

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

IMJUDO 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 20 mg de trémélimumab.

Un flacon de 1,25 ml de solution à diluer contient 25 mg de trémélimumab.

Un flacon de 15 ml de solution à diluer contient 300 mg de trémélimumab.

Le trémélimumab est un anticorps monoclonal humain anti-cytotoxique-T-Lymphocyte-Antigen 4 (CTLA-4) de type immunoglobuline G2 (IgG2a) produit dans des cellules de myélome murin par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile).

Solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune, exempte ou pratiquement exempte de toute particule visible. La solution a un pH d'approximativement 5,5 et une osmolalité d'environ 285 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

IMJUDO, en association avec le durvalumab, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable.

IMJUDO, en association avec le durvalumab et une chimiothérapie à base de platine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de l'ALK.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin ayant l'expérience du traitement des cancers.

Posologie

La dose recommandée d'IMJUDO est présentée dans le Tableau 1. IMJUDO est administré sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée de 1 heure.

Lorsque IMJUDO est administré en association avec d'autres agents thérapeutiques, il convient de se reporter au résumé des caractéristiques du produit (RCP) des agents thérapeutiques pour plus d'informations.

Tableau 1 : Dose recommandée d'IMJUDO

Indication	Dose recommandée d'IMJUDO	Durée du traitement
CHC avancé ou non résécable	300 mg ^a d'IMJUDO en une seule dose administrée en association avec 1 500 mg ^a de durvalumab au jour 1 du cycle 1, suivi du durvalumab en monothérapie toutes les 4 semaines	Jusqu'à progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable
CBNPC métastatique	<u>Au cours d'une chimiothérapie à base de platine :</u> 75 mg ^b en association avec 1 500 mg de durvalumab et une chimiothérapie à base de platine toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles (12 semaines) <u>Après la chimiothérapie à base de platine :</u> 1 500 mg de durvalumab toutes les 4 semaines et selon l'histologie, le traitement d'entretien par pémétrexed ^c toutes les 4 semaines Une cinquième dose de 75 mg de IMJUDO ^{d,e} doit être administrée à la semaine 16 en même temps que la dose 6 de durvalumab	Jusqu'à un maximum de 5 doses. Les patients peuvent recevoir moins de cinq doses de IMJUDO en association avec 1 500 mg de durvalumab et une chimiothérapie à base de platine en cas de progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable

^aPour IMJUDO, chez les patients présentant un CHC pesant 40 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids, équivalant à 4 mg/kg de IMJUDO jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 40 kg. Pour durvalumab, chez les patients pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids, équivalant à 20 mg/kg de durvalumab jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg.

^bPour IMJUDO, chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique pesant 34 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids, équivalant à 1 mg/kg d'IMJUDO jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 34kg. Pour le durvalumab, chez les patients pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids, équivalente à 20 mg/kg de durvalumab jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg.

^cL'administration d'un traitement d'entretien par pémétrexed est à envisager chez les patients présentant des tumeurs non épidermoïdes ayant reçu un traitement par pémétrexed et carboplatine/cisplatine pendant la chimiothérapie à base de platine.

^dEn cas de report(s) d'administration, une cinquième dose d'IMJUDO peut être administrée après la semaine 16, en même temps que le durvalumab.

^eSi les patients reçoivent moins de 4 cycles de chimiothérapie à base de platine, les cycles restants d'IMJUDO (jusqu'à 5 au total) parallèlement au durvalumab doivent être administrés pendant la phase post-chimiothérapie à base de platine.

Une augmentation ou une réduction de la dose n'est pas recommandée pendant le traitement par IMJUDO en association avec le durvalumab. La suspension ou l'arrêt du traitement peut être requis sur la base de la sécurité et la tolérance individuelles .

Les recommandations relatives à la prise en charge des effets indésirables à médiation immunitaire sont décrites dans le Tableau 2 (voir rubrique 4.4 pour d'autres recommandations de prise en charge, d'information de surveillance et d'évaluation). Se reporter également au RCP pour le durvalumab.

Tableau 2. Modifications du traitement pour IMJUDO en association avec le durvalumab

Effets indésirables	Intensité ^a	Modification du traitement
Pneumopathie inflammatoire/pneumopathie interstitielle diffuse à médiation immunitaire	Grade 2	Suspendre le traitement ^b
	Grade 3 ou 4	Arrêter définitivement
Hépatite à médiation immunitaire	ALAT ou ASAT > 3 - ≤ 5 x LSN ou bilirubine totale > 1,5 - ≤ 3 x LSN	Suspendre le traitement ^b
	ALAT ou ASAT > 5 - ≤ 10 x LSN	Suspendre le durvalumab et arrêter définitivement IMJUDO (le cas échéant)
	ALAT ou ASAT > 3 x LSN concomitant avec bilirubine totale > 2 x LSN ^c	Arrêter définitivement
	ALAT ou ASAT > 10 x LSN ou bilirubine totale > 3 x LSN	
Hépatite à médiation immunitaire dans le cadre du CHC (ou envahissement tumoral secondaire du foie avec des valeurs initiales anormales) ^d	ALAT ou ASAT > 2,5 - ≤ 5 x VI et ≤ 20 x LSN	Suspendre le traitement ^b
	ALAT ou ASAT > 5 - 7 x VI et ≤ 20 x LSN ou ALAT ou ASAT 2,5 - 5 x VI et ≤ 20 x LSN concomitant avec bilirubine totale > 1,5 - < 2 x LSN ^c	Suspendre le durvalumab et arrêter définitivement IMJUDO (le cas échéant)
	ALAT ou ASAT > 7 x VI ou > 20 x LSN en fonction de ce qui interviendra en premier ou bilirubine > 3 x LSN	Arrêter définitivement
Colite ou diarrhée à médiation immunitaire	Grade 2	Suspendre le traitement ^b
	Grade 3 ou 4	Arrêter définitivement ^e

Effets indésirables	Intensité ^a	Modification du traitement
Perforation intestinale	TOUT grade	Arrêter définitivement
Hyperthyroïdie, thyroïdite à médiation immunitaire	Grade 2-4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable
Hypothyroïdie à médiation immunitaire	Grade 2-4	Pas de changement
Insuffisance surrénalienne, hypophysite/hypopituitarisme à médiation immunitaire	Grade 2-4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable
Diabète sucré de type 1 à médiation immunitaire	Grade 2-4	Pas de changement
Néphrite à médiation immunitaire	Grade 2 avec créatininémie $> 1,5 \times 3 \times$ (LSN ou valeur initiale)	Suspendre le traitement ^b
	Grade 3 avec créatininémie $> 3 \times$ valeur initiale ou $> 3-6 \times$ LSN ; Grade 4 avec créatininémie $> 6 \times$ LSN	Arrêter définitivement
Eruption cutanée ou dermatite (y compris pemphigoïde) à médiation immunitaire	Grade 2 pendant > 1 semaine ou grade 3	Suspendre le traitement ^b
	Grade 4	Arrêter définitivement
Myocardite à médiation immunitaire	Grade 2-4	Arrêter définitivement
Myosite/polymyosite/rhabdomyolyse à médiation immunitaire	Grade 2 ou 3	Suspendre le traitement ^{b,f}
	Grade 4	Arrêter définitivement
Réactions liées à la perfusion	Grade 1 ou 2	Interrompre ou ralentir la vitesse de perfusion
	Grade 3 ou 4	Arrêter définitivement

Effets indésirables	Intensité ^a	Modification du traitement
Myasthénie grave à médiation immunitaire	Grade 2-4	Arrêter définitivement
Myélite transverse à médiation immunitaire	TOUT grade	Arrêter définitivement
Méningite à médiation immunitaire	Grade 2	Suspendre le traitement ^b
	Grade 3 ou 4	Arrêter définitivement
Encéphalite à médiation immunitaire	Grade 3-4	Arrêter définitivement
Syndrome de Guillain-Barré à médiation immunitaire	Grade 2-4	Arrêter définitivement
Autres effets indésirables à médiation immunitaire ^g	Grade 2 ou 3	Suspendre le traitement ^b
	Grade 4	Arrêter définitivement
Effets indésirables non à médiation immunitaire	Grade 2 et 3	Suspendre le traitement jusqu'à un grade ≤ 1 ou retour à la situation initiale
	Grade 4	Arrêter définitivement ^h

^a Critères communs de terminologie pour les événements indésirables, version 4.03. ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; LSN : limite supérieure de la normale ; VI : valeur initiale.

^b Après suspension, le traitement par IMJUDO et/ou durvalumab peut être repris dans les 12 semaines si les effets indésirables se sont améliorés à un grade ≤ 1 et la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. Le cas échéant, le traitement par IMJUDO et durvalumab doit être définitivement arrêté en cas d'effets indésirables de grade 3 récidivants.

^c En cas de cause différente, il conviendra de suivre les recommandations applicables pour les augmentations des taux d'ASAT et d'ALAT sans élévation concomitante de la bilirubine.

^d Si les valeurs d'ASAT et d'ALAT sont initialement inférieures ou égales à la LSN chez les patients présentant un envahissement du foie, il conviendra de suspendre ou d'arrêter définitivement le traitement par durvalumab conformément aux recommandations relatives à l'hépatite sans envahissement du foie.

^e Arrêter définitivement le traitement par IMJUDO en cas d'événement de grade 3 ; cependant, le traitement par durvalumab peut être repris une fois l'événement résolu.

^f Arrêter définitivement le traitement par IMJUDO et durvalumab si l'effet indésirable ne revient pas à un grade ≤ 1 dans les 30 jours ou s'il y a des signes d'insuffisance respiratoire.

^g Inclut thrombopénie immunitaire, pancréatite, cystite non infectieuse, arthrite à médiation immunitaire, uvéite et pseudopolyarthrite rhizomélique.

^h Sauf en cas d'anomalies biologiques de grade 4, pour lesquelles la décision d'arrêter le traitement doit être basée sur les signes/symptômes cliniques associés et le jugement clinique.

Populations particulières

Sujet âgé

Aucune adaptation posologique n'est requise chez le sujet âgé (≥ 65 ans) (voir rubrique 5.2). Les données sur les patients âgés de 75 ans ou plus atteints d'un CBNPC métastatique sont limitées (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique d'IMJUDO n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, les données sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique d'IMJUDO n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. IMJUDO n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité d'IMJUDO chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies en ce qui concerne le CHC et le CBNPC. Aucune donnée n'est disponible. En dehors de ses indications autorisées, IMJUDO en association avec le durvalumab a été étudié chez des enfants âgés de 1 à 17 ans atteints de neuroblastome, de tumeur solide et de sarcome, cependant les résultats de l'étude ne permettent pas de conclure que les bénéfices d'une telle utilisation l'emportent sur les risques. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2.

Mode d'administration

IMJUDO est destiné à une utilisation intraveineuse, il est administré en perfusion intraveineuse après dilution, sur une durée de 1 heure (voir rubrique 6.6).

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

IMJUDO en association avec le durvalumab

Pour le CHC avancé ou non résécable, lorsque IMJUDO est administré en association avec le durvalumab, administrer IMJUDO en perfusion intraveineuse séparée avant le durvalumab le même jour. Reportez-vous au RCP pour obtenir des informations sur l'administration de durvalumab.

IMJUDO en association avec le durvalumab et une chimiothérapie à base de platine

Pour le CBNPC, lorsque IMJUDO est administré en association avec le durvalumab et une chimiothérapie à base de platine, IMJUDO est administré en premier, puis le durvalumab et enfin la chimiothérapie à base de platine le même jour.

Lorsqu'une cinquième dose de IMJUDO est administrée en association avec le durvalumab et un traitement d'entretien par pémétrexed à la semaine 16, IMJUDO est administré en premier, puis le durvalumab et enfin le traitement d'entretien par pémétrexed le même jour.

IMJUDO, le durvalumab et la chimiothérapie à base de platine sont administrés sous forme de perfusions intraveineuses distinctes. IMJUDO et le durvalumab sont administrés chacun sur une durée de 1 heure. Pour la chimiothérapie à base de platine, voir le RCP du produit pour plus d'informations concernant son administration. Pour le traitement d'entretien par pémétrexed, voir le RCP du produit pour plus d'informations concernant son administration. Il convient d'utiliser des poches et des filtres de perfusion distincts à chaque perfusion.

Durant le cycle 1, la perfusion de IMJUDO doit être suivie de la perfusion de durvalumab qui doit débuter environ 1 heure (2 heures maximum) après la fin de la perfusion de IMJUDO. La perfusion de

chimiothérapie à base de platine doit débuter environ 1 heure (2 heures maximum) après la fin de la perfusion de durvalumab. En l'absence de problèmes cliniquement significatifs au cours du cycle 1, les cycles suivants de durvalumab peuvent, à la discrétion du médecin, être administrés immédiatement après IMJUDO et la durée qui sépare la fin de la perfusion de durvalumab et le début de la chimiothérapie peut être réduite à 30 minutes.

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

Se reporter à la rubrique 4.2, tableau 2 pour les modifications de traitement recommandées. En ce qui concerne les effets indésirables à médiation immunitaire suspectés, une évaluation appropriée doit être menée afin de confirmer l'étiologie et d'exclure d'autres étiologies. En fonction de la sévérité de l'effet indésirable, IMJUDO en association avec le durvalumab devront être suspendus et des corticoïdes devront être administrés. Lorsqu'une amélioration à un grade ≤ 1 est obtenue, une diminution des corticoïdes devra être initiée et poursuivie pendant au moins 1 mois. Il conviendra d'envisager d'augmenter la dose de corticoïdes et/ou d'utiliser des immunosupresseurs systémiques supplémentaires en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration.

Traçabilité

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

Pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire

Des cas de pneumopathie inflammatoire ou de pneumopathie interstitielle diffuse à médiation immunitaire, définis comme nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques et sans autre étiologie évidente, sont survenus chez des patients recevant trémélimumab en association avec le durvalumab, ou avec le durvalumab et la chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes de pneumopathie inflammatoire. Les suspicions de pneumopathie inflammatoire doivent être confirmées par imagerie radiographique pour exclure les autres étiologies infectieuses ou liées à la maladie, et prises en charge conformément aux recommandations de la rubrique 4.2. Pour les événements de grade 2, une dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent doit être instaurée, suivie d'une réduction progressive de la posologie. Pour les événements de grade 3 ou 4, une dose initiale de 2 à 4 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être instaurée, suivie d'une réduction progressive de la posologie.

