

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

LOQTORZI 240 mg, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de solution à diluer pour perfusion contient 240 mg de toripalimab.

Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 40 mg de toripalimab.

Le toripalimab est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G4 (IgG4) produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant.

Excipients à effet notoire

Chaque flacon de 6 ml moins de contient 1 mmol (23 mg) de sodium et 1,2 mg de polysorbate 80.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune, essentiellement exempte de particules visibles. La solution à diluer a un pH de 5,5 à 6,5 et une osmolalité de 260 à 340 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

LOQTORZI, en association au cisplatine et à la gemcitabine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome du nasopharynx métastatique ou récidivant, non éligible à un traitement par chirurgie ou par radiothérapie.

LOQTORZI, en association au cisplatine et au paclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récidivant ou métastatique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et supervisé par des médecins expérimentés dans le traitement du cancer.

Posologie

Le schéma posologique recommandé de LOQTORZI est 240 mg administrés toutes les 3 semaines par perfusion intraveineuse en 60 minutes pour la première perfusion. Si aucune réaction significative liée à la perfusion n'est survenue au cours de la première perfusion, les perfusions suivantes pourront être administrées en 30 minutes.

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ou jusqu'à une durée maximale de 24 mois.

Modifications de dose

Les modifications recommandées destinées à gérer un effet indésirable sont fournies dans le tableau 1.

Voir le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des autres produits utilisés en association avec LOQTORZI.

Tableau 1 : Modifications de traitement recommandées pour LOQTORZI

Effet indésirable	Sévérité ¹	Modification de traitement
Effets indésirables à médiation immunitaire		
Pneumopathie inflammatoire	Grade 2	Suspendre ²
	Grade 3 ou 4	Arrêter définitivement
Diarrhée/colite	Grade 2 ou 3	Suspendre ²
	Grade 4	Arrêter définitivement
Hépatite	Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)/ alanine aminotransférase (ALAT) à plus de 3 fois et jusqu'à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou Augmentation de la bilirubine totale à plus de 1,5 fois et jusqu'à 3 fois la LSN	Suspendre ²
	Augmentation de l'ASAT ou ALAT à plus de 5 fois la LSN ou Augmentation de la bilirubine totale à plus de 3 fois la LSN	Arrêter définitivement
Endocrinopathies	Insuffisance surrénalienne ou hypophysite de grade 2 à 4	Suspendre jusqu'à ce que l'état du patient soit stable sur le plan clinique avec un traitement hormonal substitutif ²
	Hyperthyroïdie ou thyroïdite de grade 3 ou 4	Suspendre jusqu'à ce que l'état du patient soit stable sur le plan clinique avec une prise en charge médicale appropriée
	Diabète de grade 3 ou 4	Suspendre jusqu'à ce que l'état du patient soit stable sur le plan clinique avec un traitement antihyperglycémique (insuline)
	Hypothyroïdie de grade 1 à 4	Prendre en charge avec un traitement hormonal substitutif sans interruption du toripalimab

Effet indésirable	Sévérité ¹	Modification de traitement
Effets indésirables à médiation immunitaire		
Néphrite avec dysfonction rénale	Augmentation de la créatinine sanguine de grade 2 ou 3	Suspendre ²
	Augmentation de la créatinine sanguine de grade 4	Arrêter définitivement
Affections dermatologiques exfoliatrices	Suspicion de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET) ou de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)	Suspendre ²
	SSJ, NET ou DRESS confirmé	Arrêter définitivement
Myocardite	Grade 2, 3 ou 4	Arrêter définitivement
Myosite	Grade 2 ou 3	Suspendre ou arrêter définitivement en fonction de la sévérité ²
	Grade 4	Arrêter définitivement
Autres effets indésirables (entre autres toxicités neurologiques, pancréatite, iritis, uvéite, cystite à médiation immunitaire, arthrite inflammatoire à médiation immunitaire)	Grade 2 ou 3	Suspendre ou arrêter définitivement en fonction du type et de la sévérité ²
	Grade 4	Arrêter définitivement
Réactions liées à la perfusion		
Réactions liées à la perfusion	Grade 1 ou 2	Interrompre la perfusion ou ralentir le débit de perfusion
	Grade 3 ou 4	Arrêter la perfusion. Arrêter définitivement

¹ Basée sur la version 5.0 de la classification CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) du National Cancer Institute (NCI)

² Reprendre le traitement par LOQTORZI chez les patients dont les symptômes se sont résolus à un grade 0-1 après diminution progressive des corticostéroïdes. Si la sévérité des symptômes n'est pas inférieure à un grade 1 dans les 12 semaines qui suivent l'instauration des stéroïdes ou si la dose de prednisone ne peut pas être réduite à 10 mg par jour (ou équivalent) dans les 12 semaines qui suivent l'instauration des stéroïdes, ou en cas d'endocrinopathies, si l'état n'est pas stabilisé sur le plan clinique avec un traitement hormonal substitutif, arrêter définitivement le traitement.

Carte patient

Tous les prescripteurs de LOQTORZI doivent informer les patients sur la carte patient et leur expliquer ce qu'ils doivent faire s'ils présentent tout symptôme d'effets indésirables à médiation immunitaire. Le médecin remettra une carte patient à chaque patient.

Populations particulières

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère sont insuffisantes pour établir des recommandations posologiques (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Les données chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère sont insuffisantes pour établir des recommandations posologiques (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

LOQTORZI doit être administré par voie intraveineuse uniquement sous la forme d'une perfusion. La première perfusion doit être administrée en 60 minutes à l'aide d'une pompe à perfusion en utilisant un filtre en ligne (taille de pores de 0,2 micron ou 0,22 micron). Si aucune réaction liée à la perfusion ne survient au cours de la première perfusion, les perfusions suivantes pourront être administrées en 30 minutes.

Ne pas co administrer d'autres médicaments par la même ligne de perfusion.

Si LOQTORZI est administré le même jour qu'une chimiothérapie, il doit être administré avant la chimiothérapie.

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Effets indésirables à médiation immunitaire

Des effets indésirables à médiation immunitaire potentiellement graves ou mortels peuvent survenir chez les patients traités par des anticorps bloquant la voie de la protéine 1 de mort cellulaire programmée/protéine ligand 1 de mort cellulaire programmée (PD-1/PD-L1), y compris le toripalimab. Bien que les effets indésirables à médiation immunitaire surviennent généralement pendant le traitement par des anticorps bloquant PD-1/PD-L1, des symptômes peuvent également se manifester après l'arrêt du traitement. Des effets indésirables à médiation immunitaire peuvent survenir dans un organe ou tissu quelconque et peuvent toucher plusieurs systèmes d'organes simultanément. Les effets indésirables à médiation immunitaire importants présentés dans cette rubrique n'incluent pas tous les effets à médiation immunitaire graves ou d'issue fatale possibles.

