ 35 % au cours du temps résultant en une clairance à l'état d'équilibre (CL_{ee}) de 0,21 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 19,4 jours.

Linéarité/non-linéarité

En suivant des schémas posologiques de 1 mg/kg à 10 mg/kg toutes les deux semaines, la cinétique du cémipimab était linéaire et dose-dépendante, suggérant une saturation de la voie 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 cémipimab : âge, sexe, poids, origine ethnique, type de cancer, taux d'albumine, insuffisance hépatique et insuffisance rénale légères.

Insuffisance rénale

L'effet d'une insuffisance rénale sur l'exposition au cémipimab a été évalué par une analyse pharmacocinétique de population chez des patients présentant une insuffisance rénale légère (CL_{cr} 60 à 89 ml/min ; n = 197), modérée (CL_{cr} 30 à 59 ml/min ; n = 90) ou sévère (CL_{cr} 15 à 29 ml/min ; n = 4). 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 cémipimab n'a pas été étudié chez les patients présentant une CL_{cr} < 25 ml/min (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

L'effet d'une insuffisance hépatique sur l'exposition au cémipimab a été évalué par une analyse pharmacocinétique de population. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (n = 5) (bilirubine totale [BT] supérieure à 1,0 à 1,5 fois la limite supérieure à la normale [LSN] et tout taux d'aspartate aminotransférase [ASAT]), il n'y a pas eu de différence cliniquement importante observée par rapport à des patients présentant une fonction hépatique normale. Le cémipimab n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère. Les données chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou 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 cémipimab n'a été réalisée. Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec le cémipimab (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 spontanés chez les animaux à expression restreinte de PD-L1 (anticorps monoclonaux knock-out ou anti-PD1 / PD-L1) a été démontrée chez la souris et le singe. Ces espèces animales ont une interface mère-fœtale 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
30 mois

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)
Europa House
Harcourt Centre
Harcourt Street
Dublin 2
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 : 20 mai 2020

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**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION POUR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

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

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.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

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 bénéfique/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 d'origine immunologique (pneumopathie inflammatoire, colite, hépatite, troubles endocriniens, effets indésirables cutanés d'origine immunologique, néphrite et autres effets indésirables d'origine immunologique) 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 d'origine immunologique (pneumopathie inflammatoire, colite, hépatite, troubles endocriniens, effets indésirables cutanés d'origine immunologique, néphrite et autres effets indésirables d'origine immunologique) 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.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION POUR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14a(4) du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date d'échéance
<p>Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du cémplimab pour le traitement des patients atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre une analyse intermédiaire de l'étude, simple bras, dans la même population [étude 1540, groupe 6]. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit investiguer les biomarqueurs afin de confirmer que l'expression PD-L1 n'est pas prédictive de l'efficacité.</p> <p>L'étude devra être conduite selon le protocole accepté.</p>	31 mars 2023
<p>Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du cémplimab pour le traitement des patients atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra soumettre le rapport final de l'étude 1540, étude pivot de phase 2, pour les groupes 1-3.</p>	31 octobre 2022

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
Europa House, Harcourt Centre
Harcourt Street, Dublin 2, 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 d'utiliser 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.

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 cémipimab 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 poumon 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 par l'une des conditions ci-dessus, ou si vous n'êtes pas sûr, adressez-vous à votre médecin ou à votre infirmière 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,
- problèmes au niveau des reins (néphrite et insuffisance rénale),
- problèmes du système nerveux central (comme une méningite),
- réactions liées à la perfusion,
- problèmes présents dans d'autres parties du corps (voir « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »),
- problèmes musculaires (inflammation des muscles appelée myosite)

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'allaitiez 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 goudronneuses, 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** tels qu'une sensation de faim ou de soif plus importante que d'habitude, un besoin plus fréquent d'uriner, une perte de poids et une sensation de fatigue.
- **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, vomissement ou douleur abdominale.
- **Problèmes dans d'autres parties de l'organisme** tels que :
 - **Problèmes du système nerveux central** tels que maux de tête ou nuque raide, fièvre, sensation de fatigue ou de faiblesse, frissons, vomissement, 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.

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

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

- éruption cutanée, démangeaisons
- sensation de fatigue
- diarrhée (selles trop liquides).

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

- problèmes de thyroïde
- toux, inflammation des poumons
- augmentation dans le sang des enzymes du foie
- douleurs articulaires, gonflement, polyarthrite et épanchement articulaire
- examen de la fonction rénale anormal
-
- réactions à la perfusion
- douleur musculaire ou osseuse
- essoufflement
- inflammation de la bouche
- inflammation du foie.

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

- douleur, faiblesse ou raideur musculaire
- 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
- 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
- inflammation de l'enveloppe du cœur
- inflammation des reins
- inflammation de l'hypophyse (glande située à la base du cerveau) ; diminution des sécrétions hormonales produites par les glandes surrénales ; inflammation de la thyroïde
- inflammation des membranes du cerveau et de la moelle épinière généralement provoquée par une infection
- 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
- douleur oculaire, irritation, démangeaisons ou rougeurs; sensibilité et inconfort à la lumière
- inflammation des nerfs provoquant des picotements, un engourdissement, une faiblesse ou une douleur brûlante des bras ou des jambes
- 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.
- ecchymoses sur la peau ou saignements.

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000) :

- inflammation des muscles qui peut se manifester par une douleur ou une faiblesse musculaire (myosite)

Autres effets indésirables rapportés (fréquence indéterminée)

- rejet de greffe d'organe

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.

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)
Europa House
Harcourt Centre
Harcourt Street
Dublin 2

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

SANOFI BULGARIA EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

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

Lietuva

UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“
Tel: +370 5 2755224

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.p.A
Tel: +39 02 39394275

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
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

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800.536 389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

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

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Royaume-Uni

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

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

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

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.