Hépatite à médiation immunitaire

Des cas d'hépatite à médiation immunitaire, définis comme nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques et sans autre étiologie évidente, sont survenus chez des patients recevant trémélimumab en association avec le durvalumab ou avec le durvalumab et la chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Surveillez les taux d'alanine aminotransférase, d'aspartate aminotransférase, de bilirubine totale et de phosphatase alcaline, avant l'initiation du traitement et avant chaque perfusion ultérieure. Une surveillance supplémentaire est à envisager en fonction de l'évaluation clinique. L'hépatite à médiation immunitaire doit être prise en charge conformément aux recommandations de la rubrique 4.2. Pour les événements de tous grades, des corticoïdes doivent être administrés avec une dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une réduction progressive de la posologie.

Colite à médiation immunitaire

Des cas de colite ou de diarrhée à médiation immunitaire, définis comme nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques et sans autre étiologie évidente, sont survenus chez des patients recevant

trémélimumab en association avec le durvalumab ou avec le durvalumab et la chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Des cas de perforation intestinale et de perforation du gros intestin ont été rapportés chez des patients recevant trémélimumab en association avec le durvalumab. Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes de colite/diarrhée et de perforation intestinale et pris en charge conformément aux recommandations de la rubrique 4.2. Pour les événements de grade 2 à 4, des corticoïdes doivent être administrés à la dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une réduction progressive de la posologie. En cas de suspicion de perforation intestinale, consulter immédiatement un chirurgien, QUELQUE SOIT le grade de l'événement.

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Hypothyroïdie, hyperthyroïdie et thyroïdite à médiation immunitaire

Des cas d'hypothyroïdie, d'hyperthyroïdie et de thyroïdite à médiation immunitaire sont survenus chez des patients recevant trémélimumab en association avec le durvalumab ou avec le durvalumab et la chimiothérapie, et une hypothyroïdie peut suivre une hyperthyroïdie (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés par des tests de la fonction thyroïdienne pour déceler d'éventuelles anomalies, avant et périodiquement au cours du traitement et tel qu'indiqué en fonction de l'évaluation clinique. L'hypothyroïdie, l'hyperthyroïdie et la thyroïdite à médiation immunitaire doivent être prises en charge conformément aux recommandations de la rubrique 4.2. En cas d'hypothyroïdie à médiation immunitaire de grade 2 à 4, il convient d'instaurer une hormonothérapie thyroïdienne substitutive comme cliniquement indiqué. En cas d'hyperthyroïdie/thyroïdite à médiation immunitaire de grade 2 à 4, une prise en charge symptomatique peut être mise en œuvre.

Insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire

Des cas d'insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire sont survenus chez des patients recevant trémélimumab en association avec le durvalumab ou avec le durvalumab et la chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes cliniques d'insuffisance surrénalienne. En cas d'insuffisance surrénalienne symptomatique, les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations de la rubrique 4.2. Des corticoïdes doivent être administrés à la dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une réduction progressive de la posologie ainsi qu'une hormonothérapie substitutive comme cliniquement indiqué pour les grades 2 à 4.

Diabète sucré de type 1 à médiation immunitaire

Des cas de diabète sucré de type 1 à médiation immunitaire, qui peuvent se présenter dans un premier temps sous la forme d'une acidocétose diabétique, pouvant être d'issue fatale si elle n'est pas détectée à temps, sont survenus chez des patients recevant trémélimumab en association avec le durvalumab ou avec le durvalumab et la chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes cliniques de diabète sucré de type 1. En cas de diabète sucré de type 1 symptomatique, les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations de la rubrique 4.2. Un traitement par insuline peut être instauré comme cliniquement indiqué pour les grades 2 à 4.

Hypophysite/hypopituitarisme à médiation immunitaire

Des cas d'hypophysite ou d'hypopituitarisme à médiation immunitaire sont survenus chez des patients recevant trémélimumab en association avec le durvalumab ou avec le durvalumab et la chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes cliniques d'hypophysite ou d'hypopituitarisme. En cas d'hypophysite ou d'hypopituitarisme symptomatique, les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations de la rubrique 4.2. Des corticoïdes doivent être administrés à la dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une réduction progressive de la posologie ainsi qu'une hormonothérapie substitutive comme cliniquement indiqué pour les grades 2 à 4.

Néphrite à médiation immunitaire

Des cas de néphrite à médiation immunitaire définis comme nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques et sans autre étiologie évidente, sont survenus chez des patients recevant trémélimumab en association avec le durvalumab ou avec le durvalumab et la chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés par une évaluation de la fonction rénale pour déceler d'éventuelles anomalies, avant et périodiquement pendant le traitement et pris en charge conformément aux recommandations de la rubrique 4.2. Des corticoïdes doivent être administrés à la dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une réduction progressive de la posologie pour les grades 2 à 4.

Eruption cutanée à médiation immunitaire

Des cas d'éruption cutanée ou de dermatite (y compris des pemphigoïdes) à médiation immunitaire, définis comme nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques et sans autre étiologie évidente, sont survenus chez des patients recevant trémélimumab en association avec le durvalumab ou avec le durvalumab et la chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Des évènements de syndrome de Stevens-Johnson ou de nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de PD-1 et de CTLA-4. Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes d'éruption cutanée ou de dermatite et pris en charge conformément aux recommandations de la rubrique 4.2. Des corticoïdes doivent être administrés à la dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une réduction progressive de la posologie en cas de grade 2 (> 1 semaine) ou de grade 3 et 4.

Myocardite à médiation immunitaire

Des cas de myocardite à médiation immunitaire, pouvant être mortels, sont survenus chez des patients recevant du trémélimumab en association avec le durvalumab ou avec le durvalumab et la chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes de myocardite à médiation immunitaire et pris en charge conformément aux recommandations de la rubrique 4.2. Des corticoïdes doivent être administrés à une dose initiale de 2 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une réduction progressive de la posologie pour les grades 2 à 4. En l'absence d'amélioration dans les 2 à 3 jours suivant le début des corticoïdes, il convient d'instaurer rapidement un traitement immunosupresseur supplémentaire. En cas de résolution (grade 0), une diminution des corticoïdes doit être débutée et poursuivie pendant au moins un mois.

Pancréatite à médiation immunitaire

Une pancréatite à médiation immunitaire est survenue chez des patients recevant du trémélimumab en association avec le durvalumab et une chimiothérapie (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme de pancréatite à médiation immunitaire et pris en charge conformément aux recommandations de la rubrique 4.2.

Autres effets indésirables à médiation immunitaire

Compte tenu du mécanisme d'action du trémélimumab en association avec le durvalumab, d'autres effets indésirables à médiation immunitaire potentiels peuvent survenir. Les effets indésirables à médiation immunitaire suivants ont été observés chez des patients traités par trémélimumab en association avec le durvalumab ou avec le durvalumab et la chimiothérapie : myasthénie grave, myélite transverse, myosite, polymyosite, rhabdomyolyse, méningite, encéphalite, syndrome de Guillain-Barré, thrombopénie immunitaire, cystite non infectieuse, arthrite à médiation immunitaire, uvéite et pseudopolyarthrite rhizomélique (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes et pris en charge conformément aux recommandations de la rubrique 4.2. Des corticoïdes doivent être administrés à la dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une réduction progressive de la posologie pour les grades 2 à 4.

Réactions liées à la perfusion

Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes de réactions liées à la perfusion. Des cas de réactions sévères liées à la perfusion ont été rapportés chez des patients recevant trémélimumab en association avec le durvalumab (voir rubrique 4.8). Les réactions liées à la perfusion doivent être prises en charge conformément aux recommandations de la rubrique 4.2. En cas de grade de sévérité 1 ou 2, il est possible d'envisager pour les réactions liées à la perfusion ultérieures, une prémedication prophylactique. Les réactions sévères liées à la perfusion de grades 3 ou 4, doivent être prises en charge conformément à la pratique médicale courante, aux recommandations cliniques appropriées et /ou aux recommandations des sociétés savantes en vigueur.

Mises en garde spéciales spécifiques à l'indication

CBNPC métastatique

Les données disponibles chez les patients âgés (≥ 75 ans) traités par trémélimumab en association avec le durvalumab et une chimiothérapie à base de platine (voir rubriques 4.8 et 5.1) sont limitées. Une évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel de ce schéma thérapeutique sur une base individuelle est recommandée.

Patients exclus des études cliniques

CHC avancé ou non résécable

Les patients présentant les conditions suivantes ont été exclus des études cliniques : classe Child-Pugh B ou C, thrombose de la veine porte, transplantation hépatique, hypertension artérielle non contrôlée, antécédent ou présence de métastases cérébrales, compression de la moelle épinière, co-infection par les virus de l'hépatite B et C, saignement gastro-intestinal (GI) actif ou précédemment documenté au cours des 12 mois précédents, ascite ayant nécessité une intervention non pharmacologique au cours des 6 mois précédents, encéphalopathie hépatique au cours des 12 mois précédent le début du traitement, troubles auto-immuns ou inflammatoires actifs ou précédemment documentés. En l'absence de données, le trémélimumab doit être utilisé avec prudence chez ces populations après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque potentiel sur une base individuelle.

CBNPC métastatique

Les patients présentant les conditions suivantes ont été exclus des études cliniques : maladie auto-immune active ou précédemment documentée ; métastases cérébrales actives et/ou non traitées ; antécédent d'immunodéficience ; administration d'immunosuppresseurs systémiques dans les 14 jours précédent le début du traitement par trémélimumab ou durvalumab, à l'exception d'une dose physiologique de corticoïdes systémiques (< 10 mg/jour de prednisone ou équivalent) ; maladie intercurrente non contrôlée ; tuberculose active ou hépatite B ou C ou infection par le VIH ou patients devant recevoir un vaccin vivant atténué dans les 30 jours précédent ou suivant le début du traitement par trémélimumab ou durvalumab. En l'absence de données, le trémélimumab doit être utilisé avec prudence chez ces populations après une évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel sur une base individuelle.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

L'utilisation de corticoïdes systémiques ou d'immunosuppresseurs avant de débuter le trémélimumab, à l'exception d'une dose physiologique de corticoïdes systémiques (≤ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent), n'est pas recommandée en raison de son interférence possible avec l'activité

pharmacodynamique et l'efficacité du trémélimumab. Néanmoins, le traitement par corticoïdes systémiques ou d'autres immunosuppresseurs peut être utilisé après avoir débuté le trémélimumab pour traiter des effets indésirables à médiation immunitaire (voir rubrique 4.4).

Aucune étude pharmacocinétique (PK) d'interaction médicamenteuse formelle n'a été menée avec le trémélimumab. Les voies d'élimination principales du trémélimumab étant le catabolisme des protéines via le système réticuloendothélial ou élimination médiée par la cible, aucune interaction médicamenteuse métabolique n'est attendue. L'étude POSEIDON a évalué les interactions médicamenteuses PK entre le trémélimumab en association avec le durvalumab et une chimiothérapie à base de platine. Elle n'a révélé aucune interaction PK cliniquement significative entre le trémélimumab, le durvalumab, le nab-paclitaxel, la gemcitabine, le pémétrexed, le carboplatine ou le cisplatin en traitement concomitant.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par trémélimumab et pendant au moins 3 mois après la dernière dose de trémélimumab.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du trémélimumab chez la femme enceinte. Compte tenu de son mécanisme d'action, et du transfert placentaire de l'IgG2 humaine, le trémélimumab peut potentiellement impacter la poursuite de la grossesse et provoquer une toxicité fœtale lors d'une administration à une femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

IMJUDO n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière dose.

Allaitement

Il n'existe pas d'informations concernant la présence de trémélimumab dans le lait maternel humain, l'absorption et ses effets sur l'enfant allaité ou les effets sur la production de lait. L'IgG2 humaine est connue pour être excrétée dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut pas être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par IMJUDO et pendant au moins 3 mois après la dernière dose.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets potentiels du trémélimumab sur la fertilité des humains ou des animaux. Cependant, une infiltration de cellules mononucléaires dans la prostate et l'utérus a été observée dans les études de toxicité à doses répétées (voir rubrique 5.3). La pertinence clinique de ces résultats pour la fertilité est inconnue.

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

Le trémélimumab n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

IMJUDO en association avec le durvalumab

La tolérance de 300 mg de trémélimumab en une seule dose administrée en association avec le durvalumab repose sur les données poolées obtenues chez 462 patients atteints de CHC (pool CHC) ayant participé à l'étude HIMALAYA et à une autre étude conduite chez des patients atteints de CHC, l'étude 22. Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) étaient les suivants : éruption cutanée (32,5 %), prurit (25,5 %), diarrhée (25,3 %), douleur abdominale (19,7 %), augmentation de l'aspartate aminotransférase/augmentation de l'alanine aminotransférase (18,0 %), fièvre (13,9 %), hypothyroïdie (13,0 %), toux/toux productive (10,8 %), et œdème périphérique (10,4 %) (voir Tableau 3).

Les effets indésirables sévères (grade ≥ 3) les plus fréquents (> 3%) étaient les suivants : aspartate aminotransférase augmentée/alanine aminotransférase augmentée (8,9 %), lipase augmentée (7,1 %), amylase augmentée (4,3 %) et diarrhée (3,9 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents (> 2%) étaient les suivants : colite (2,6%), diarrhée (2,4%), pneumonie (2,2%).

Le traitement a été arrêté en raison d'effets indésirables chez 6,5 % des patients. Les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement les plus fréquents étaient les suivants : hépatite (1,5 %) et aspartate aminotransférase augmentée/alanine aminotransférase augmentée (1,3 %).

IMJUDO en association avec le durvalumab et une chimiothérapie

La tolérance du trémélimumab administré en association avec le durvalumab et une chimiothérapie repose sur les données obtenues chez 330 patients présentant un CBNPC métastatique. Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) observés étaient les suivants : anémie (49,7%), nausées (41,5%), neutropénie (41,2%), fatigue (36,1%), appétit diminué (28,2%), éruption cutanée (25,8 %), thrombopénie (24,5%), diarrhée (21,5 %), leucopénie (19,4 %), constipation (19,1 %), vomissements (18,2 %), augmentation de l'aspartate aminotransférase/augmentation de l'alanine aminotransférase (17,6 %), fièvre (16,1 %), infections des voies respiratoires supérieures (15,5 %), pneumonie (14,8 %), hypothyroïdie (13,3 %), arthralgie (12,4 %), toux/toux productive (12,1 %) et prurit (10,9 %).