Une identification et une prise en charge précoce des effets indésirables à médiation immunitaire sont essentielles pour veiller à une utilisation sûre des anticorps bloquant PD-1/PD-L1. Les patients doivent être surveillés étroitement pour détecter les symptômes et les signes d'effets indésirables à médiation immunitaire. Des paramètres de chimie clinique tels que les enzymes hépatiques, la créatinine et la fonction thyroïdienne doivent être évalués lors de la visite initiale et régulièrement pendant le traitement. En cas de suspicion d'effets indésirables à médiation immunitaire, il convient de faire un bilan approprié pour exclure d'autres étiologies, dont l'infection. Une prise en charge médicale doit être instaurée rapidement et comprendre une consultation de spécialistes au besoin.

En fonction du type et de la sévérité de l'effet indésirable, le traitement par toripalimab doit être suspendu ou arrêté définitivement (voir rubrique 4.2). Si le traitement par toripalimab doit être suspendu ou arrêté définitivement, une corticothérapie systémique (1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent) doit être administrée jusqu'à l'amélioration des symptômes au grade 1 ou inférieur. En cas de suspicion de myocardite, un traitement par stéroïdes à haute dose (p. ex. 1 g/jour de méthylprednisolone par voie intraveineuse pendant 3 à 5 jours) doit être instauré. Au retour à un grade 1 ou inférieur, il convient de commencer une diminution progressive des corticostéroïdes. Chez les patients dont les effets indésirables à médiation immunitaire ne peuvent pas être contrôlés par une corticothérapie, l'administration d'autres immunosuppresseurs systémiques doit être envisagée. Pour les endocrinopathies, un traitement hormonal substitutif doit être instauré selon les besoins.

Le traitement par toripalimab peut être repris dans les 12 semaines qui suivent la dernière dose de toripalimab si l'effet indésirable s'améliore jusqu'à un grade ≤ 1 et la dose de corticostéroïde a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.

Le traitement par toripalimab doit être définitivement arrêté en cas d'effet indésirable à médiation immunitaire de grade 3 récurrent et de toxicité due à un effet indésirable à médiation immunitaire de grade 4, sauf pour les endocrinopathies contrôlées par traitement hormonal substitutif (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Les recommandations de prise en charge de la toxicité en cas d'effets indésirables ne nécessitant pas nécessairement de stéroïdes systémiques (p. ex., les endocrinopathies et les réactions cutanées) sont traitées ci-dessous.

Chez les patients atteints d'une maladie auto-immune (MAI) préexistante, les données issues d'études observationnelles suggèrent que le risque d'effets indésirables à médiation immunitaire après un traitement par inhibiteur de point de contrôle immunitaire peut être accru par rapport au risque chez les patients n'ayant pas de MAI préexistante. De plus, les poussées de MAI sous-jacente étaient fréquentes, mais la majorité étaient légères et gérables.

Pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire

Le toripalimab peut provoquer une pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes de pneumopathie. Une pneumopathie suspectée doit être confirmée par un examen radiographique et les autres causes doivent être exclues. La prise en charge des patients doit inclure les modifications du traitement par toripalimab et des corticostéroïdes, selon le tableau clinique (voir la rubrique 4.2 et les instructions pour la corticothérapie de la rubrique 4.4 ci-dessus).

Colite à médiation immunitaire

Le toripalimab peut provoquer une colite à médiation immunitaire qui peut se manifester avec une diarrhée (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes de colite. Leur prise en charge doit inclure les modifications du traitement par toripalimab, des anti-diarrhéiques et des corticostéroïdes, selon le tableau clinique (voir la rubrique 4.2 et les instructions pour la corticothérapie de la rubrique 4.4 ci-dessus). En cas de colite réfractaire aux corticostéroïdes, il faut envisager de répéter le bilan infectieux afin d'exclure d'autres étiologies. Une infection/réactivation d'une infection à cytomégalovirus (CMV) a été signalée chez des patients recevant des anticorps bloquant PD-1/PD-L1 atteints de colite à médiation immunitaire réfractaire aux corticostéroïdes.

Hépatotoxicité et hépatite à médiation immunitaire

Le toripalimab peut provoquer une hépatite immuno-médiée (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés régulièrement et en fonction de l'évaluation clinique pour détecter des changements de la fonction hépatique. La prise en charge des patients doit inclure les modifications du traitement par toripalimab (voir rubrique 4.2) et des corticostéroïdes, selon le tableau clinique (voir les instructions pour la corticothérapie de la rubrique 4.4 ci-dessus).

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Insuffisance surrénalienne

Le toripalimab peut provoquer une insuffisance surrénalienne primaire ou secondaire (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes d'insuffisance surrénalienne. Pour l'insuffisance surrénalienne de grade 2 à 4, le traitement par toripalimab doit être suspendu jusqu'à ce que l'état du patient soit stable sur le plan clinique avec un traitement hormonal substitutif physiologique (voir rubrique 4.2).

Hypophysite

Le toripalimab peut provoquer une hypophysite à médiation immunitaire (voir rubrique 4.8). Une hypophysite peut se manifester avec des symptômes aigus accompagnés d'effets de masse tels que la céphalée, la photophobie ou des déficits du champ visuel. Une hypophysite peut provoquer un hypopituitarisme. Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes d'hypophysite. Pour l'hypophysite de grades 2 à 4, le traitement par toripalimab doit être suspendu jusqu'à ce que l'état du patient soit stable sur le plan clinique avec un traitement hormonal substitutif physiologique (voir rubrique 4.2).

Troubles de la thyroïde

Le toripalimab peut provoquer des troubles de la thyroïde à médiation immunitaire (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés avant et régulièrement pendant le traitement et en fonction de l'évaluation clinique pour détecter des troubles de la thyroïde.

L'hypothyroïdie peut être prise en charge avec un traitement substitutif sans interruption du toripalimab et sans corticostéroïdes (voir rubrique 4.2). Une thyroïdite peut se manifester avec ou sans dysfonctionnement thyroïdien concomitant. La thyroïdite et l'hyperthyroïdie peuvent faire l'objet d'une prise en charge symptomatique, ce qui peut inclure une suppression de la thyroïde et/ou une corticothérapie pour la thyroïdite aiguë. Le traitement par toripalimab doit être suspendu pour une thyroïdite ou une hyperthyroïdie de grade ≥ 3 jusqu'à ce que celle-ci soit contrôlée médicalement et que l'état du patient soit stable sur le plan clinique. Les patients doivent être surveillés pour détecter une hypothyroïdie qui pourrait suivre une hyperthyroïdie ou une thyroïdite. La fonction thyroïdienne et le taux d'hormone thyroïdienne doivent être surveillés pour veiller à une substitution hormonale adéquate.

Diabète de type 1, pouvant être associé à une acidocétose diabétique

Le toripalimab peut provoquer un diabète de type 1 à médiation immunitaire (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour détecter une hyperglycémie ou d'autres signes et symptômes de diabète. Une insulinothérapie doit être instaurée pour le diabète de type 1 selon le tableau clinique et le traitement par toripalimab doit être suspendu chez les patients présentant une hyperglycémie de grade ≥ 3 . Le traitement par toripalimab peut être repris lorsque le diabète est contrôlé par une prise en charge médicale incluant une insulinothérapie et que l'état du patient est stable sur le plan clinique (voir rubrique 4.2).

Néphrite à médiation immunitaire

Le toripalimab peut provoquer une néphrite à médiation immunitaire (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour détecter des changements de la fonction rénale et les autres causes de dysfonction rénale doivent être exclues. Le traitement par toripalimab doit être modifié (voir la rubrique 4.2) et un traitement par corticostéroïdes doit être instauré, selon le tableau clinique (voir les instructions pour le traitement par corticostéroïdes de la rubrique 4.4 ci-dessus).

Effets indésirables cutanés à médiation immunitaire

Le toripalimab peut provoquer une dermatite ou une éruption cutanée à médiation immunitaire (voir rubrique 4.8). Des cas de dermatite exfoliatrice, notamment de syndrome de Stevens-Johnson, de rash médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques et de nécrolyse épidermique toxique ont été signalés chez des patients recevant des anticorps bloquant PD-1/PD-L1.

Les patients doivent être surveillés pour détecter des effets indésirables cutanés. Leur prise en charge doit inclure les modifications du traitement par toripalimab (voir rubrique 4.2) et des corticostéroïdes, selon le tableau clinique (voir les instructions pour la corticothérapie de la rubrique 4.4 ci-dessus).

Myocardite à médiation immunitaire

Le toripalimab peut provoquer une myocardite à médiation immunitaire (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes de myocardite. En cas de suspicion de myocardite, un traitement par stéroïdes à haute dose doit être instauré rapidement et une consultation de cardiologie doit être commencée rapidement et inclure un bilan diagnostique conforme aux recommandations cliniques actuelles. La prise en charge des patients doit inclure les modifications du traitement par toripalimab (voir rubrique 4.2) et des corticostéroïdes, selon le tableau clinique (voir les instructions pour la corticothérapie de la rubrique 4.4 ci-dessus). L'ajout d'immunosuppresseurs doit être envisagé si l'événement ne s'améliore pas dans les 48 heures qui suivent le début de la corticothérapie.

Myosite à médiation immunitaire

Le toripalimab peut provoquer une myosite à médiation immunitaire (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes de myosite. En cas de suspicion de myosite, les taux sériques d'aldolase et de créatine kinase doivent être surveillés et un bilan diagnostique conforme aux recommandations cliniques actuelles doit être envisagé. La prise en charge des patients doit inclure les modifications du traitement par toripalimab (voir rubrique 4.2) et des corticostéroïdes, selon le tableau clinique (voir les instructions pour la corticothérapie de la rubrique 4.4 ci-dessus).

Autres effets indésirables à médiation immunitaire

Étant donné le mécanisme d'action du toripalimab, d'autres effets indésirables à médiation immunitaire peuvent survenir, notamment des effets potentiellement graves (p. ex., encéphalite, neuropathie démyélinisante [y compris syndrome de Guillain-Barré], syndrome myasthénique, sarcoïdose, vasculite, rhabdomyolyse). Les effets indésirables à médiation immunitaire significatifs signalés chez moins de 1 % des patients traités par toripalimab dans les études cliniques comprenaient la pancréatite, l'iritis, l'uvéite, l'arthrite inflammatoire à médiation immunitaire et la cystite à médiation immunitaire. Les patients doivent être surveillés pour détecter des effets indésirables à médiation immunitaire. Leur prise en charge doit inclure les modifications du traitement par toripalimab (voir rubrique 4.2) et des corticostéroïdes, selon le tableau clinique (voir les instructions pour la corticothérapie de la rubrique 4.4 ci-dessus).

Effets indésirables liés à une greffe

Le rejet d'une greffe d'organe solide a été signalé après la mise sur le marché chez des patients traités par inhibiteurs de PD-1. Le traitement par toripalimab peut augmenter le risque de rejet chez les receveurs d'une greffe d'organe solide. Le rapport entre les bénéfices du traitement par toripalimab et le risque de rejet d'organe doit être pris en considération chez ces patients.

Des complications fatales et d'autres complications graves peuvent survenir chez les patients ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) avant ou après un traitement par un anticorps bloquant PD-1/PD-L1. Les complications liées à une greffe comprennent la maladie du greffon contre l'hôte suraiguë, la maladie du greffon contre l'hôte aiguë, la maladie du greffon contre l'hôte chronique, la maladie veino-occlusive du foie après un conditionnement d'intensité réduite, et un syndrome fébrile nécessitant des stéroïdes sans cause infectieuse identifiée. Ces complications peuvent survenir malgré l'administration d'un traitement intermédiaire entre le blocage de PD-1/PD-L1 et la GCSH. Les patients doivent être suivis étroitement pour détecter des signes de complications liées à la greffe et intervenir rapidement. Le rapport entre les bénéfices et les risques du traitement par un anticorps bloquant PD-1/PD-L1 doit être pris en considération avant et après une GCSH allogénique.

Réactions liées à la perfusion

Le toripalimab peut provoquer des réactions liées à la perfusion sévères et potentiellement mortelles (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes de réactions liées à la perfusion. Les modifications du traitement par toripalimab et des soins de support doivent être mis en place (voir rubrique 4.2). Pour les patients présentant des réactions liées à la

perfusion, l'administration préalable d'antipyrétiques et d'antihistaminiques peut être envisagée pour atténuer le risque de réactions ultérieures à la perfusion.

Patients exclus des études cliniques

Les patients présentant des infections actives (tuberculose, hépatite B ou C ou infection au VIH), un état immunodéprimé (corticostéroïdes systémiques > 10 mg par jour de prednisone ou équivalent au cours des 2 semaines précédant la randomisation), des maladies auto-immunes systémiques actives (sauf hypothyroïdie ou diabète contrôlés), des métastases du système nerveux central actives ou non traitées, ou un indice de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 , ou ayant des antécédents de pneumopathie interstitielle diffuse n'étaient pas admissibles aux études cliniques du toripalimab. Il existe des données limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 5.2).

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

Excipient à effet notoire

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

Ce médicament contient 1,2 mg de polysorbate 80 par flacon de 6 ml, équivalent à 0,2 mg/ml. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

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

Aucune étude d'interaction formelle n'a été réalisée. Le toripalimab étant éliminé de la circulation par catabolisme, aucune interaction médicamenteuse métabolique n'est attendue. Le toripalimab n'est pas un substrat du cytochrome P450 ou de transporteurs de substances actives. Le toripalimab n'est pas une cytokine et il est peu probable qu'il soit un modulateur de cytokines. En outre, l'interaction pharmacocinétique (PK) du toripalimab avec des substances actives à petites molécules n'est pas attendue. Il n'existe aucune indication d'interaction médiée par une clairance non spécifique de dégradation lysosomale des anticorps.