Les effets indésirables sévères de grade ≥ 3 les plus fréquents (> 3%) étaient les suivants : neutropénie (23,9%), anémie (20,6%), pneumonie (9,4 %), thrombopénie (8,2%), leucopénie (5,5%), fatigue (5,2%), lipase augmentée (3,9 %), amylase augmentée (3,6 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents (> 2%) étaient les suivants : pneumonie (11,5 %), anémie (5,5 %), thrombopénie (3 %), colite (2,4 %), diarrhée (2,4 %), fièvre (2,4 %) et neutropénie fébrile (2,1%).

Le trémélimumab a été arrêté en raison d'effets indésirables chez 4,5 % des patients. Les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement les plus fréquents étaient les suivants : pneumonie (1,2 %) et colite (0,9 %).

Le trémélimumab a été interrompu en raison d'effets indésirables chez 40,6 % des patients. Les effets indésirables ayant conduit à l'interruption du traitement les plus fréquents étaient les suivants : neutropénie (13,6 %), thrombopénie (5,8 %), leucopénie (4,5 %), diarrhée (3,0 %), pneumonie (2,7%), aspartate aminotransférase augmentée/alanine aminotransférase augmentée (2,4%), fatigue (2,4%), lipase augmentée (2,4 %), colite (2,1 %), hépatite (2,1 %) et éruption cutanée (2,1 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Sauf indication contraire, le Tableau 3 liste l'incidence des effets indésirables survenus chez les patients traités par 300 mg de trémélimumab en association avec le durvalumab dans la population groupée CHC de 462 patients et IMJUDO en association avec le durvalumab et une chimiothérapie à base de platine dans l'étude POSEIDON, dans laquelle 330 patients ont reçu du trémélimumab. Dans l'étude POSEIDON, les patients ont été exposés au trémélimumab pendant une médiane de 20 semaines. Les effets indésirables sont classés selon la classe de systèmes d'organes de MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence. La catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est définie de la manière suivante : 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 peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 3. Effets indésirables survenus chez les patients traités par le trémélimumab en association avec le durvalumab

	Trémélimumab 75 mg en association avec durvalumab et chimiothérapie à base de platine		Trémélimumab 300 mg en association avec durvalumab			
	Tout grade (%)	Grade 3-4 (%)	Tout grade (%)	Grade 3-4 (%)		
Infections et infestations						
Infections des voies aériennes supérieures ^a	Très fréquent	15,5	0,6	Fréquent	8,4	0
Pneumonie ^b	Très fréquent	14,8	7,3	Fréquent	4,3	1,3
Grippe	Fréquent	3,3	0	Fréquent	2,2	0
Candidose orale	Fréquent	2,4	0,3	Peu fréquent	0,6	0
Infections dentaires et des tissus mous buccaux ^c	Peu fréquent	0,6	0,3	Fréquent	1,3	0
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Anémie ^d	Très fréquent	49,7	20,6			
Neutropénie ^{d,e}	Très fréquent	41,2	23,9			
Thrombopénie ^{d,f}	Très fréquent	24,5	8,2			
Leucopénie ^{d,g}	Très fréquent	19,4	5,5			
Neutropénie fébrile ^d	Fréquent	3,0	2,1			
Pancytopenie ^d	Fréquent	1,8	0,6			
Thrombopénie immunitaire	Peu fréquent	0,3	0	Peu fréquent ^h	0,3	0
Affections endocrinien nes						
Hypothyroïdie ⁱ	Très fréquent	13,3	0	Très fréquent	13,0	0
Hyperthyroïdie ^j	Fréquent	6,7	0	Fréquent	9,5	0,2
Insuffisance surrénalienne	Fréquent	2,1	0,6	Fréquent	1,3	0,2
Hypopituitarisme/hyponophyse	Fréquent	1,5	0,3	Peu fréquent	0,9	0
Thyroïdite ^k	Fréquent	1,2	0	Fréquent	1,7	0
Diabète insipide	Peu fréquent	0,3	0,3	Rare ^l	<0,1	0
Diabète sucré de type 1	Peu fréquent	0,3	0,3	Peu fréquent ^l	0,3	<0,1
Affections oculaires						
Uvéite	Peu fréquent	0,3	0	Rare ^l	<0,1	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Appétit diminué ^d	Très fréquent	28,2	1,5			

	Trémélimumab 75 mg en association avec durvalumab et chimiothérapie à base de platine			Trémélimumab 300 mg en association avec durvalumab		
	Tout grade (%)		Grade 3-4 (%)	Tout grade (%)		Grade 3-4 (%)
Affections du système nerveux						
Neuropathie périphérique ^{d,m}	Fréquent	6,4	0			
Encéphalite ⁿ	Peu fréquent	0,6	0,6	Rare ^l	<0,1	0
Myasthénie grave	Rare ^o	<0,1	<0,1	Peu fréquent	0,4	0
Syndrome de Guillain-Barré	Rare ^p	<0,1	0	Rare ^p	<0,1	0
Méningite	Rare ^o	0,1	0	Peu fréquent	0,2	0,2
Myélite transverse ^q	Indéterminée	-	-	Indéterminée	-	-
Affections cardiaques						
Myocardite ^r	Peu fréquent	0,3	0	Peu fréquent	0,4	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Toux/Toux productive	Très fréquent	12,1	0	Très fréquent	10,8	0,2
Pneumopathie inflammatoire ^s	Fréquent	4,2	1,2	Fréquent	2,4	0,2
Dysphonie	Fréquent	2,4	0	Peu fréquent	0,9	0
Pneumopathie interstitielle diffuse	Peu fréquent	0,6	0	Peu fréquent	0,2	0
Affections gastro-intestinales						
Nausées ^d	Très fréquent	41,5	1,8			
Diarrhée	Très fréquent	21,5	1,5	Très fréquent	25,3	3,9
Constipation ^d	Très fréquent	19,1	0			
Vomissements ^d	Très fréquent	18,2	1,2			
Stomatite ^{d,t}	Fréquent	9,7	0			
Amylase augmentée	Fréquent ^o	8,5	3,6	Fréquent	8,9	4,3
Douleur abdominale ^u	Fréquent	7,3	0	Très fréquent	19,7	2,2
Lipase augmentée	Fréquent ^o	6,4	3,9	Fréquent	10,0	7,1
Colite ^v	Fréquent	5,5	2,1	Fréquent	3,5	2,6
Pancréatite ^w	Fréquent	2,1	0,3	Fréquent	1,3	0,6
Perforation intestinale	Rare ^p	<0,1	<0,1	Rare ^p	<0,1	<0,1
Perforation du gros intestin	Peu fréquent ^p	0,1	<0,1	Peu fréquent ^p	0,1	<0,1
Maladie coeliaque	Rare ^p	0,03	0,03	Rare ^p	0,03	0,03
Affections hépatobiliaires						
Aspartate aminotransférase augmentée/Alanine aminotransférase augmentée ^x	Très fréquent	17,6	2,1	Très fréquent	18,0	8,9
Hépatite ^y	Fréquent	3,9	0,9	Fréquent	5,0	1,7
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Alopécie ^d	Très fréquent	10,0	0			
Éruption cutanée ^z	Très fréquent	25,8	1,5	Très fréquent	32,5	3,0
Prurit	Très fréquent	10,9	0	Très fréquent	25,5	0
Dermatite ^{aa}	Peu fréquent	0,6	0	Fréquent	1,3	0
Sueurs nocturnes	Peu fréquent	0,6	0	Fréquent	1,3	0
Pemphigoïde	Peu fréquent	0,3	0,3	Peu fréquent	0,2	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif						
Arthralgie	Très fréquent	12,4	0,3			

	Trémélimumab 75 mg en association avec durvalumab et chimiothérapie à base de platine			Trémélimumab 300 mg en association avec durvalumab		
	Tout grade (%)		Grade 3-4 (%)	Tout grade (%)		Grade 3-4 (%)
Myalgie	Fréquent	4,2	0	Fréquent	3,5	0,2
Myosite ^{bb}	Peu fréquent	0,3	0,3	Peu fréquent	0,6	0,2
Polymyosite ^{bb}	Peu fréquent	0,3	0,3	Peu fréquent	0,2	0,2
Arthrite à médiation immunitaire	Peu fréquent ^o	0,2	0	Peu fréquent	0,6	0
Pseudopolyarthrite rhizomélique	Indéterminée ^{cc}	-	-	Peu fréquent	0,6	0,2
Affections du rein et des voies urinaires						
Créatine sanguine augmentée	Fréquent	6,4	0,3	Fréquent	4,5	0,4
Dysurie	Fréquent	1,5	0	Fréquent	1,5	0
Néphrite ^{dd}	Peu fréquent	0,6	0	Peu fréquent	0,6	0,4
Cystite non infectieuse	Peu fréquent	0,3	0	Rare ^l	<0,1	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Fatigue ^d	Très fréquent	36,1	5,2			
Fièvre	Très fréquent	16,1	0	Très fréquent	13,9	0,2
Oedème périphérique ^{ee}	Fréquent	8,5	0	Très fréquent	10,4	0,4
Lésions, intoxications et complications d'interventions						
Réaction liée à la perfusion ^{ff}	Fréquent	3,9	0,3	Fréquent	1,3	0

^a Inclut laryngite, rhinopharyngite, pharyngite, rhinite, sinusite, amygdalite, trachéo-bronchite et infection des voies aériennes supérieures.

^b Inclut pneumonie à pneumocystis jirovecii, pneumonie et pneumonie bactérienne.

^c Inclut parodontite, pulpite dentaire, abcès dentaire et infection dentaire.

^d L'effet indésirable ne s'applique qu'aux effets indésirables de la chimiothérapie dans l'étude Poséidon.

^e Inclut neutropénie et baisse du taux de neutrophiles.

^f Inclut numération plaquettaire diminuée et thrombopénie.

^g Inclut leucopénie et globules blancs diminués.

^h Rapporté dans les études en dehors du pool de CHC. La fréquence est basée sur l'étude POSEIDON.

ⁱ Inclut TSH sanguine augmentée, hypothyroïdie et l'hypothyroïdie à médiation immunitaire.

^j Inclut TSH sanguine diminuée et hyperthyroïdie.

^k Inclut thyroïdite auto-immune, thyroïdite à médiation immunitaire, thyroïdite et thyroïdite subaiguë.

^l Rapporté dans les études en dehors du pool de CHC. La fréquence est basée sur un ensemble de données regroupées de patients traités par trémélimumab en association avec le durvalumab.

^m Inclut neuropathie périphérique, paresthésie et neuropathie périphérique sensorielle.

ⁿ Inclut encéphalite et encéphalite auto-immune.

^o Rapportés dans des études en dehors de l'étude POSEIDON. La fréquence est basée sur un ensemble de données regroupées de patients traités par trémélimumab en association avec le durvalumab.

^p Rapporté dans des études en dehors de l'étude POSEIDON et du pool de CHC. La fréquence est basée sur un ensemble de données regroupées de patients traités par trémélimumab en association avec le durvalumab.

^q Rapportés dans les études en dehors de l'étude POSEIDON et du pool de CHC.

^r Inclut myocardite auto-immune.

^s Inclut pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire et pneumopathie inflammatoire

^t Inclut inflammation des muqueuses et stomatite.

^u Inclut douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute et douleur du flanc.

^v Inclut colite, entérite et entérocolite.

^w Inclut pancréatite auto-immune, pancréatite et pancréatite aiguë.

^x Inclut alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, enzyme hépatique augmentée et transaminases augmentées.

^y Inclut hépatite auto-immune, hépatite, lésion hépatocellulaire, hépatotoxicité, hépatite aiguë et hépatite à médiation immunitaire.

^z Inclut eczéma, érythème, éruption cutanée, éruption cutanée maculeuse, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse et éruption cutanée pustuleuse.

^{aa} Inclut dermatite et dermatite à médiation immunitaire.

^{bb} Inclut rhabdomyolyse, myosite et polymyosite

^{cc} Cet effet indésirable n'a pas été observé dans l'étude POSEIDON mais des cas ont été rapportés chez des patients traités par trémélimumab en association au durvalumab dans des études cliniques en dehors de l'étude POSEIDON.

^{dd} Inclut néphrite auto-immune et néphrite à médiation immunitaire.

^{ee} Inclut œdème périphérique et gonflement périphérique.

^{ff} Inclut réaction liée à la perfusion et urticaire.

Description d'effets indésirables particuliers

Le trémélimumab est associé à des effets indésirables à médiation immunitaire. La plupart d'entre eux, y compris les réactions sévères, ont disparu après l'instauration d'un traitement médical approprié ou l'arrêt du trémélimumab. Les données pour les effets indésirables à médiation immunitaire suivants sont basées sur 2280 patients issus de neuf études portant sur plusieurs types de tumeurs qui ont reçu du trémélimumab 75 mg toutes les 4 semaines ou 1 mg/kg toutes les 4 semaines en association avec le durvalumab 1500 mg toutes les 4 semaines, 20 mg/kg toutes les 4 semaines ou 10 mg/kg toutes les 2 semaines. Cet ensemble de données de sécurité combiné exclut l'étude POSEIDON (et les patients traités par le trémélimumab en association avec le durvalumab et une chimiothérapie à base de platine). Les détails des effets indésirables significatifs du trémélimumab lorsqu'il est administré en association avec le durvalumab et une chimiothérapie à base de platine sont présentés si des différences cliniquement pertinentes ont été notées par rapport au trémélimumab en association avec le durvalumab.

Les données ci-dessous reflètent aussi les informations concernant les effets indésirables significatifs rapportés avec le schéma trémélimumab 300 mg en association avec le durvalumab dans la population groupée CHC (n = 462).

Les recommandations relatives à la prise en charge de ces effets indésirables sont décrites à la rubrique 4.4.

Pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire

Dans la base de données de tolérance combinée de trémélimumab en association avec le durvalumab (n=2280), une pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire est survenue chez 86 (3,8 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 30 (1,3 %) patients, un événement de grade 4 chez 1 (< 0,1 %) patient et un événement de grade 5 (fatal) chez 7 (0,3 %) patients. Le délai médian de survenue était de 57 jours (min-max : 8-912 jours). Tous les patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 79 patients sur 86 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Sept patients ont également reçu d'autres immunosupresseurs. Le traitement a été arrêté chez 39 patients. Une résolution a eu lieu chez 51 patients.