L'utilisation de corticostéroïdes systémiques ou d'immunosuppresseurs doit être évitée avant le début du traitement par toripalimab, du fait de leur possible interférence avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité de toripalimab. Toutefois, les corticostéroïdes systémiques ou d'autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés après l'instauration du toripalimab pour traiter des effets indésirables à médiation immunitaire (voir rubrique 4.4). Les corticostéroïdes peuvent aussi être utilisés en prémédication quand le toripalimab est utilisé en association à une chimiothérapie, en prophylaxie antiémétique et/ou pour atténuer les effets indésirables liés à la chimiothérapie.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception

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

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du toripalimab chez la femme enceinte. Aucune étude sur les animaux n'a été menée avec le toripalimab ; toutefois, des études sur les animaux ont montré que l'inhibition de la voie PD-1/PD-L1 peut augmenter le risque de rejet immunologique du fœtus en développement et ainsi la mort du fœtus (voir rubrique 5.3). L'immunoglobuline G4 (IgG4) humaine traversant la barrière placentaire, le toripalimab peut donc potentiellement être transmis de la mère au fœtus en développement. Le toripalimab ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception efficace à moins que le bénéfice clinique ne l'emporte nettement sur le risque potentiel.

Allaitement

On ne sait pas si le toripalimab est excrété dans le lait maternel. Étant donné que les anticorps (notamment l'IgG4) sont excrétés dans le lait maternel, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'arrêter l'allaitement soit d'arrêter/de ne pas instaurer le traitement par toripalimab, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la femme.

Si une femme décide de recevoir un traitement par toripalimab, elle devra être informée de ne pas allaiter pendant le traitement par toripalimab et pendant au moins 4 mois après la dernière administration de toripalimab.

Fertilité

Aucune étude visant à évaluer l'effet du toripalimab sur la fertilité n'a été réalisée (voir rubrique 5.3).

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

Le toripalimab a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Chez certains patients, une sensation vertigineuse et de la fatigue ont été signalées après l'administration du toripalimab (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Toripalimab en association avec une chimiothérapie à base de platine (voir rubrique 4.2)

La sécurité du toripalimab en association à une chimiothérapie à base de platine a été évaluée chez 403 patients atteints d'un carcinome du nasopharynx (CNP) ou d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) recevant 240 mg de toripalimab toutes les 3 semaines dans les études JUPITER-02 ou JUPITER-06. La durée médiane de traitement chez ces patients était de 6,5 mois (intervalle de 1 jour à 2,1 ans). Les fréquences incluses ci-dessous dans le tableau 2 sont basées sur tous les effets indésirables médicamenteux signalés, quelle que soit l'évaluation de la causalité par l'investigateur. Dans cette population de patients, les effets indésirables les plus fréquents étaient l'anémie (44,9 %), la leucopénie (41,7 %), la neutropénie (39,0 %), la thrombopénie (30,3 %), la nausée (29,8 %), le vomissement (27,3 %), l'appétit diminué (23,8 %), l'éruption cutanée (23,8 %), la fatigue (23,6 %), le bilan hépatique anormal (22,3 %), l'hypothyroïdie (18,4 %), la constipation (16,6 %), la neuropathie (15,1 %), la colite (14,1 %), la fièvre (13,6 %), la toux (11,4 %), le prurit (11,4 %), la diminution de la clairance de la créatinine (11,2 %), et l'hyponatrémie (10,2 %). Les incidences des effets indésirables de grades 3 à 5 chez les patients atteints de CNP étaient de 81,5 % pour le toripalimab en association et de 83,9 % pour la chimiothérapie seule et, chez les patients atteints de CEO, étaient de 24,9 % pour le toripalimab en association et de 13,6 % pour la chimiothérapie seule.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables observés dans les études cliniques évaluant le toripalimab en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie sont répertoriés dans le tableau 2. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : 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 groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Le tableau 2 inclut uniquement les effets indésirables liés au traitement. Les fréquences des effets indésirables issues des études cliniques sont les fréquences des événements indésirables toutes causes confondues, dans lesquels une proportion des événements d'un effet indésirable peut avoir d'autres causes que le médicament, telles que la maladie, d'autres médicaments ou des causes sans rapport. Les

effets indésirables signalés dans les études cliniques sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et par fréquence.

Des données de sécurité ont été obtenues chez 1 514 patients exposés au toripalimab (parmi lesquels, 1 100 patients ont été exposés au toripalimab en monothérapie et 514 patients en association à une chimiothérapie) avec une durée d'exposition moyenne (intervalle de 0,03 mois à 35,9 mois) au toripalimab de 7,0 mois et une durée d'exposition médiane de 3,7 mois (intervalle interquartile : 8,7 mois) dans 15 études cliniques de phase I, II ou III. Voir la rubrique 5.1 pour des informations sur les caractéristiques démographiques et les caractéristiques à l'inclusion des participants des études cliniques principales.

Lorsque le toripalimab est administré en association avec une chimiothérapie, il convient de se référer aux RCP des médicaments respectifs du traitement en association avant l'instauration du traitement.

Tableau 2 : Effets indésirables observés chez des patients traités par toripalimab

Infections et infestations	
Très fréquent	infections des voies respiratoires supérieures
Fréquent	pneumonie, infection des voies urinaires, infection (sans précisions du site ou du pathogène), infections de l'oreille ¹ , infections dentaires et des tissus mous buccaux ² , infection à herpès simplex/infection zostérienne
Peu fréquent	conjonctivite, gingivite, infections de la peau et du tissu sous-cutané ³ , infections de la peau, bactériémie, infection des orteils, périonyxis/dermatophytose de l'ongle, ostéomyélite, tuberculose pulmonaire
Rare	diverticulite, réactivation de l'hépatite B, abcès musculaire, sepsis urinaire
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Fréquent	douleur tumorale
Peu fréquent	hémorragie tumorale, rupture de tumeur
Rare	syndrome myélodysplasique
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	anémie, leucopénie, neutropénie, thrombopénie
Fréquent	leucocytose, polynucléose neutrophile, lymphopénie
Peu fréquent	coagulopathie, insuffisance de la moelle osseuse, myélosuppression
Rare	éosinopénie, pancytopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	hypersensibilité/maladie sérique
Affections endocriniennes	
Très fréquent	hypothyroïdie
Fréquent	hyperthyroïdie
Peu fréquent	thyroïdite, insuffisance surrénalienne/cortisol diminué, trouble thyroïdien (à part hypothyroïdie et hyperthyroïdie), hypophysite/syndrome de la selle turcique vide
Rare	hyperparathyroïdisme, hypopituitarisme
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	appétit diminué, hyponatrémie, poids diminué, hypoprotidémie, hyperglycémie, hypokaliémie, hyperuricémie/goutte
Fréquent	hypochlorémie, hypomagnésémie, hypocalcémie, hypophosphatémie, hyperkaliémie, hypercalcémie, hypoglycémie, déshydratation
Peu fréquent	déséquilibre électrolytique, hyperphosphatémie, hypernatrémie, trouble acidobasique ⁴ , diabète, malnutrition, hypovolémie
Rare	hypolipidémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	hypersomnie/insomnie
Peu fréquent	dépression/dysphorie, anxiété
Rare	troubles mentaux, tic
Affections du système nerveux	
Très fréquent	neuropathie ⁵