Dans la population groupée CHC (n=462), une pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire est survenue chez 6 (1,3 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 1 (0,2 %) patient et un événement de grade 5 (fatal) chez 1 (0,2 %) patient. Le délai médian de survenue était de 29 jours (min-max : 5-774 jours). Tous les patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 5 patients sur 6 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a également reçu d'autres immunosupresseurs. Le traitement a été arrêté chez 2 patients. Une résolution a eu lieu chez 3 patients.

Hépatite à médiation immunitaire

Dans la base de données de tolérance combinée de trémélimumab en association avec le durvalumab (n=2280), une hépatite à médiation immunitaire est survenue chez 80 (3,5 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 48 (2,1 %) patients, un événement de grade 4 chez 8 (0,4 %) patients et un événement de grade 5 (fatal) chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue était de 36 jours (min-max : 1-533 jours). Tous les patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 68 patients sur 80 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Huit patients ont également reçu d'autres immunosuppresseurs. Le traitement a été arrêté chez 27 patients. Une résolution a eu lieu chez 47 patients.

Dans la population groupée CHC (n=462), une hépatite à médiation immunitaire est survenue chez 34 (7,4 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 20 (4,3 %) patients, un événement de grade 4 chez 1 (0,2 %) patient et un événement de grade 5 (fatal) chez 3 (0,6 %) patients. Le délai médian de survenue était de 29 jours (min-max : 13-313 jours). Tous les patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 32 patients sur 34 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Neuf patients ont également reçu d'autres immunosuppresseurs. Le traitement a été arrêté chez 10 patients. Une résolution a eu lieu chez 13 patients.

Colite à médiation immunitaire

Dans la base de données de tolérance combinée de trémélimumab en association avec le durvalumab (n=2280), une colite ou une diarrhée à médiation immunitaire est survenue chez 167 (7,3 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 76 (3,3 %) patients et un événement de grade 4 chez 3 (0,1 %) patients. Le délai médian de survenue était de 57 jours (min-max : 3-906 jours). Tous les patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 151 patients sur 167 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Vingt-deux patients ont également reçu d'autres immunosuppresseurs. Le traitement a été arrêté chez 54 patients. Une résolution a eu lieu chez 141 patients.

Dans la population groupée CHC (n=462), une colite ou une diarrhée à médiation immunitaire est survenue chez 31 (6,7 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 17 (3,7 %) patients. Le délai médian de survenue était de 23 jours (min-max : 2-479 jours). Tous les patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 28 patients sur 31 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Quatre patients ont également reçu d'autres immunosuppresseurs. Le traitement a été arrêté chez 5 patients. Une résolution a eu lieu chez 29 patients.

Une perforation intestinale a été observée chez des patients recevant trémélimumab en association avec le durvalumab (rare) dans des études en dehors de la population groupée CHC.

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Hypothyroïdie à médiation immunitaire

Dans la base de données de tolérance combinée de trémélimumab en association avec le durvalumab (n=2280), une hypothyroïdie à médiation immunitaire est survenue chez 209 (9,2 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 6 (0,3 %) patients. Le délai médian de survenue était de 85 jours (min-max : 1-624 jours). Treize patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 8 patients sur 13 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement a été arrêté chez 3 patients. Une résolution a eu lieu chez 52 patients. L'hypothyroïdie à médiation immunitaire était précédée d'une hyperthyroïdie à médiation immunitaire chez 25 patients ou d'une thyroïdite à médiation immunitaire chez 2 patients.

Dans la population groupée CHC (n=462), une hypothyroïdie à médiation immunitaire est survenue chez 46 (10,0 %) patients. Le délai médian de survenue était de 85 jours (min-max : 26-763 jours). Un patient a reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Tous les patients ont eu besoin d'un autre traitement, notamment une hormonothérapie

substitutive. Une résolution a eu lieu chez 6 patients. L'hypothyroïdie à médiation immunitaire était précédée d'une hyperthyroïdie à médiation immunitaire chez 4 patients.

Hyperthyroïdie à médiation immunitaire

Dans la base de données de tolérance combinée de trémélimumab en association avec le durvalumab (n=2280), une hyperthyroïdie à médiation immunitaire est survenue chez 62 (2,7 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 5 (0,2 %) patients. Le délai médian de survenue était de 33 jours (min-max : 4-176 jours). Dix-huit patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 11 patients sur 18 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Cinquante-trois patients ont eu besoin d'un autre traitement (thiamazole, carbimazole, propylthiouracile, perchlorate, inhibiteur calcique ou bêta-bloquant). Un patient a arrêté le traitement en raison d'une hyperthyroïdie. Une résolution a eu lieu chez 47 patients.

Dans la population groupée CHC (n=462), une hyperthyroïdie à médiation immunitaire est survenue chez 21 (4,5 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 1 (0,2 %) patient. Le délai médian de survenue était de 30 jours (min-max : 13-60 jours). Quatre patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et les quatre patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Vingt patients ont eu besoin d'un autre traitement (thiamazole, carbimazole, propylthiouracile, perchlorate, inhibiteur calcique ou bêta-bloquant). Un patient a arrêté le traitement en raison d'une hyperthyroïdie. Une résolution a eu lieu chez 17 patients.

Thyroïdite à médiation immunitaire

Dans la base de données de tolérance combinée de trémélimumab en association avec le durvalumab (n=2280), une thyroïdite à médiation immunitaire est survenue chez 15 (0,7 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 1 (< 0,1 %) patient. Le délai médian de survenue était de 57 jours (min-max : 22-141 jours). Cinq patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 2 patients sur 5 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Treize patients ont eu besoin d'un autre traitement, notamment une hormonothérapie substitutive, du thiamazole, du carbimazole, du propylthiouracile, du perchlorate, un inhibiteur calcique ou un bêta-bloquant. Aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'une thyroïdite à médiation immunitaire. Une résolution a eu lieu chez 5 patients.

Dans la population groupée CHC (n=462), une thyroïdite à médiation immunitaire est survenue chez 6 (1,3 %) patients. Le délai médian de survenue était de 56 jours (min-max : 7-84 jours). Deux patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 1 patient sur 2 a reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Tous les patients ont eu besoin d'un autre traitement, notamment une hormonothérapie substitutive. Une résolution a eu lieu chez 2 patients.

Insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire

Dans la base de données de tolérance combinée de trémélimumab en association avec le durvalumab (n=2280), une insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire est survenue chez 33 (1,4 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 16 (0,7 %) patients et un événement de grade 4 chez 1 (< 0,1 %) patient. Le délai médian de survenue était de 105 jours (min-max : 20-428 jours). Trente-deux patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 10 patients sur 32 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement a été arrêté chez 1 patient. Une résolution a eu lieu chez 11 patients.

Dans la population groupée CHC (n=462), une insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire est survenue chez 6 (1,3 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 1 (0,2 %) patient. Le délai médian de survenue était de 64 jours (min-max : 43-504 jours). Tous les patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 1 patient sur 6 a reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Une résolution a eu lieu chez 2 patients.

Diabète sucré de type 1 à médiation immunitaire

Dans la base de données de tolérance combinée de trémélimumab en association avec le durvalumab (n=2280), un diabète sucré de type 1 à médiation immunitaire est survenu chez 6 (0,3 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 1 (< 0,1 %) patient et un événement de grade 4 chez 2 (< 0,1 %).

patients. Le délai médian de survenue était de 58 jours (min-max : 7-220 jours). Tous les patients ont eu besoin d'insuline. Le traitement a été arrêté chez 1 patient. Une résolution a eu lieu chez 1 patient.

Un diabète sucré de type 1 à médiation immunitaire a été observé chez des patients recevant trémélimumab en association avec le durvalumab (peu fréquent) dans des études en dehors de la population groupée CHC.

Hypophysite/hypopituitarisme à médiation immunitaire

Dans la base de données de tolérance combinée de trémélimumab en association avec le durvalumab (n=2280), une hypophysite/un hypopituitarisme à médiation immunitaire est survenu(e) chez 16 (0,7 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 8 (0,4 %) patients. Le délai médian de survenue de ces événements était de 123 jours (min-max : 63-388 jours). Tous les patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 8 patients sur 16 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Quatre patients ont également eu besoin d'un traitement endocrinien. Le traitement a été arrêté chez 2 patients. Une résolution a eu lieu chez 7 patients.

Dans la population groupée CHC (n=462), une hypophysite/un hypopituitarisme à médiation immunitaire est survenu(e) chez 5 (1,1 %) patients. Le délai médian de survenue de ces événements était de 149 jours (min-max : 27-242 jours). Quatre patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 1 patient sur 4 a reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Trois patients ont également eu besoin d'un traitement endocrinien. Une résolution a eu lieu chez 2 patients.

Néphrite à médiation immunitaire

Dans la base de données de tolérance combinée de trémélimumab en association avec le durvalumab (n=2280), une néphrite à médiation immunitaire est survenue chez 9 (0,4%) patients, dont un événement de grade 3 chez 1 (< 0,1%) patient. Le délai médian de survenue était de 79 jours (min-max : 39-183 jours). Tous les patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 7 patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement a été arrêté chez 3 patients. Une résolution a eu lieu chez 5 patients.

Dans la population groupée CHC (n=462), une néphrite à médiation immunitaire est survenue chez 4 (0,9 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 2 (0,4 %) patients. Le délai médian de survenue était de 53 jours (min-max : 26-242 jours). Tous les patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 3 patient sur 4 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement a été arrêté chez 2 patients. Une résolution a eu lieu chez 3 patients.

Eruption cutanée à médiation immunitaire

Dans la base de données de tolérance combinée de trémélimumab en association avec le durvalumab (n=2280), une éruption cutanée ou une dermatite (y compris une pemphigoïde) à médiation immunitaire est survenue chez 112 (4,9 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 17 (0,7 %) patients. Le délai médian de survenue était de 35 jours (min-max : 1-778 jours). Tous les patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 57 patients sur 112 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement a été arrêté chez 10 patients. Une résolution a eu lieu chez 65 patients.

Dans la population groupée CHC (n=462), une éruption cutanée ou une dermatite (y compris une pemphigoïde) à médiation immunitaire est survenue chez 26 (5,6 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 9 (1,9 %) patients et un événement de grade 4 chez 1 (0,2 %) patient. Le délai médian de survenue était de 25 jours (min-max : 2-933 jours). Tous les patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 14 patient sur 26 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a reçu d'autres immunosuppresseurs. Le traitement a été arrêté chez 3 patients. Une résolution a eu lieu chez 19 patients.

Réactions liées à la perfusion

Dans la base de données de tolérance combinée de trémélimumab en association avec le durvalumab (n=2280), des réactions liées à la perfusion sont survenues chez 45 (2,0 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Aucun événement de grade 4 ou 5 n'a été observé.

Anomalies biologiques

Chez les patients traités par trémélimumab en association avec le durvalumab et une chimiothérapie à base de platine dans l'étude POSEIDON (n=330), la proportion de patients qui ont présenté une évolution de la valeur initiale vers une anomalie biologique de grade 3 ou 4 était de : 6,2 % pour lalanine aminotransférase augmentée, 5,2 % pour l'aspartate aminotransférase augmentée, 4,0 % pour la créatinine sanguine augmentée, 9,4 % pour l'amylase augmentée et 13,6 % pour la lipase augmentée. La proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur initiale \leq LSN vers une valeur $>$ LSN était de 24,8 % et la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur initiale \geq LIN vers une valeur $<$ LIN était de 32,9 %.

Effets de la classe des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire

Des cas avec l'effet indésirable suivant ont été rapportés au cours du traitement par d'autres inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, qui peuvent également survenir au cours du traitement par trémélimumab: insuffisance pancréatique exocrine

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. L'immunogénicité du trémélimumab repose sur les données groupées obtenues chez 2 075 patients traités par 75 mg ou 1 mg/kg de trémélimumab et chez qui la présence d'anticorps anti-médicament (*anti-drug antibodies*, ADA) était évaluable. Deux-cent-cinquante-deux patients (12,1 %) ont eu un résultat positif au test des ADA apparus sous traitement. Des anticorps neutralisants dirigés contre le trémélimumab ont été détectés chez 10,0 % (208/2 075) des patients. La présence d'ADA n'a pas eu d'impact sur la pharmacocinétique du trémélimumab, et il n'y a pas eu d'effet apparent sur la sécurité.

Dans l'étude HIMALAYA, sur les 182 patients traités par trémélimumab 300 mg en dose unique en association avec le durvalumab et chez qui la présence d'ADA dirigés contre le trémélimumab était évaluable, 20 (11,0 %) patients ont eu un résultat positif au test des ADA apparus sous traitement. Des anticorps neutralisants dirigés contre le trémélimumab ont été détectés chez 4,4 % (8/182) des patients. La présence d'ADA n'a pas eu d'effet apparent sur la pharmacocinétique ou la sécurité.

Dans l'étude POSEIDON, sur les 278 patients traités par 75 mg de trémélimumab en association avec 1 500 mg de durvalumab toutes les 3 semaines et une chimiothérapie à base de platine et chez qui la présence d'ADA était évaluable, 38 (13,7 %) patients ont eu un résultat positif au test des ADA apparus sous traitement. Des anticorps neutralisants dirigés contre le trémélimumab ont été détectés chez 11,2 % (31/278) des patients. La présence d'ADA n'a pas eu d'effet apparent sur la pharmacocinétique ou la sécurité.

Sujet âgé

Les données chez les patients présentant un CHC de 75 ans ou plus sont limitées.

Dans l'étude POSEIDON menée chez des patients traités par trémélimumab en association avec le durvalumab et une chimiothérapie à base de platine, certaines différences de sécurité ont été rapportées entre les patients âgés (\geq 65 ans) et des patients plus jeunes. Les données de sécurité des patients âgés de 75 ans ou plus sont limitées à un total de 74 patients. Il a été observé une fréquence plus élevée d'effets indésirables graves et d'interruption de traitement de l'étude en raison d'effets indésirables chez 35 patients âgés de 75 ans ou plus, traités par trémélimumab en association avec le durvalumab et une chimiothérapie à base de platine (45,7 % et 28,6 %, respectivement) par rapport aux 39 patients âgés

de 75 ans ou plus ayant reçu uniquement une chimiothérapie à base de platine (35,9 % et 20,5 %, respectivement).

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

Il n'y a pas d'information sur le surdosage avec le trémélimumab. En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés afin de déceler tous signes ou symptômes d'effets indésirables, et un traitement symptomatique adapté doit être mis en place immédiatement.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres anticorps monoclonaux et anticorps-médicaments conjugués.
Code ATC : L01FX20

Mécanisme d'action

L'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (*cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4*, CTLA-4) est principalement exprimé à la surface des lymphocytes T. L'interaction de CTLA-4 avec ses ligands, CD80 et CD86, limite l'activation des lymphocytes T effecteurs par un certain nombre de mécanismes potentiels, mais principalement en limitant la signalisation de costimulation via CD28.

Le trémélimumab est un anticorps IgG2 entièrement humain sélectif, qui bloque les interactions entre CTLA-4 et à la fois CD80 et CD86, augmentant ainsi l'activation et la prolifération des lymphocytes T, ce qui entraîne une augmentation de la diversité des lymphocytes T et une activité antitumorale accrue.

L'association du trémélimumab, un inhibiteur de CTLA-4 et du durvalumab, un inhibiteur de PD-L1 entraîne une amélioration des réponses antitumorales dans le cancer du poumon non à petites cellules métastatique et le carcinome hépatocellulaire.

Efficacité clinique

CHC - Étude HIMALAYA

L'efficacité d'IMJUDO 300 mg en dose unique en association avec le durvalumab a été évaluée dans l'étude HIMALAYA, une étude multicentrique, randomisée, en ouvert, conduite chez des patients présentant un CHC non résécable confirmé et qui n'avaient pas reçu de traitement systémique antérieur pour leur CHC. L'étude a inclus des patients de stade C ou B selon l'échelle BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) (non éligibles à un traitement locorégional) et de classe A selon le score de Child-Pugh.

L'étude a exclu les patients présentant des métastases cérébrales ou un antécédent de métastases cérébrales, une co-infection par les virus de l'hépatite B et C ; un saignement gastro-intestinal (GI) actif ou précédemment documenté au cours des 12 mois précédents ; une ascite ayant nécessité une intervention non pharmacologique au cours des 6 mois précédents ; une encéphalopathie hépatique au cours des 12 mois précédent le début du traitement ; des troubles auto-immuns ou inflammatoires actifs ou précédemment documentés.

Les patients présentant des varices œsophagiennes étaient inclus, à l'exception de ceux présentant un saignement GI actif ou précédemment documenté au cours des 12 mois précédant l'entrée dans l'étude.

La randomisation a été stratifiée selon la présence d'une invasion macrovasculaire (IMV) (oui *vs* non), l'étiologie de la pathologie hépatique (virus de l'hépatite B confirmé *vs* virus de l'hépatite C confirmé *vs* autres) et l'indice de performance ECOG (0 *vs* 1). Dans l'étude HIMALAYA, 1 171 patients ont été randomisés selon un ratio 1/1/1 pour recevoir :

- Durvalumab 1 500 mg toutes les 4 semaines
- IMJUDO 300 mg en dose unique + 1 500 mg de durvalumab ; puis 1 500 mg de durvalumab toutes les 4 semaines
- Sorafénib 400 mg deux fois par jour

Des évaluations tumorales ont été réalisées toutes les 8 semaines pendant les 12 premiers mois, puis toutes les 12 semaines. Des évaluations de la survie ont été réalisées chaque mois pendant les 3 premiers mois suivant l'arrêt du traitement puis tous les 2 mois.

Le critère d'évaluation principal était la survie globale (SG) pour la comparaison d'IMJUDO 300 mg en dose unique en association avec le durvalumab *vs* le sorafénib. Les critères d'évaluation secondaires étaient la survie sans progression (SSP), le taux de réponse objective (TRO) évalué par l'investigateur et la durée de la réponse (DdR) d'après les critères RECIST v1.1.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les bras de l'étude. Les données démographiques de l'ensemble de la population de l'étude à l'inclusion étaient les suivantes : sexe masculin (83,7 %), âge < 65 ans (50,4 %), Blancs (44,6 %), Asiatiques (50,7 %), Noirs ou Afro-américains (1,7 %), Autre origine ethnique (2,3 %), PS ECOG 0 (62,6 %), classe Child-Pugh A (99,5 %), invasion macrovasculaire (25,2 %), dissémination extra-hépatique (53,4 %), taux initial d'AFP < 400 ng/ml (63,7 %), ≥ 400 ng/ml (34,5 %), étiologie virale ; hépatite B (30,6 %), hépatite C (27,2 %), non infectés (42,2 %), données PD-L1 évaluables (86,3 %), PD-L1 Positivité de la zone tumorale (TAP) ≥ 1 % (38,9 %), PD-L1 TAP < 1 % (48,3 %) [test Ventana PD-L1 (SP263)].

Les résultats sont présentés dans le Tableau 4 et la Figure 1.

Tableau 4. Résultats d'efficacité de l'étude HIMALAYA pour IMJUDO 300 mg en association avec le durvalumab *vs* Sorafénib

	IMJUDO 300 mg + durvalumab (n = 393)	Sorafénib (n = 389)
Durée du suivi		
Suivi médian (mois) ^a	33,2	32,2
SG		
Nombre de décès (%)	262 (66,7)	293 (75,3)
SG médiane (mois) (IC 95 %)	16,4 (14,2 ; 19,6)	13,8 (12,3 ; 16,1)
HR (IC 95 %)	0,78 (0,66 ; 0,92)	
Valeur de p ^b	0,0035	
SSP		
Nombre d'événements (%)	335 (85,2)	327 (84,1)
SSP médiane (mois) (IC 95 %)	3,78 (3,68 ; 5,32)	4,07 (3,75 ; 5,49)
HR (IC 95 %)	0,90 (0,77 ; 1,05)	
TRO		
TRO n (%)^c	79 (20,1)	20 (5,1)
Réponse complète n (%)	12 (3,1)	0

	IMJUDO 300 mg + durvalumab (n = 393)	Sorafénib (n = 389)
Réponse partielle n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)
DdR		
DdR médiane (mois)	22,3	18,4

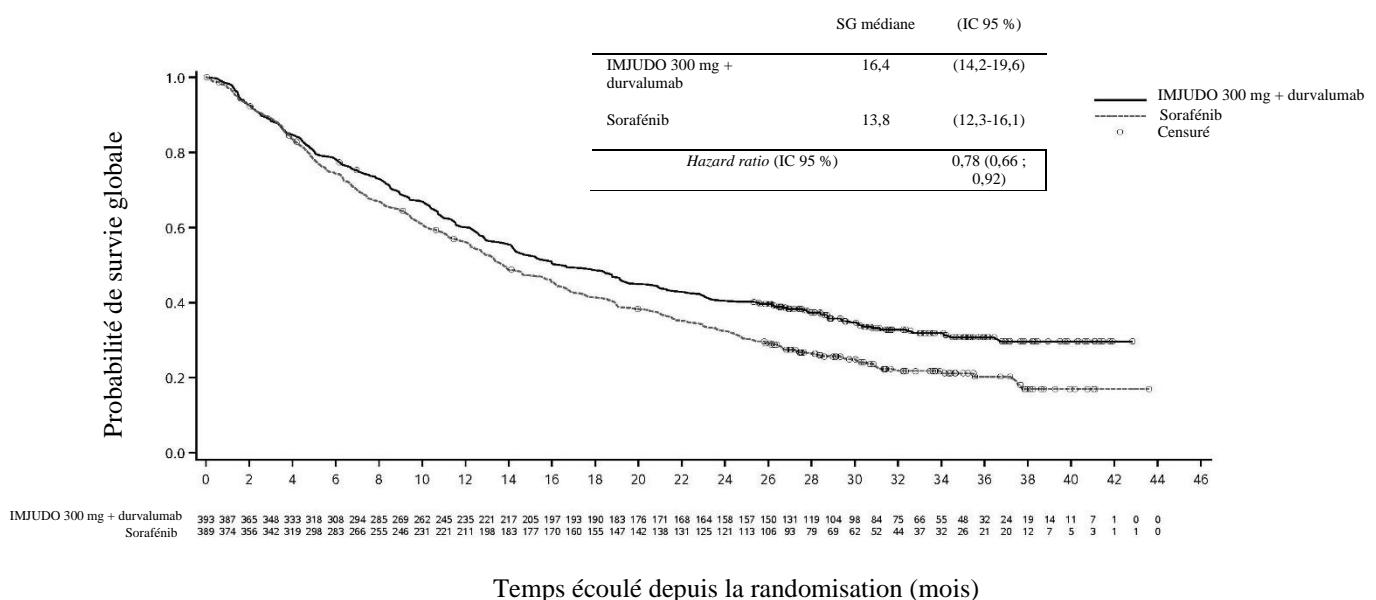
^a Calculé en utilisant la technique inverse de Kaplan-Meier (avec l'indicateur de censure inversé).

^b Sur la base d'une fonction de dépense du risque alpha de Lan-DeMets avec une limite de type O'Brien-Fleming et le nombre réel d'événements observés, la limite pour la déclaration de la signification statistique pour IMJUDO 300 mg + durvalumab vs Sorafénib était de 0,0398 (Lan^oet^oDeMets 1983).

^c Réponse complète confirmée.

IC = intervalle de confiance

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la SG



CBNPC – étude POSEIDON

POSEIDON était une étude visant à évaluer l'efficacité du durvalumab avec ou sans IMJUDO en association avec une chimiothérapie à base de platine. POSEIDON était une étude multicentrique, randomisée, en ouvert, conduite chez 1 013 patients atteints d'un CBNPC métastatique en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR (*epidermal growth factor receptor*) ou de *ALK* (*anaplastic lymphoma kinase*). Les patients atteints d'un CBNPC métastatique documenté histologiquement ou cytologiquement étaient éligibles pour l'inclusion. Les patients n'avaient jamais reçu de chimiothérapie ni aucun autre traitement systémique pour leur CBNPC métastatique. Avant la randomisation, le statut tumoral PD-L1 des patients avait été confirmé au moyen du test Ventana PD-L1 (SP263). Les patients présentaient un indice de performance de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)/l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1 à l'inclusion.

L'étude a exclu les patients présentant les conditions suivantes : maladie auto-immune active ou précédemment documentée ; métastases cérébrales actives et/ou non traitées ; antécédent d'immunodéficience ; administration d'immunosuppresseurs systémiques dans les 14 jours précédant le début du traitement par IMJUDO ou durvalumab, à l'exception d'une dose physiologique de corticoïdes systémiques ; tuberculose active ou hépatite B ou C ou infection par le VIH ; ou patients devant recevoir un vaccin vivant atténué dans les 30 jours précédant ou suivant le début du traitement par IMJUDO et/ou durvalumab (voir rubrique 4.4).

La randomisation a été stratifiée selon l'expression de PD-L1 des cellules tumorales (*tumour cells*, TC) (TC \geq 50 % *vs* TC < 50 %), le stade de la maladie (stade IVA *vs* stade IVB, d'après la 8^e édition de la classification de l'*American Joint Committee on Cancer*) et l'histologie (non épidermoïde *vs* épidermoïde).

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1/1/1 pour recevoir :

- Bras 1 : 75 mg de IMJUDO en association avec 1 500 mg de durvalumab et une chimiothérapie à base de platine toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, puis 1 500 mg de durvalumab toutes les 4 semaines en monothérapie. Une cinquième dose de 75 mg de IMJUDO a été administrée à la semaine 16 en même temps que la dose 6 de durvalumab.
- Bras 2 : 1 500 mg de durvalumab et une chimiothérapie à base de platine toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, puis 1 500 mg de durvalumab toutes les 4 semaines en monothérapie.
- Bras 3 : Chimothérapie à base de platine toutes les 3 semaines pendant 4 cycles. Les patients étaient autorisés à recevoir 2 cycles supplémentaires (un total de 6 cycles après la randomisation), selon l'indication clinique et à la discrétion de l'investigateur.

Les patients ont reçu l'un des protocoles de chimiothérapie à base de platine suivants :

- CBNPC non épidermoïde
 - Pémétrexed 500 mg/m² en association avec carboplatine ASC 5-6 ou cisplatine 75 mg/m² toutes les 3 semaines. Sauf contre-indication soulevée par l'investigateur, un traitement d'entretien par pémétrexed pouvait être administré.
- CBNPC épidermoïde
 - Gemcitabine 1 000 ou 1 250 mg/m² les jours 1 et 8 en association avec cisplatine 75 mg/m² ou carboplatine ASC 5-6 le jour 1 toutes les 3 semaines.
- CBNPC non épidermoïde ou épidermoïde
 - Nab-paclitaxel 100 mg/m² les jours 1, 8 et 15 en association avec carboplatine ASC 5-6 le jour 1 toutes les 3 semaines.

IMJUDO a été administré à raison de 5 doses au maximum, sauf en cas de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable. Le durvalumab et le traitement d'entretien par pémétrexed selon l'histologie (le cas échéant) étaient poursuivis jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Des évaluations tumorales ont été réalisées à la semaine 6 et à la semaine 12 à partir de la date de randomisation, puis toutes les 8 semaines jusqu'à progression objective confirmée de la maladie. Des évaluations de la survie ont été réalisées tous les 2 mois après l'arrêt du traitement.

Les deux critères d'évaluation principaux de l'étude étaient la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) sous durvalumab + chimiothérapie à base de platine (Bras 2) *vs* chimiothérapie à base de platine seule (Bras 3). Les principaux critères d'évaluation secondaires de l'étude étaient la SSP et la SG sous IMJUDO + durvalumab + chimiothérapie à base de platine (Bras 1) et chimiothérapie à base de platine seule (Bras 3). Les critères d'évaluation secondaires étaient notamment le taux de réponse objective (TRO) et la durée de la réponse (DdR). La SSP, le TRO et la DdR ont été évalués sur la base d'une revue centralisée indépendante en aveugle (*Blinded Independent Central Review*, BICR) d'après les critères RECIST v1.1.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les bras de l'étude. Les données démographiques de l'ensemble de la population de l'étude à l'inclusion étaient les suivantes : sexe masculin (76,0 %), âge \geq 65 ans (47,1 %), âge \geq 75 ans (11,3 %), âge médian 64 ans (min-max : 27-87 ans), Caucasiens (55,9 %), Asiatiques (34,6 %), Noirs ou Afro-américains (2,0 %), autre (7,6 %), non Hispaniques ou latino-américains (84,2 %), fumeurs actifs ou anciens fumeurs (78,0 %), PS 0 OMS/ECOG (33,4 %), PS 1 OMS/ECOG (66,5 %). Les caractéristiques de la maladie étaient les suivantes : stade IVA (50,0 %), stade IVB (49,6 %), sous-groupes histologiques épidermoïde (36,9 %), non épidermoïde (62,9 %), métastases cérébrales (10,5 %) expression de PD-L1 TC \geq 50 % (28,8 %), expression de PD-L1 TC < 50 % (71,1 %).