Fréquent	sensation vertigineuse, céphalée, neurotoxicité, dysgueusie
Peu fréquent	somnolence, syncope, encéphalopathie, épilepsie, tremblement, atteinte de la mémoire, dysarthrie, trouble du système nerveux, trouble de la parole
Rare	perturbation de l'attention, hémorragie intracrânienne, paraplégie
Affections oculaires	
Fréquent	troubles de la vision
Peu fréquent	inflammation de l'œil ⁶ , anomalie de l'oculomotricité, œdème papillaire
Rare	blépharochalasis, crise glaucomatocyclitique, hypermétropie, hémorragie rétinienne
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	trouble de l'oreille ⁷
Peu fréquent	vertige, surdité
Affections cardiaques	
Très fréquent	arythmie ⁸
Peu fréquent	épanchement péricardique, insuffisance cardiaque/dysfonction cardiaque, myocardite/myocardite à médiation immunitaire, lésion myocardique, ischémie myocardique, gêne cardiaque
Rare	valvulopathie aortique, trouble cardiaque
Affections vasculaires	
Fréquent	hypertension, hypotension/hypotension orthostatique, embolies et thromboses
Peu fréquent	phlébite
Rare	anévrisme de l'aorte, bouffée congestive
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	toux
Fréquent	dyspnée, pneumopathie/maladie pulmonaire à médiation immunitaire/pneumopathie interstitielle diffuse, affections des voies respiratoires supérieures ⁹ , hémoptysie, épistaxis, épanchement pleural, hoquet, dysphonie, rhinite allergique
Peu fréquent	congestion nasale, insuffisance respiratoire, bronchospasme, trouble des sinus, pneumopathie d'inhalation, expectoration augmentée, fistule trachéo-œsophagienne
Rare	hydrothorax, pleurésie, épaississement des cordes vocales
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	nausée/dyspepsie/éructation, vomissement, constipation/dyschésie, colite/diarrhée, douleur abdominale
Fréquent	stomatite, distension abdominale/flatulence, bouche sèche, dysphagie, douleur dentaire, hémorragie gastro-intestinale, reflux gastro-œsophagien/hyperchlorhydrie
Peu fréquent	obstruction intestinale/subiléal, gastrite, gastroentérite, obstruction œsophagienne, pancréatite, proctalgie, trouble gastrique, ulcère gastrique, trouble gastro-intestinal, dilatation gastrique, fistule gastrique, hypoesthésie buccale
Rare	fécalome, ulcère œsophagien, trouble pancréatique, pneumatose intestinale, langue gonflée, altération de la couleur de la langue
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Hyperbilirubinémie/ictère
Fréquent	hépatite ¹⁰ , acides biliaires totaux augmentés
Peu fréquent	hépatalgie, cholécystite, stéatose hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	éruption cutanée ¹¹ , prurit
Fréquent	alopécie, vitiligo, trouble pigmentaire
Peu fréquent	sueurs nocturnes, trouble de la peau, exfoliation cutanée, hyperhidrose, sécheresse cutanée, ulcère cutané, couleur des cheveux ou des poils modifiée, psoriasis, réaction de photosensibilité, hyperpigmentation cutanée
Rare	dermatomyosite, leucodermie, névrodermite, onychomadèse, douleur cutanée, panniculite, pemphigus, purpura sénile, télangiectasies
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Très fréquent	douleur musculosquelettique
Fréquent	faiblesse musculaire, arthrite/amplitude articulaire diminuée/périarthrite

Peu fréquent	contractures musculaires, protrusion du disque intervertébral, myosite
Rare	masse dans un membre
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent	protéinurie, hématurie
Fréquent	lésion du rein/néphropathie
Peu fréquent	pollakiurie, hydronéphrose, pyélocaliectasie, dilatation urétérale
Rare	cystite non infectieuse, hydro-uretère, trouble rénal à médiation immunitaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	hypertrophie bénigne de la prostate, douleur mammaire, œdème génital, œdème du scrotum
Rare	hypoménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, règles irrégulières, calcification prostatique, inflammation vulvovaginale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	fatigue, fièvre, douleur ¹²
Fréquent	œdème, syndrome grippal, œdème de la face, frissons, trouble de l'œil ¹³
Peu fréquent	douleur faciale, gonflement, intolérance à la température, soif
Rare	réactions au site d'administration, hyperplasie, douleur liée au dispositif médical, suintement
Investigations	
Très fréquent	bilan hépatique anormal, exploration fonctionnelle de la thyroïde anormale, lipides augmentés ou diminués, analyse d'urine anormale ¹⁴
Fréquent	clairance de la créatinine diminuée, créatine phosphokinase sanguine diminuée/créatine phosphokinase sanguine augmentée, lactate déshydrogénase sanguine augmentée, amylase augmentée, numération des lymphocytes anormale/numération des monocytes anormale, phosphatase alcaline sanguine augmentée, urée sanguine augmentée, poids augmenté, lipase augmentée, électrocardiogramme anormal, protéine C-réactive augmentée, sang occulte positif, explorations cardiaques anormales ¹⁵
Peu fréquent	numération plaquettaire augmentée, anticorps anti-thyroïde positifs, numération des éosinophiles anormale, prolactine sanguine augmentée, testostérone sanguine diminuée, hormone folliculostimulante sanguine augmentée, hormone lutéinisante sanguine augmentée, volume urinaire diminué
Lésions, intoxications et complications d'interventions	
Peu fréquent	réaction liée à la perfusion, contusion/lésion musculaire, fracture de côte

Les termes suivants représentent un groupe d'événements apparentés qui décrivent une affection médicale plutôt qu'un événement unique.

¹ Les infections de l'oreille incluent la mastoïdite, la myringite et l'otite moyenne.

² Les infections dentaires et des tissus mous buccaux incluent la candidose orale, la gingivite péricoronaire et la parodontite.

³ Les infections de la peau et du tissu sous-cutané incluent la cellulite, la folliculite et l'abcès sous-cutané.

⁴ Les troubles acidobasiques incluent l'acidose métabolique, l'alcalose métabolique et le trouble métabolique.

⁵ La neuropathie inclut l'anesthésie, l'anosmie, les fourmillements, l'hypoesthésie, le signe de Lhermitte, la lésion de nerf, la neuropathie périphérique, la paresthésie, la parosmie, la neuropathie motrice périphérique, la neuropathie périphérique sensitive, la paralysie du nerf sciatique poplitée externe, la paralysie de la langue, le trouble du VIe nerf, la lésion du VIe nerf et la paralysie des cordes vocales.

⁶ L'inflammation de l'œil inclut l'inflammation de l'œil, l'iritis, la kératite, l'uvéite.

⁷ Le trouble de l'oreille inclut la douleur auriculaire, l'affection de la trompe d'Eustache, l'hypoacousie, l'inflammation de l'oreille moyenne, l'otorrhée et l'acouphène.

⁸ Sur la base d'une question standard incluant les bradyarythmies et les tachyarythmies.

⁹ Les affections des voies respiratoires supérieures incluent le catarrhe, la gorge sèche, l'œdème laryngé, la douleur laryngée, l'obstruction nasale, la rhinergie, la rhinorrhée et l'irritation de la gorge.

¹⁰ L'hépatite inclut la lésion hépatique induite par une drogue ou un médicament, l'insuffisance hépatique, la fonction hépatique anormale et l'hépatite à médiation immunitaire.