L'étude a montré une amélioration statistiquement significative de la SG avec l'association IMJUDO + durvalumab + chimiothérapie à base de platine (Bras 1) *vs* la chimiothérapie à base de platine seule (Bras 3). L'association IMJUDO + durvalumab + chimiothérapie à base de platine a montré une amélioration statistiquement significative de la SSP *vs* la chimiothérapie à base de platine seule. Les résultats sont résumés ci-dessous.

Tableau 5. Résultats d'efficacité de l'étude POSEIDON

	Bras 1 : IMJUDO+durvalumab+chimio thérapie à base de platine (n = 338)	Bras 3 : Chimiothérapie à base de platine (n = 337)
SG^a		
Nombre de décès (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
SG médiane (mois) (IC à 95 %)	14,0 (11,7 ; 16,1)	11,7 (10,5 ; 13,1)
HR (IC à 95 %) ^b	0,77 (0,650 ; 0,916)	
Valeur de p ^c	0,00304	
SSP^a		
Nombre d'événements (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	6,2 (5,0 ; 6,5)	4,8 (4,6 ; 5,8)
HR (IC à 95 %) ^b	0,72 (0,600 ; 0,860)	
Valeur de p ^c	0,00031	
TRO n (%)^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Réponse complète n (%)	2 (0,6)	0
Réponse partielle n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
DdR médiane (mois) (IC à 95 %)^{d,e}	9,5 (7,2 ; NA)	5,1 (4,4 ; 6,0)

^a Analyse de la SSP au moment de la clôture des données le 24 juillet 2019 (suivi médian de 10,15 mois).

Analyse de la SG au moment de la clôture des données, le 12 mars 2021 (suivi médian de 34,86 mois).. Les frontières pour la déclaration de l'efficacité (Bras 1 *vs* Bras 3 : SSP 0,00735, SG 0,00797 ; situation bilatérale) ont été déterminées à l'aide d'une fonction de dépense du risque alpha de Lan-DeMets qui établit une approximation de la frontière de O'Brien-Fleming. La SSP a été évaluée par une BICR d'après les critères RECIST v1.1.

^b Les HR sont dérivés à l'aide d'un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié selon PD-L1, l'histologie et le stade de la maladie

^c Valeur de p en situation bilatérale basée sur un test du log-rank stratifié selon PD-L1, l'histologie et le stade de la maladie.

^d Réponse objective confirmée.

^e Analyse *post hoc*

NA = non atteint, IC = intervalle de confiance

Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la SG

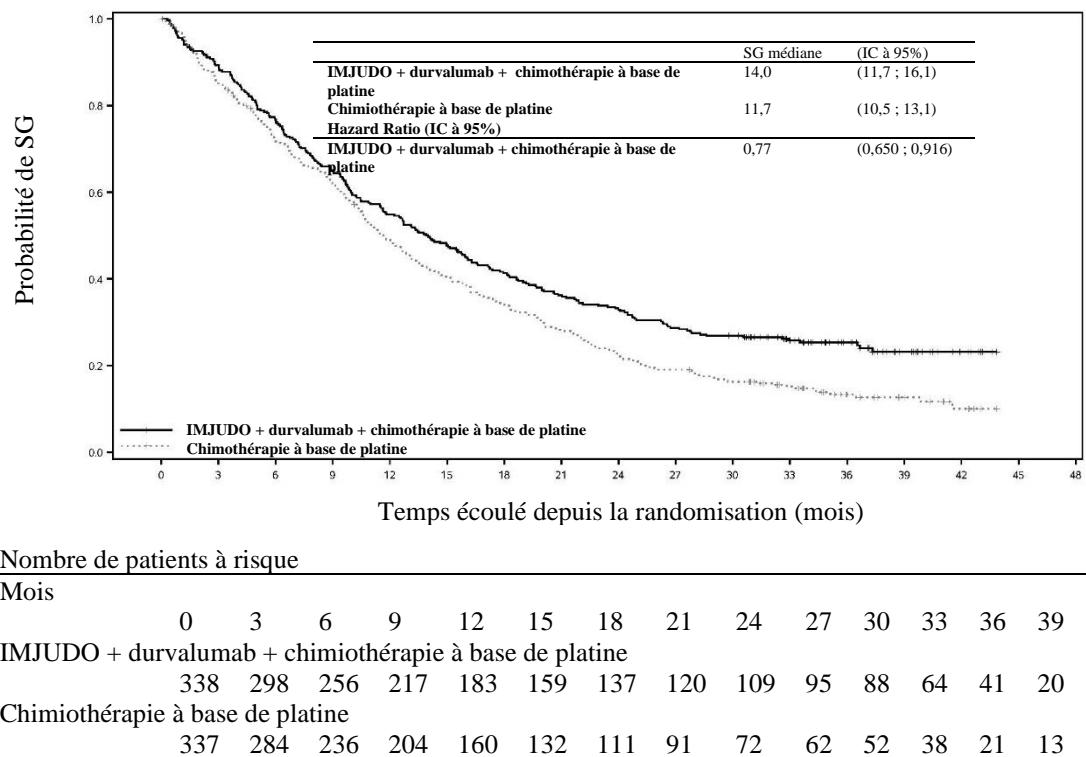
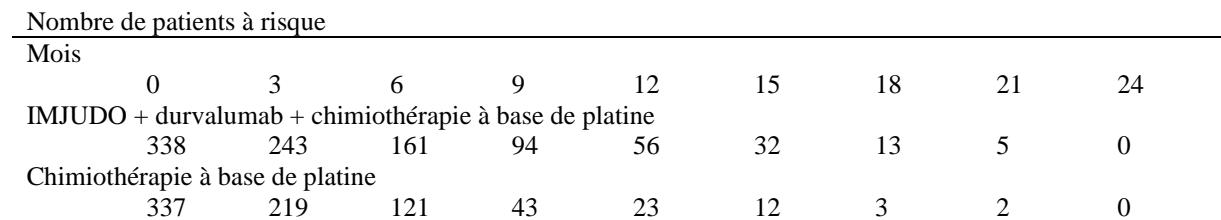
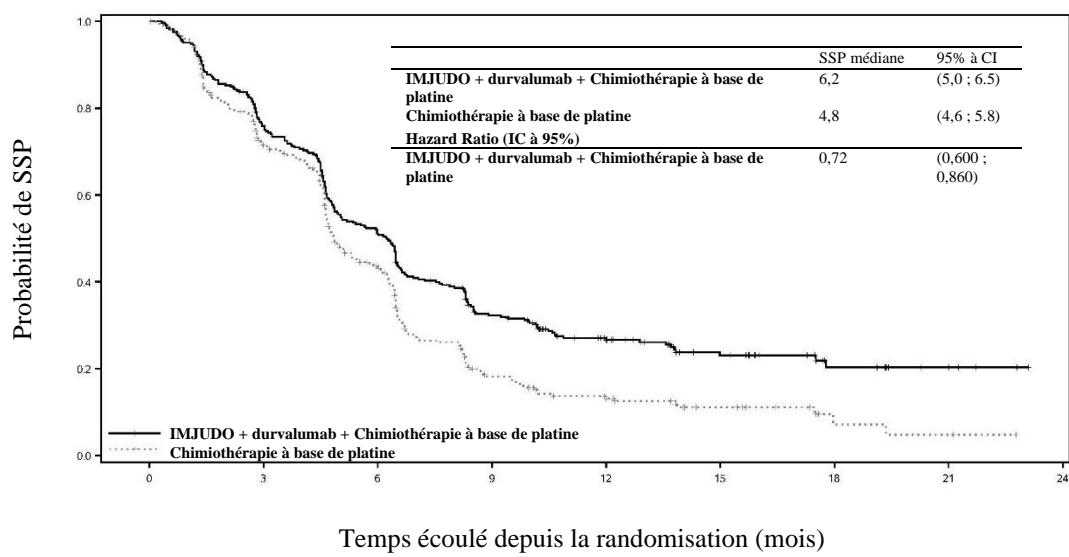
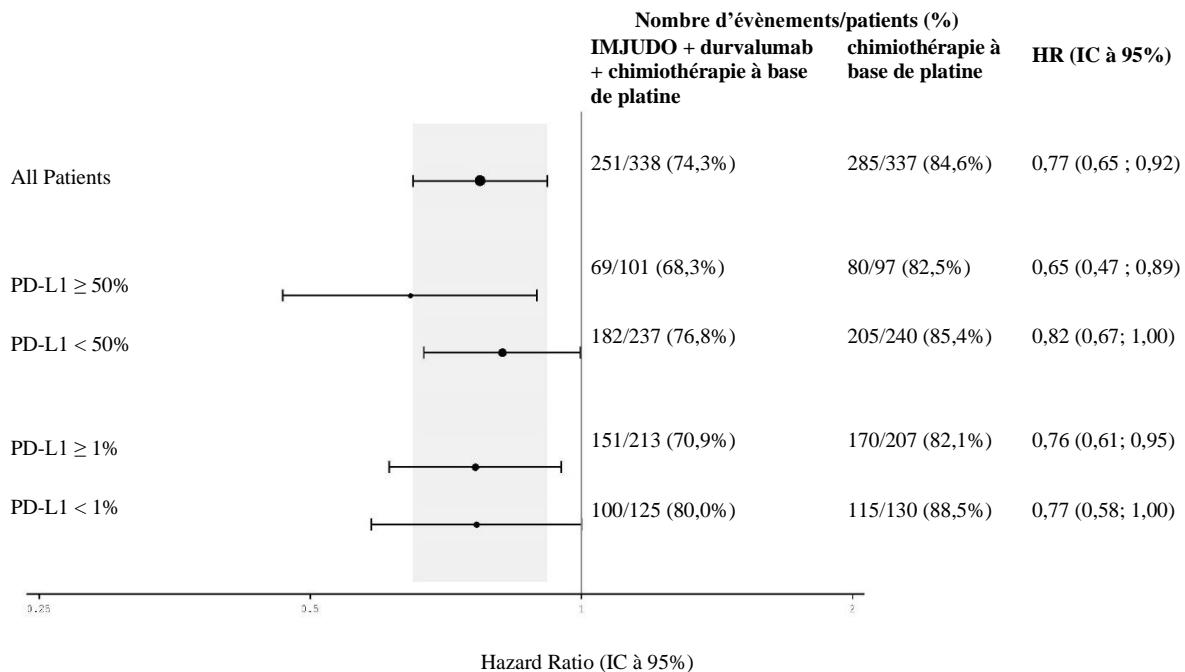


Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier de la SSP



La Figure 4 résume les résultats d'efficacité de la SG selon l'expression tumorale de PD-L1 dans les analyses en sous-groupes préspécifiées.

Figure 4. Forest plot de la SG selon l'expression de PD-L1 pour l'association IMJUDO + durvalumab + chimiothérapie à base de platine vs la chimiothérapie à base de platine



Population âgée

Un total de 75 patients âgés de ≥ 75 ans ont été inclus dans les bras IMJUDO en association avec le durvalumab et une chimiothérapie à base de platine (n=35) et une chimiothérapie à base de platine seule (n=40) dans l'étude POSEIDON. Un HR exploratoire de 1,05 (IC à 95 % : 0,64, 1,71) pour la SG a été observé pour IMJUDO en association avec le durvalumab et une chimiothérapie à base de platine versus une chimiothérapie à base de platine dans ce sous-groupe d'étude. En raison de la nature exploratoire de cette analyse de sous-groupe, aucune conclusion définitive ne peut être tirée, mais il est recommandé de prendre des précautions lorsque le traitement est envisagé pour des patients âgés.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'IMJUDO en association avec le durvalumab chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'étude D419EC0001 était une étude de recherche de dose et d'extension de dose, multicentrique, en ouvert, visant à évaluer la sécurité, l'efficacité préliminaire et la pharmacocinétique d'IMJUDO en association avec le durvalumab, suivi par le durvalumab en monothérapie, chez des patients pédiatriques atteints de tumeurs solides malignes à un stade avancé (à l'exception des tumeurs primitives du système nerveux central) qui ont présenté une progression de la maladie et pour lesquels il n'existe pas de traitement de référence. L'étude a inclus 50 patients pédiatriques âgés de 1 à 17 ans présentant des catégories de tumeurs primaires : neuroblastome, tumeur solide et sarcome. Les patients ont reçu IMJUDO 1 mg/kg soit en association avec le durvalumab 20 mg/kg ou soit le durvalumab 30 mg/kg toutes les 4 semaines pendant 4 cycles, suivis de durvalumab en monothérapie toutes les 4 semaines. Lors de la phase de recherche de dose, le traitement par IMJUDO en association avec le durvalumab a été précédé d'un cycle unique de durvalumab en monothérapie; 8 patients de cette phase ont toutefois arrêté le traitement avant de recevoir IMJUDO. Ainsi, sur les 50 patients inclus dans l'étude, 42 ont reçu IMJUDO en association avec le durvalumab et 8 ont reçu le durvalumab seul. Lors de la phase d'extension de dose, un taux de réponse (TRO) de 5,0 % (1/20 patients) a été rapporté dans la population évaluable pour l'analyse de la réponse. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé

par rapport aux profils de sécurité connus d'IMJUDO et du durvalumab chez les adultes. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique (PK) du trémélimumab a été évaluée pour trémélimumab en monothérapie, en association avec le durvalumab, et en association avec une chimiothérapie à base de platine.

La PK du trémélimumab a été étudiée chez des patients avec des doses allant de 75 mg à 750 mg ou 10 mg/kg administrées par voie intraveineuse une fois toutes les 4 ou 12 semaines en monothérapie, ou une seule dose de 300 mg. L'exposition PK a augmenté proportionnellement à la dose (PK linéaire) aux doses \geq 75 mg. L'état d'équilibre a été atteint à environ 12 semaines. D'après une analyse PK de population qui a inclus des patients (n=1605) ayant reçu le trémélimumab en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments dans l'intervalle de doses \geq 75 mg (ou 1 mg/kg) toutes les 3 ou 4 semaines, la clairance (CL) estimée du trémélimumab et le volume de distribution étaient de 0,309 l/jour et 6,33 l respectivement. La demi-vie terminale était d'environ 14,2 jours. Les principales voies d'élimination du trémélimumab sont le catabolisme des protéines via le système réticulo-endothelial ou la disposition médiée par la cible.

Populations particulières

L'âge (18–87 ans), le poids corporel (34-149 kg), le genre, le statut positif aux anticorps anti-médicament (ADA), les taux d'albumine, les taux de LDH, les taux de créatinine, le type de tumeur, l'origine ethnique et l'indice de performance ECOG/OMS n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur la PK du trémélimumab.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [CLCr] 60 à 89 ml/min) et l'insuffisance rénale modérée (CLCr 30 à 59 ml/min) n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur la PK du trémélimumab. L'effet de l'insuffisance rénale sévère (CLCr 15 à 29 ml/min) sur la PK du trémélimumab est inconnu ; la nécessité potentielle d'une adaptation posologique ne peut pas être déterminée. Toutefois, les anticorps monoclonaux IgG n'étant pas éliminés principalement par les voies rénales, une modification de la fonction rénale ne devrait pas influencer l'exposition au trémélimumab.

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique légère (bilirubine \leq LSN et ASAT $>$ LSN ou bilirubine $>$ 1,0 à $1,5 \times$ LSN avec ou sans élévation d'ASAT) et l'insuffisance hépatique modérée (bilirubine $>$ 1,5 à 3 x LSN avec ou sans élévation d'ASAT) n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur la PK du trémélimumab. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère (bilirubine $>$ 3,0 x LSN avec ou sans élévation d'ASAT) sur la PK du trémélimumab est inconnu ; la nécessité potentielle d'une adaptation posologique ne peut pas être déterminée. Toutefois, les anticorps monoclonaux IgG n'étant pas éliminés principalement par la voie hépatique, une modification de la fonction hépatique ne devrait pas influer sur l'exposition au trémélimumab.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique (PK) du trémélimumab en association avec le durvalumab a été évaluée dans une étude de 50 patients pédiatriques âgés de 1 à 17 ans dans l'étude D419EC0001. Les patients ont reçu trémélimumab 1 mg/kg soit en association au durvalumab 20 mg/kg soit au durvalumab 30 mg/kg toutes les 4 semaines pendant 4 cycles, suivis du durvalumab en monothérapie toutes les 4 semaines. D'après l'analyse PK de population, l'exposition systémique au trémélimumab chez les patients pédiatriques \geq 35 kg recevant du trémélimumab 1 mg/kg toutes les 4 semaines était similaire à l'exposition chez les adultes recevant du trémélimumab 1 mg/kg toutes les 4 semaines, alors que chez les patients pédiatriques <35 kg, l'exposition était plus faible que chez les adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie chez l'animal

Dans l'étude chronique de 6 mois conduite chez le singe cynomolgus, le traitement par trémélimumab a été associé à une incidence dose-dépendante de diarrhées persistantes et d'éruptions cutanées, de croûtes et de plaies ouvertes, qui se sont avérées dose-limitantes. Ces signes cliniques ont également été associés à une diminution de l'appétit et du poids corporel ainsi qu'à un gonflement des ganglions lymphatiques périphériques. Les anomalies histopathologiques corrélées aux signes cliniques observés étaient notamment une inflammation chronique réversible du cæcum et du côlon, une infiltration de cellules mononucléaires dans les tissus cutanés et une hyperplasie dans les tissus lymphoïdes.

Une augmentation proportionnelle à la dose de l'incidence et de la gravité de l'infiltration des cellules mononucléées avec ou sans inflammation des cellules mononucléées a été observée dans les glandes salivaires, le pancréas (acinaire), la thyroïde, la parathyroïde, les glandes surrénales, le cœur, l'œsophage, la langue, la zone périportale du foie, les muscles squelettiques, la prostate, l'utérus, l'hypophyse, l'œil (conjonctive, muscles extra-oculaires) et le plexus choroïde du cerveau. Aucune NOAEL n'a été trouvée dans cette étude avec des animaux traités avec la dose la plus faible de 5 mg/kg/semaine, cependant la dose intermédiaire de 15 mg/kg/semaine a été considérée comme la dose la plus élevée non gravement toxique (HNSTD). Cette dose a fourni une marge de sécurité basée sur l'exposition de 1,77-5,33 par rapport à l'exposition clinique pertinente sur la base du schéma posologique clinique d'une dose unique de 300 mg ou de 75 mg toutes les trois semaines.

Carcinogénicité et mutagénicité

Le potentiel carcinogène et génotoxique du trémélimumab n'a pas été évalué.

Toxicologie de la reproduction

Une infiltration de cellules mononucléées dans la prostate et l'utérus a été observée dans les études de toxicité à doses répétées. Étant donné que le trémélimumab n'a pas fait l'objet d'études de fertilité chez l'animal, la pertinence de ces résultats pour la fertilité est inconnue. Dans les études de reproduction, l'administration du trémélimumab à des singes cynomolgus femelles gestantes pendant l'organogenèse n'a pas été associée à une toxicité maternelle, à des fausses-couches spontanées ni à des effets au niveau du poids foetal, d'anomalies externes, viscérales ou squelettiques ou du poids des organes foetaux évalués.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Histidine

Chlorhydrate d'histidine monohydraté

Tréhalose dihydraté

Édétate disodique dihydraté

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.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

4 ans à 2 °C - 8 °C.

Solution diluée

La stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant une durée allant jusqu'à 28 jours à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et jusqu'à 48 heures à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) à partir de la préparation.

D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion préparée doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées de conservation après dilution et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou 12 heures à température ambiante (maximum 25 °C), sauf si la dilution a été réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

L'absence de croissance microbienne dans la solution pour perfusion préparée a été démontrée pendant une durée allant jusqu'à 28 jours à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et jusqu'à 48 heures à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) à partir de la préparation.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (2 °C - 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 dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Deux présentations d'IMJUDO sont disponibles :

- 1,25 ml (pour un total de 25 mg de trémélimumab) de solution à diluer dans un flacon en verre de type I muni d'un bouchon en élastomère et d'une capsule en aluminium de type flip-off violette. Boîte de 1 flacon unidose.
- 15 ml (pour un total de 300 mg de trémélimumab) de solution à diluer dans un flacon en verre de type I muni d'un bouchon en élastomère et d'une capsule en aluminium de type flip-off bleu foncé. Boîte de 1 flacon unidose.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation de la solution

IMJUDO se présente sous la forme d'un flacon unidose et il ne contient aucun conservateur, une technique aseptique doit être utilisée.

- Inspecter visuellement le médicament afin de déceler d'éventuelles particules ou une coloration anormale. IMJUDO est une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. Jeter le flacon si la solution est trouble, présente une coloration anormale ou contient des particules visibles. Ne pas secouer le flacon.

- Prélever le volume requis du(des) flacon(s) d'IMJUDO et le transférer dans une poche pour perfusion intraveineuse contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %). Mélanger la solution diluée en retournant délicatement la poche. La concentration finale de la solution diluée doit être comprise entre 0,1 mg/ml et 10 mg/ml. Ne pas congeler ni secouer la solution.
- Veiller à garantir la stérilité de la solution préparée.
- Ne pas ponctionner le flacon à nouveau après le prélèvement du médicament.
- Jeter toute solution inutilisée restant dans le flacon.

Administration

- Administrer la solution pour perfusion par voie intraveineuse pendant 60 minutes à l'aide d'une ligne de perfusion intraveineuse contenant un filtre 0,2 ou 0,22 micron en ligne stérile à faible fixation protéïnique.
- Ne pas administrer simultanément d'autres médicaments par la même ligne de perfusion.

Élimination

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

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

EU/1/22/1713/001 flacon de 25 mg
EU/1/22/1713/002 flacon de 300 mg

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

Date de première autorisation : 20 février 2023

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 DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES 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 DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

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

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
88397, Biberach An Der Riss
Allemagne

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suède

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 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 réalise les activités de pharmacovigilance 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.

De plus, 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 minimisation des risques**

Avant le lancement d'IMJUDO dans chaque État membre, le titulaire de l'AMM conviendra avec l'autorité nationale compétente du contenu et du format du programme éducatif, y compris les moyens de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme. La mesure supplémentaire de minimisation des risques vise à sensibiliser et à fournir des informations sur les symptômes des effets indésirables à médiation immunitaire.

Le titulaire de l'AMM veillera à ce que, dans chaque État membre où IMJUDO est commercialisé, tous les médecins qui sont censés utiliser IMJUDO aient accès aux éléments suivants ou en reçoivent un exemplaire afin de les fournir à leurs patients :

Carte patient

Les messages clés de la carte patient comprennent :

- Un avertissement que des effets indésirables à médiation immunitaire (en termes simples) peuvent se produire et qu'ils peuvent être graves.
- Une description des symptômes des réactions indésirables à médiation immunitaire.
- Un rappel de la nécessité de contacter immédiatement un professionnel de santé pour discuter des signes et des symptômes.
- Un espace pour les coordonnées du prescripteur.
- Un rappel de la nécessité de porter la carte sur soi à tout moment.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

IMJUDO 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
trémélimumab

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

Un ml de solution à diluer contient 20 mg de trémélimumab.
Un flacon de 1,25 ml de solution à diluer contient 25 mg de trémélimumab.
Un flacon de 15 ml de solution à diluer contient 300 mg de trémélimumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, tréhalose dihydraté, édétate disodique dihydraté, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

25 mg/1,25 ml

300 mg/15 ml

1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.

Lire la notice avant utilisation.

À 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 PÉREMPCTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de 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**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

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

EU/1/22/1713/001 flacon de 25 mg
EU/1/22/1713/002 flacon de 300 mg

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 DU FLACON

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

IMJUDO 20 mg/ml, solution à diluer stérile
trémélimumab
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

25 mg/1,25 ml
300 mg/15 ml

6. AUTRE

AstraZeneca

B. NOTICE

Notice : Information du patient

IMJUDO 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion trémélimumab

▼ 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.

Veuillez lire attentivement cette notice avant que ce médicament vous soit administré car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- 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 qu'IMJUDO et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant qu'IMJUDO vous soit administré
3. Comment IMJUDO est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver IMJUDO
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'IMJUDO et dans quels cas est-il utilisé

IMJUDO est un médicament anticancéreux. Il contient la substance active trémélimumab, qui est un type de médicament appelé *anticorps monoclonal*. Ce médicament est fait pour reconnaître une substance-cible spécifique dans le corps. IMJUDO agit en aidant votre système immunitaire à combattre votre cancer.

IMJUDO en association avec le durvalumab est utilisé pour traiter un type de cancer du foie appelé carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable. Il est utilisé lorsque votre CHC :

- ne peut être enlevé chirurgicalement (non résécable) et
- peut s'être propagé dans votre foie ou d'autres régions du corps.

IMJUDO est utilisé chez l'adulte pour traiter un type de cancer du poumon appelé cancer bronchique non à petites cellules avancé. Il sera utilisé en association avec d'autres médicaments anticancéreux (durvalumab et chimiothérapie).

Dans la mesure où IMJUDO sera administré en association avec d'autres médicaments anticancéreux, il est important que vous lisiez également la notice de ces autres médicaments. En cas de questions sur ces médicaments, interrogez votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant qu'IMJUDO vous soit administré

IMJUDO ne doit jamais être administré

si vous êtes allergique au trémélimumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant qu'IMJUDO vous soit administré si :

- vous êtes atteint(e) d'une maladie auto-immune (maladie dans laquelle le système immunitaire de votre organisme attaque ses propres cellules) ;
- vous avez reçu une greffe d'organe ;
- vous avez des problèmes pulmonaires ou respiratoires ;
- vous avez des problèmes au niveau du foie.

Adressez-vous à votre médecin avant qu'IMJUDO vous soit administré si l'une de ces situations pourrait vous concerter.

Lors de l'administration d'IMJUDO, vous pouvez présenter certains **effets indésirables graves**.

Votre médecin pourra vous donner d'autres médicaments qui préviennent des complications plus sévères et permettent une réduction de vos symptômes. Votre médecin pourra retarder votre dose suivante d'IMJUDO ou interrompre votre traitement par IMJUDO. **Consultez votre médecin immédiatement** si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :

- apparition ou aggravation d'une toux ; essoufflement ; douleur dans la poitrine (pouvant être les signes d'une inflammation des **poumons**)
- envie de vomir (nausées) ou vomissements ; baisse de l'appétit ; douleur dans le côté droit de votre estomac ; jaunissement de la peau ou du blanc des yeux ; somnolence ; urines foncées ou saignements ou bleus plus faciles qu'en temps normal (pouvant être les signes d'une inflammation du **foie**)
- diarrhée ou selles plus fréquentes qu'en temps normal ; selles noirâtres, goudronneuses ou collantes contenant du sang ou des glaires ; douleur ou sensibilité sévère à l'estomac (pouvant être les signes d'une inflammation ou d'une perforation des **intestins**)
- fréquence cardiaque rapide ; fatigue extrême ; prise ou perte de poids ; état vertigineux ou évanouissement ; chute des cheveux ; sensation de froid ; constipation ; maux de tête persistants ou inhabituels (pouvant être les signes d'une inflammation des **glandes**, en particulier la thyroïde, la surrénale, l'hypophyse ou le pancréas)
- sensation de faim ou de soif plus importante qu'en temps normal ; besoin d'uriner plus fréquent qu'en temps normal ; taux élevé de sucre dans le sang ; respiration rapide et profonde ; confusion ; haleine à l'odeur sucrée ; goût sucré ou métallique dans la bouche ou odeur différente de l'urine ou de la sueur (pouvant être les signes d'un **diabète**)
- diminution de la quantité urinée (pouvant être le signe d'une inflammation des **reins**)
- éruption cutanée ; démangeaisons ; ampoules ou ulcères dans la bouche ou les autres muqueuses (pouvant être les signes d'une inflammation de la **peau**)
- douleur dans la poitrine ; essoufflement ; battement cardiaque irrégulier (pouvant être les signes d'une inflammation du **muscle cardiaque**)
- douleurs musculaires ou raideurs ou faiblesse ou fatigue rapide des muscles (pouvant être les signes d'une inflammation ou d'autres problèmes au niveau des **muscles**)
- frissons ou tremblements, démangeaisons ou éruption cutanée, rougeur de la peau, essoufflement ou sifflement respiratoire, état vertigineux ou fièvre (pouvant être les signes de **réactions liées à la perfusion**)
- convulsions ; raideur de la nuque ; maux de tête ; fièvre, frissons ; vomissements ; hypersensibilité des yeux à la lumière ; confusion et somnolence (pouvant être les signes d'une inflammation du **cerveau** ou de la membrane entourant le cerveau et la **moelle épinière**)
- **inflammation de la moelle épinière** (myérite transverse) : les symptômes peuvent inclure une douleur, un engourdissement, des picotements ou une faiblesse dans les bras ou les jambes ; des problèmes de la vessie ou des intestins, y compris le besoin d'uriner plus fréquemment, une incontinence urinaire, des difficultés de miction, et de la constipation.
- douleurs ; faiblesse et paralysie des mains, des pieds ou des bras (pouvant être les signes d'une inflammation des **nerfs**, syndrome de Guillain-Barré)

- douleurs articulaires, gonflement et/ou raideur (pouvant être les signes d'une inflammation des **articulations**, d'une arthrite à médiation immunitaire)
- rougeur des yeux, douleur oculaire, sensibilité à la lumière et/ou modifications de la vision (pouvant être les signes et les symptômes d'une inflammation de l'**œil**, d'une uvéite)
- saignements (saignement du nez ou des gencives) et/ou bleus (pouvant être les signes d'un **faible nombre de plaquettes**).