¹¹ L'éruption cutanée inclut la dermatite, la dermatite acnéiforme, la dermatite allergique, l'éruption d'origine médicamenteuse, l'eczéma, l'érythème, l'érythème polymorphe, la dermatite de la main, l'érythrodysesthésie palmo-plantaire, la papule, le rash, le rash érythémateux, le rash généralisé, le rash maculopapuleux, le rash papuleux, le rash prurigineux, le rash pustuleux, le rash vésiculeux, la plaque cutanée et l'urticaire.

¹² La douleur inclut la gêne thoracique, la douleur thoracique, la douleur oculaire, la douleur d'un ganglion lymphatique, la douleur thoracique non cardiaque et la douleur.

¹³ Le trouble de l'œil inclut la cataracte, la diplopie, la sécheresse oculaire, le prurit de l'œil et le gonflement oculaire.

¹⁴ L'analyse d'urine anormale inclut la bilirubine urinaire présente, les cristaux urinaires présents, la présence de glucose urinaire, l'urée urinaire augmentée, les cylindres urinaires, les cylindres urinaires présents, la présence de sédiment dans les urines, la bilirubine urinaire augmentée, les corps cétoniques urinaires présents, l'urobilinogène urinaire augmenté et les leucocytes urinaires positifs.

¹⁵ Les explorations cardiaques anormales incluent la créatine phosphokinase MB sanguine augmentée, le peptide cérébral natriurétique augmenté et la troponine augmentée.

Description d'une sélection d'effets indésirables

Les données des effets indésirables à médiation immunitaire suivants ont été recueillies chez 403 patients ayant reçu le toripalimab à une dose de 240 mg toutes les trois semaines en association avec une chimiothérapie à base de platine et de gemcitabine (n = 146) ou en association avec du cisplatine et du paclitaxel (n = 257). Les recommandations de prise en charge de ces effets indésirables sont décrites aux rubriques 4.2 et 4.4.

Effets indésirables à médiation immunitaire (voir rubrique 4.4)

Pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire

Une pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire est survenue chez 3,2 % (13/403) des patients recevant le toripalimab dans le cadre des études JUPITER-02 et JUPITER-06, dont 2 effets indésirables (0,5 %) de grade 3, et 7 (1,7 %) de grade 2. Le délai médian d'apparition de la pneumopathie était de 5,4 mois (intervalle de 1,3 à 16,6 mois). La durée médiane était de 2,8 mois (intervalle de 0,8 à 20,9 mois). Une corticothérapie a été administrée à 69,2 % (9/13) des patients. L'arrêt définitif du traitement par toripalimab est survenu chez 3 patients (0,7 %) et sa suspension chez 5 patients (1,2 %). La pneumopathie à médiation immunitaire s'est résolue chez 31,0 % (4/13) des patients.

Colite à médiation immunitaire

Une colite à médiation immunitaire est survenue chez 0,7 % (3/403) des patients recevant le toripalimab dans le cadre des études JUPITER-02 et JUPITER-06, dont 2 effets indésirables de grade 3 (0,5 %), et 1 effet indésirable de grade 2 (0,2 %). Le délai médian d'apparition de la colite était de 3,7 mois (intervalle de 1,5 à 5,1 mois). La durée médiane était de 1,3 mois (intervalle de 1,3 à 1,3 mois). Une corticothérapie a été administrée à 66,7 % (2/3) des patients. L'arrêt définitif du traitement par toripalimab est survenu chez 2 patients (0,5 %) et sa suspension chez 1 patient (0,2 %). La colite à médiation immunitaire s'est résolue chez 33 % (1/3) de ces patients.

Hépatotoxicité et hépatite à médiation immunitaire

Une hépatite à médiation immunitaire est survenue chez 2,0 % (8/403) des patients recevant le toripalimab dans le cadre des études JUPITER-02 et JUPITER-06, dont 2 effets indésirables (0,5 %) de grade 4, 5 effets indésirables de grade 3 (1,2 %), et 1 effet indésirable de grade 2 (0,2 %). Le délai médian d'apparition de l'hépatite était de 4,0 mois (intervalle de 0,7 à 22,7 mois). La durée médiane était de 0,6 mois (intervalle de 0,4 à 3,2 mois). Une corticothérapie a été administrée à 7 des 8 patients (87,5 %). L'arrêt définitif du traitement par toripalimab est survenu chez 5 patients (1,2 %) et sa suspension chez 2 patients (0,5 %). L'hépatite à médiation immunitaire s'est résolue chez 87,5 % (7/8) de ces patients.

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Une insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire est survenue chez 0,2 % (1/403) des patients recevant le toripalimab dans le cadre des études JUPITER-02 et JUPITER-06, dont 1 effet indésirable de grade 3 (0,2 %). Le délai d'apparition de l'insuffisance surrénalienne était de 2,0 mois. Une corticothérapie a été administrée à ce patient. Le traitement par toripalimab a été arrêté définitivement.

Une thyroïdite est survenue chez 2,0 % (8/403) des patients recevant le toripalimab dans le cadre des études JUPITER-02 et JUPITER-06, dont 4 effets indésirables de grade 2 (1,0 %), et 4 effets indésirables de grade 1 (1,0 %). Le délai médian d'apparition de la thyroïdite était de 5,9 mois

(intervalle de 0,7 à 13,5 mois). La durée médiane était de 11,7 mois (intervalle de 7,4 à 17,8 mois). Une corticothérapie a été nécessaire chez 12,5 % (1/8) des patients et un traitement hormonal substitutif chez 62,5 % (5/8) des patients. L'arrêt définitif du traitement par toripalimab est survenu chez 0,2 % (1/403) des patients et l'interruption de l'administration chez 0,2 % (1/403) des patients. La thyroïdite s'est résolue chez 12,5 % (1/8) de ces patients.

Chez les patients recevant le toripalimab dans le cadre des études JUPITER-02 et JUPITER-06, une hyperthyroïdie est survenue chez 2,0 % (8/403) des patients, tous les cas étant des effets indésirables de grade 1. Le délai médian d'apparition de l'hyperthyroïdie était de 6,5 mois (intervalle de 1,5 à 12,5 mois). La durée médiane était de 1,4 mois (intervalle de 0,7 à 3,7 mois).

Une hypothyroïdie est survenue chez 17,1 % (69/403) des patients recevant le toripalimab dans le cadre des études JUPITER-02 et JUPITER-06, dont 46 effets indésirables de grade 2 (11,4 %), et 23 effets indésirables de grade 1 (5,7 %). Le délai médian d'apparition de l'hypothyroïdie était de 5,9 mois (intervalle de 1,2 à 20,7 mois). La durée médiane était de 3,2 mois (intervalle de 0,4 à 30,6 mois). Un traitement hormonal thyroïdien substitutif a été nécessaire chez 72,5 % (50/69) des patients. Une corticothérapie a été administrée à 1,4 % des patients (1/69). Aucun patient n'a arrêté définitivement le traitement par toripalimab et 1,2 % (5/403) des patients l'ont suspendu.