Consultez votre médecin immédiatement si vous présentez l'un des symptômes ci-dessus.

Enfants et adolescents

IMJUDO ne doit pas être administré à des enfants et des adolescents âgés de moins de 18 ans car il n'a pas été étudié chez ces patients.

Autres médicaments et IMJUDO

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments à base de plantes et des médicaments obtenus sans ordonnance.

Grossesse et fertilité

Ce médicament **n'est pas recommandé pendant la grossesse**. Informez votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse. Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace pendant votre traitement par IMJUDO et pendant au moins 3 mois après la dernière administration.

Allaitement

Informez votre médecin si vous allaitez. On ne sait pas si IMJUDO passe dans le lait maternel humain. Il pourra vous être conseillé de ne pas allaiter pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière administration.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

IMJUDO est peu susceptible d'affecter votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, si vous avez des effets indésirables affectant vos capacités à vous concentrer ou à réagir, vous devez faire attention en cas de conduite d'un véhicule ou d'utilisation de machines.

IMJUDO a une faible teneur en sodium

IMJUDO contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

IMJUDO contient du polysorbate

Ce médicament contient 0,3 mg de polysorbate 80 dans un flacon de 1,25 ml ; ou 3 mg de polysorbate 80 dans un flacon de 15 ml, équivalent à 0,2 mg/ml. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez déjà présenté une allergie.

3. Comment IMJUDO est-il administré

IMJUDO vous sera administré dans un hôpital ou une clinique sous la surveillance d'un médecin expérimenté. Votre médecin vous administrera IMJUDO au moyen d'une perfusion (goutte-à-goutte) dans votre veine pendant environ une heure.

Il est administré en association avec le durvalumab pour le traitement du cancer du foie.

Dose recommandée

- Si vous pesez 40 kg ou plus, la dose est de 300 mg en une fois.
- Si vous pesez moins de 40 kg, la dose sera de 4 mg par kg de poids corporel.

Lorsque IMJUDO est administré en association avec le durvalumab pour votre cancer du foie, vous recevrez d'abord IMJUDO, puis le durvalumab.

Il est administré en association avec le durvalumab et une chimiothérapie pour le traitement du cancer du poumon.

Dose recommandée :

- Si vous pesez 34 kg ou plus, la dose est de 75 mg toutes les 3 semaines
- Si vous pesez moins de 34 kg, la dose sera de 1 mg par kg de poids corporel toutes les 3 semaines.

Vous recevrez généralement 5 doses de IMJUDO au total. Les 4 premières doses sont administrées aux semaines 1, 4, 7 et 10. La cinquième dose est généralement administrée 6 semaines plus tard, à la semaine 16. Votre médecin décidera du nombre exact d'administrations dont vous avez besoin.

Lors d'une administration de IMJUDO en association avec le durvalumab et une chimiothérapie, vous recevrez d'abord IMJUDO, puis le durvalumab et enfin la chimiothérapie.

Si vous manquez un rendez-vous

Il est très important que vous ne manquiez pas une administration de ce médicament. Si vous manquez un rendez-vous, **appelez immédiatement votre médecin** afin de le reprogrammer.

Si vous avez d'autres questions au sujet de votre traitement, demandez plus d'informations 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.

Lors de l'administration d'IMJUDO, vous pouvez présenter certains effets indésirables graves. **Voir rubrique 2** pour en consulter une liste détaillée.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable répertorié ci-dessous, **parlez-en immédiatement à votre médecin**. Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours d'une étude clinique chez des patients recevant IMJUDO en association avec le durvalumab.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours d'essais cliniques chez des patients recevant IMJUDO en association avec le durvalumab :

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

- glande thyroïde hypoactive pouvant être à l'origine d'une fatigue ou d'une prise de poids
- toux
- diarrhée
- douleur à l'estomac
- tests anormaux de la fonction hépatique (aspartate aminotransférase augmentée, alanine aminotransférase augmentée)
- éruption cutanée
- irritation
- fièvre
- gonflement des jambes (œdème périphérique)

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- infection des voies respiratoires supérieures
- infection pulmonaire (pneumonie)

- syndrome pseudogrippal
- infections des tissus mous buccaux et dentaires
- glande thyroïde hyperactive pouvant causer un rythme cardiaque élevé ou une perte de poids
- inflammation de la glande thyroïde (thyroïdite)
- diminution des sécrétions hormonales produites par les glandes surrénales pouvant être à l'origine d'une fatigue
- inflammation des poumons (pneumopathie inflammatoire)
- tests anormaux de la fonction pancréatique
- inflammation des intestins (colite)
- inflammation du pancréas (pancréatite)
- inflammation du foie (hépatite)
- inflammation de la peau
- sueurs nocturnes
- douleur musculaire (myalgie)
- tests anormaux de la fonction rénale (créatininémie augmentée)
- douleur lorsque vous urinez (dysurie)
- réaction à la perfusion du médicament pouvant être à l'origine d'une fièvre ou d'une rougeur de la peau

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- infection fongique dans la bouche
- faible nombre de plaquettes avec des signes de saignements et d'écchymoses excessifs (thrombopénie immunitaire)
- diminution de l'activité de la glande hypophysaire ; inflammation de la glande hypophysaire
- diabète sucré de type 1
- affection dans laquelle les muscles s'affaiblissent et se fatiguent rapidement (myasthénie gravis)
- inflammation de la membrane entourant la moelle épinière et le cerveau (méningite)
- inflammation du cœur (myocardite)
- voix enrouée (dysphonie)
- fibrose du tissu pulmonaire
- formation de bulles ou de cloques sur la peau
- inflammation des muscles (myosite)
- inflammation des muscles et des vaisseaux
- inflammation des reins (néphrite) pouvant diminuer la quantité d'urine
- inflammation des articulations (arthrite à médiation immunitaire)
- inflammation des muscles provoquant des douleurs ou des raideurs (pseudopolyarthrite rhizomélique)

Rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1000)

- diabète insipide
- inflammation de l'œil (uvéite)
- inflammation du cerveau (encéphalite)
- inflammation des nerfs (syndrome de Guillain-Barré)
- trou dans l'intestin (perforation intestinale)
- maladie cœliaque (caractérisée par des symptômes tels que des douleurs à l'estomac, une diarrhée et des ballonnements après la consommation d'aliments contenant du gluten)
- inflammation de la vessie (cystite). Les signes et symptômes peuvent inclure des mictions fréquentes et/ou douloureuses, une envie pressante d'uriner, du sang dans les urines, une douleur ou une pression dans le bas-ventre.

Autres effets indésirables rapportés à une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- inflammation d'une partie de la moelle épinière (myélite transverse)

- absence ou réduction des enzymes digestives produites par le pancréas (insuffisance pancréatique exocrine)

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours d'essais cliniques chez des patients recevant IMJUDO en association avec le durvalumab et une chimiothérapie à base de platine :

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

- infection des voies respiratoires supérieures
- infection pulmonaire (pneumonie)
- faible taux de globules rouges
- faible taux de globules blancs.
- faible taux de plaquettes
- glande thyroïde hypoactive pouvant être à l'origine d'une fatigue ou d'une prise de poids
- diminution de l'appétit
- toux
- nausées
- diarrhée
- vomissements
- constipation
- tests anormaux de la fonction hépatique (aspartate aminotransférase augmentée/alanine aminotransférase augmentée)
- chute des cheveux
- éruption cutanée
- irritation
- articulations douloureuses (arthralgie)
- sensation de fatigue ou sensation de malaise
- fièvre

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- syndrome pseudogrippal
- infection fongique dans la bouche
- faible taux de globules blancs avec des signes de fièvre
- faible taux de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes (pancytopénie)
- glande thyroïde hyperactive pouvant causer un rythme cardiaque rapide ou une perte de poids
- diminution des sécrétions hormonales produites par les glandes surrénales pouvant être à l'origine d'une fatigue
- diminution de l'activité de la glande hypophysaire ; inflammation de la glande hypophysaire
- inflammation de la glande thyroïde (thyroïdite)
- inflammation des nerfs provoquant un engourdissement, une faiblesse, des picotements ou une sensation de brûlure des bras et des jambes (neuropathie périphérique)
- inflammation des poumons (pneumopathie inflammatoire)
- voix enrouée (dysphonie)
- inflammation de la bouche ou des lèvres
- tests anormaux de la fonction pancréatique
- douleur à l'estomac
- inflammation des intestins (colite)
- inflammation du pancréas (pancréatite)
- inflammation du foie (hépatite) pouvant être à l'origine de nausées ou d'une baisse de l'appétit
- douleur musculaire (myalgie)
- tests anormaux de la fonction rénale (créatinine sanguine augmentée)
- douleur lorsque vous urinez (dysurie)
- gonflement des jambes (œdème périphérique)
- réaction à la perfusion du médicament pouvant être à l'origine d'une fièvre ou d'une rougeur de la peau

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- infections des tissus mous buccaux et dentaires
- faible nombre de plaquettes avec signes de saignements et de bleus excessifs (thrombopénie immunitaire)
- diabète insipide
- diabète sucré de type 1
- inflammation du cerveau (encéphalite)
- inflammation du cœur (myocardite)
- fibrose du tissu pulmonaire
- formation de bulles ou de cloques sur la peau
- sueurs nocturnes
- inflammation de la peau
- inflammation des muscles (myosite)
- inflammation des muscles et des vaisseaux
- inflammation des reins (néphrite) pouvant diminuer la quantité d'urine
- inflammation de la vessie (cystite). Les signes et symptômes peuvent inclure des mictions fréquentes et/ou douloureuses, des envies pressantes d'uriner, du sang dans les urines, des douleurs ou une pression dans le bas-ventre.
- inflammation de l'œil (uvéite)
- inflammation des articulations (arthrite à médiation immunitaire)

Rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1000)

- affection dans laquelle les muscles s'affaiblissent et se fatiguent rapidement (myasthénie grave)
- inflammation des nerfs (syndrome de Guillain-Barré)
- inflammation de la membrane entourant la moelle épinière et le cerveau (méningite)
- trou dans l'intestin (perforation intestinale)
- maladie cœliaque (caractérisée par des symptômes tels que des douleurs à l'estomac, une diarrhée et des ballonnements après la consommation d'aliments contenant du gluten)

Autres effets indésirables rapportés à une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- inflammation d'une partie de la moelle épinière (myélite transverse)
- absence ou réduction des enzymes digestives produites par le pancréas (insuffisance pancréatique exocrine)
- inflammation des muscles provoquant des douleurs ou des raideurs (pseudopolyarthrite rhizomélique)

Consultez votre médecin immédiatement si vous présentez l'un des effets indésirables ci-dessus.

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 IMJUDO

IMJUDO vous sera administré dans un hôpital ou une clinique et le professionnel de santé sera responsable de sa conservation.

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 l'étiquette du 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.

N'utilisez pas ce médicament s'il est trouble, présente une coloration anormale ou contient des particules visibles.

Ne pas conserver de solution inutilisée pour une réutilisation. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient IMJUDO

La substance active est le trémélimumab.

Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 20 mg de trémélimumab.

Un flacon contient soit 300 mg de trémélimumab dans 15 ml de solution à diluer, soit 25 mg de trémélimumab dans 1,25 ml de solution à diluer.

Les autres composants sont : histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, tréhalose dihydraté, édétate disodique dihydraté (voir rubrique 2 « IMJUDO a une faible teneur en sodium »), polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

Comment se présente IMJUDO et contenu de l'emballage extérieur

IMJUDO solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile) est une solution sans conservateur, limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune, exempté de toute particule visible.

Il est disponible en présentations contenant soit 1 flacon en verre de 1,25 ml de solution à diluer, soit 1 flacon en verre de 15 ml de solution à diluer.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Suède

Fabricant

AstraZeneca AB

Gärtunavägen

SE-152 57 Södertälje

Suède

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

AstraZeneca S.A./N.V.

Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: +370 5 2660550

България
АстраЗенека България ЕООД
Tel.: +359 24455000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)
DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polksa
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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 :

Préparation et administration de la perfusion

- Les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement avant leur administration afin de déceler d'éventuelles particules ou une coloration anormale. La solution à diluer est limpide à opalescente, incolore à légèrement jaune, exempte de toute particule visible. Jeter le flacon si la solution est trouble, présente une coloration anormale ou contient des particules visibles.
- Ne pas secouer le flacon.
- Prélever le volume requis de solution à diluer du(des) flacon(s) et le transférer dans une poche pour perfusion intraveineuse contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %) pour préparer une solution diluée dont la concentration finale est comprise entre 0,1 et 10 mg/ml. Mélanger la solution diluée en retournant délicatement la poche.
- Utiliser le médicament immédiatement après dilution. La solution diluée ne doit pas être congelée. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la durée totale entre la perforation du flacon et le début de l'administration ne doit pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou 12 heures à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C). Si elles sont réfrigérées, laisser les poches pour perfusion intraveineuse reprendre la température ambiante de la pièce avant de les utiliser. Administrer la solution pour perfusion par voie intraveineuse pendant 1 heure à l'aide d'un filtre 0,2 ou 0,22 micron en ligne stérile à faible fixation protéïnique.
- Ne pas administrer simultanément d'autres médicaments par la même ligne de perfusion.
- IMJUDO est unidose. Jeter toute solution inutilisée restant dans le flacon.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

ANNEXE IV

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Conclusions scientifiques

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

Au vu des données disponibles sur la pseudopolyarthrite rhizomélique , le PRAC considère qu'une relation de cause à effet entre le trémélimumab en association avec le durvalumab et la pseudopolyarthrite rhizomélique est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant du trémélimumab devraient être modifiées en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

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

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.