Chez les patients recevant le toripalimab dans le cadre des études JUPITER-02 et JUPITER-06, un diabète est survenu chez 0,2 % (1/403) des patients, dont 1 effet indésirable de grade 3 (0,2 %), et aucun effet indésirable de grade 2. Le délai médian d'apparition du diabète était de 0,7 mois. Le patient n'a pas reçu de corticostéroïdes, mais a été traité par insuline. Le patient n'a pas arrêté définitivement ni interrompu le traitement par toripalimab.

Chez les patients recevant le toripalimab dans le cadre des études JUPITER-02 et JUPITER-06, une hypophysite est survenue chez 0,2 % (1/403) des patients, dont 1 effet indésirable de grade 2 (0,2 %). Le délai médian d'apparition de l'hypophysite était de 23,7 mois. Le patient a reçu des corticostéroïdes et n'a pas arrêté définitivement ni interrompu le traitement par toripalimab.

Effets indésirables cutanés à médiation immunitaire

Des effets indésirables cutanés à médiation immunitaire sont survenus chez 9,4 % (38/403) des patients recevant le toripalimab dans le cadre des études JUPITER-02 et JUPITER-06, dont 12 effets indésirables de grade 3 (3,0 %), et 8 effets indésirables de grade 2 (2,0 %). Le délai médian d'apparition des effets indésirables cutanés à médiation immunitaire était de 1,0 mois (intervalle de 0,1 à 23,1 mois). La durée médiane était de 1,2 mois (intervalle de 0,1 à 13,1 mois). Un traitement par corticostéroïdes systémiques a été nécessaire chez 18,4 % (7/38) des patients atteints d'effets indésirables cutanés à médiation immunitaire. Les effets indésirables cutanés à médiation immunitaire ont entraîné un arrêt définitif du traitement par toripalimab ou son interruption chez 1,5 % (6) des patients. Les effets indésirables cutanés à médiation immunitaire se sont résolus chez 73,7 % (28/38) de ces patients.

Myocardite à médiation immunitaire

Une myocardite à médiation immunitaire est survenue chez 0,7 % (3/403) des patients recevant le toripalimab dans le cadre des études JUPITER-02 et JUPITER-06, dont 2 effets indésirables de grade 4 (0,5 %), et 1 effet indésirable de grade 3 (0,2 %). Le délai médian d'apparition de la myocardite à médiation immunitaire était de 1,7 mois (intervalle de 1,4 à 4,1 mois). La durée médiane était de 1,3 mois (intervalle de 1,0 à 1,6 mois). Les trois patients atteints de myocardite à médiation immunitaire ont reçu des corticostéroïdes. Deux patients ont arrêté définitivement le traitement par toripalimab et aucun patient ne l'a interrompu. La myocardite à médiation immunitaire s'est résolue chez 33,3 % (1/3) de ces patients.

Myosite à médiation immunitaire

Une myosite à médiation immunitaire est survenue chez 0,5 % (2/403) des patients recevant le toripalimab dans le cadre des études JUPITER-02 et JUPITER-06, dont 2 effets indésirables de grade 3 (0,5 %) et aucun effet indésirable de grade 2. Le délai médian d'apparition de la myosite à médiation immunitaire était de 2,5 mois (intervalle de 1,2 à 3,9 mois). Les deux patients atteints de

myosite à médiation immunitaire ont reçu des corticostéroïdes et ils ont tous les deux arrêté définitivement le traitement par toripalimab.

Néphrite à médiation immunitaire

Une néphrite à médiation immunitaire est survenue chez 0,2 % (1/403) des patients recevant le toripalimab dans le cadre des études JUPITER-02 et JUPITER-06. Le délai médian d'apparition de la néphrite à médiation immunitaire était de 18,2 mois et sa durée de 3,3 mois. Le patient atteint de néphrite à médiation immunitaire (grade 4) a nécessité un traitement par corticostéroïdes systémiques et la néphrite a entraîné un arrêt du traitement par toripalimab. La néphrite s'est résolue chez ce patient.

Autres effets indésirables à médiation immunitaire

Une cystite à médiation immunitaire est survenue chez 0,5 % (2/403) des patients recevant le toripalimab dans le cadre des études JUPITER-02 et JUPITER-06, dont 1 effet indésirable de grade 3 (0,2 %), et 1 effet indésirable de grade 1 (0,2 %). Le délai médian d'apparition de la cystite à médiation immunitaire était de 5,0 mois (intervalle de 3,4 à 6,6 mois). Une corticothérapie a été nécessaire chez le patient atteint de la cystite de grade 3 qui a également arrêté définitivement le traitement par toripalimab. L'autre patient n'a pas interrompu le traitement. La cystite à médiation immunitaire s'est résolue chez le patient atteint de la cystite de grade 3 qui a reçu une corticothérapie.

Réactions liées à la perfusion

Parmi les 403 patients qui ont reçu le toripalimab en association avec une chimiothérapie contenant du platine dans le cadre des études JUPITER-02 et JUPITER-06, des réactions liées à la perfusion sont survenues chez 11 patients (2,7 %), dont des effets indésirables de grade 4 (0,2 %), de grade 3 (0,2 %) et de grade 2 (0,5 %).

Dans l'ensemble, des réactions liées à la perfusion sont survenues chez 28 (1,8 %) des 1 514 patients traités par toripalimab, dont des effets indésirables de grade 4 (0,07 %) et de grade 3 (0,13 %). Une réaction liée à la perfusion a entraîné un arrêt définitif du traitement par toripalimab chez 3 (0,2 %) patients. Les symptômes fréquents d'une réaction liée à la perfusion comprennent la fièvre, les frissons, l'éruption cutanée, le prurit, la nausée et l'hypotension.

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque potentiel d'immunogénicité. Chez les patients ayant reçu le toripalimab, des anticorps dirigés contre le toripalimab apparus sous traitement ont été détectés chez 8,7 % (128/1 479) des patients évaluables testés. L'analyse pharmacocinétique n'a mis en évidence aucun effet cliniquement pertinent du développement d'anticorps anti-toripalimab. Dans toutes les études, le délai médian d'apparition des anticorps anti-médicament (ADA, anti-drug antibodies) était de 46 jours (intervalle de 14 à 506 jours). Le nombre de patients est insuffisant pour bien évaluer l'effet des anticorps anti-médicament sur l'efficacité.

Patients âgés

Parmi les 403 patients traités par toripalimab en association avec une chimiothérapie à base de platine dans les études cliniques, 73,2 % (295/403) avaient moins de 65 ans et 26,8 % (108/403) avaient 65 ans ou plus.

Globalement, aucune différence en matière de sécurité n'a été observée entre les patients âgés de 65 ans ou plus et les patients plus jeunes recevant du toripalimab.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agent antinéoplasique, code ATC : L01FF13

Mécanisme d'action

Le toripalimab est un anticorps monoclonal IgG4 humanisé qui se lie au récepteur PD-1 et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2, libérant ainsi l'inhibition médiée par la voie PD-1 de la réponse immunitaire, notamment la réponse immunitaire anti-tumorale. La liaison des ligands de PD-1, PD-L1 et PD-L2 au récepteur PD-1 qui se trouve sur les lymphocytes T inhibe la prolifération des lymphocytes T, la production de cytokines et l'activité cytotoxique.

Efficacité et sécurité cliniques

Carcinome du nasopharynx

L'efficacité du toripalimab en association avec le cisplatine et la gemcitabine a été évaluée dans l'étude JUPITER-02, une étude randomisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée contre placebo réalisée chez 289 patients atteints d'un carcinome du nasopharynx (CNP) localement avancé récidivant ou métastatique, non éligible à un traitement curatif, qui n'avaient pas reçu une chimiothérapie systémique antérieure pour la maladie récidivante ou métastatique. Les patients atteints d'un CNP récidivant après un traitement à visée curative devaient présenter un intervalle d'au moins 6 mois entre la dernière dose de radiothérapie ou de chimiothérapie et la récurrence. Les patients atteints d'une maladie auto-immune, autre qu'une hypothyroïdie ou un diabète de type 1 stable, et les patients nécessitant une immunosuppression systémique n'étaient pas admissibles.

La randomisation a été stratifiée selon l'indice de performance ECOG (0 par rapport à 1) et le stade de la maladie (récidivant par rapport à métastatique) à l'inclusion dans l'étude. Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir l'un des traitements suivants :

- 240 mg de toripalimab par voie intraveineuse le jour 1 en association avec 80 mg/m² de cisplatine le jour 1 et 1 000 mg/m² de gemcitabine les jours 1 et 8 toutes les 3 semaines jusqu'à 6 cycles, puis 240 mg de toripalimab une fois toutes les 3 semaines, ou
- le placebo par voie intraveineuse le jour 1 en association avec 80 mg/m² de cisplatine le jour 1 et 1 000 mg/m² de gemcitabine les jours 1 et 8 toutes les 3 semaines jusqu'à 6 cycles, puis le placebo une fois toutes les 3 semaines.

Le traitement par toripalimab ou placebo était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST), version 1.1 (avec l'exception indiquée ci-dessous), l'apparition d'une toxicité inacceptable ou pendant une durée maximale de 2 ans. L'administration du toripalimab était autorisée au-delà de la progression radiographique si le patient en tirait un bénéfice selon l'évaluation de l'investigateur. Les évaluations tumorales étaient effectuées toutes les 6 semaines pendant les 12 premiers mois et toutes les 9 semaines par la suite. Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité de revue indépendant en aveugle (CRIA) selon les critères RECIST v1.1.

Les caractéristiques de la population de l'étude étaient : un âge médian de 48 ans (intervalle : 19 à 72), 4,8 % de patients âgés de 65 ans et plus, 83 % d'hommes, 100 % d'Asiatiques et un indice de performance ECOG de 0 (57 %) ou 1 (43 %). Environ 86 % de la population de l'étude présentaient une maladie métastatique à la randomisation, les sous-types histologiques de CNP incluant 98 % de carcinome épidermoïde non kératinisant, 1 % de carcinome épidermoïde kératinisant et 1 % de CNP non classé ou autre. La majorité (63 %) des patients avaient des titres sériques du virus d'Epstein-Barr supérieurs ou égaux à 2 000 U/ml.

L'étude a montré des améliorations statistiquement significatives de la SSP évaluée par le CRIA et de la survie globale (SG) chez les patients randomisés pour recevoir le toripalimab en association avec le cisplatine/la gemcitabine par rapport au cisplatine et à la gemcitabine avec le placebo.

Les résultats d'efficacité sont récapitulés dans le tableau 3, la figure 1 et la figure 2 ci-dessous.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité dans l'étude JUPITER-02

Critères d'évaluation ¹	Toripalimab + cisplatine/ gemcitabine N = 146	Placebo + cisplatine/ gemcitabine N = 143
Survie sans progression (SSP) évaluée par le CRIA		
Nombre d'événements de SSP (%)	63 (43,2)	87 (60,8)
SSP médiane, en mois (IC à 95 %)	21,4 (11,7 ; NE)	8,2 (7,0 ; 9,8)
Hazard ratio (IC à 95 %) ²	0,52 (0,37 ; 0,73)	
Valeur de p nominale ³	< 0,0001	
Survie globale (SG)		
Nombre de décès (%)	57 (39,0)	76 (53,1)
SG médiane, en mois (IC à 95 %)	NE (38,7 NE)	33,7 (27,0 ; 44,2)
Hazard ratio (IC à 95 %) ²	0,63 (0,45 ; 0,89)	
Valeur de p ³	0,0083	

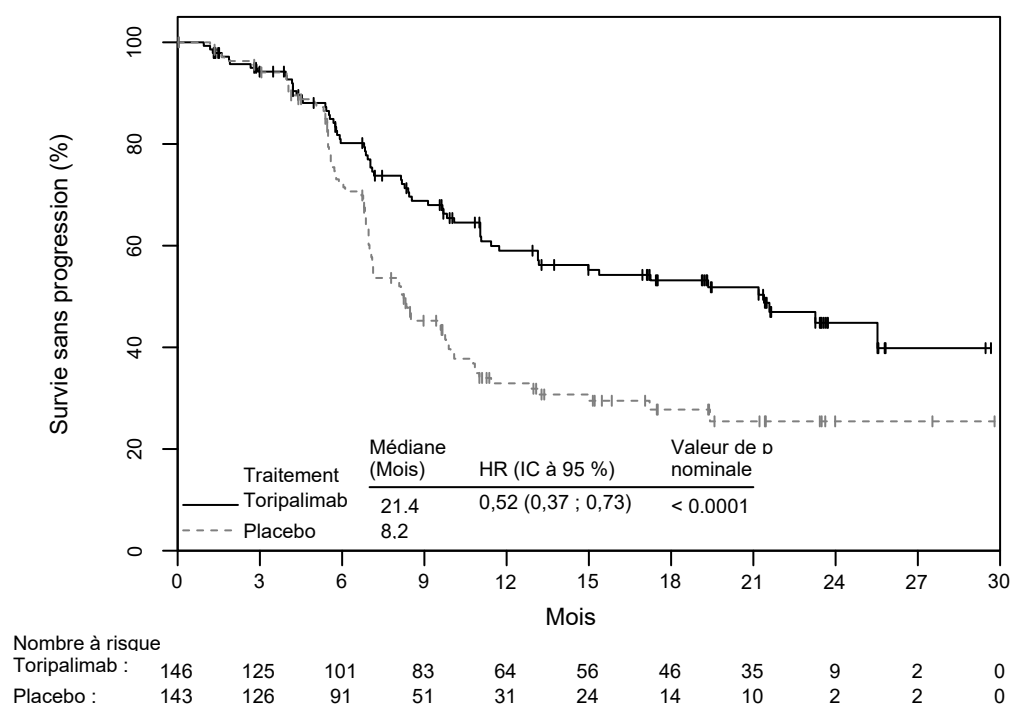
¹ L'analyse finale de la SSP est basée sur les données à la date de clôture des données du 8 juin 2021 et l'analyse finale de la SG est basée sur les données à la date de clôture des données du 18 novembre 2022.

² Le hazard ratio et son intervalle de confiance sont calculés à l'aide d'un modèle de Cox stratifié à risques proportionnels.

³ Valeur de p bilatérale, basée sur un test logarithmique par rangs stratifié.

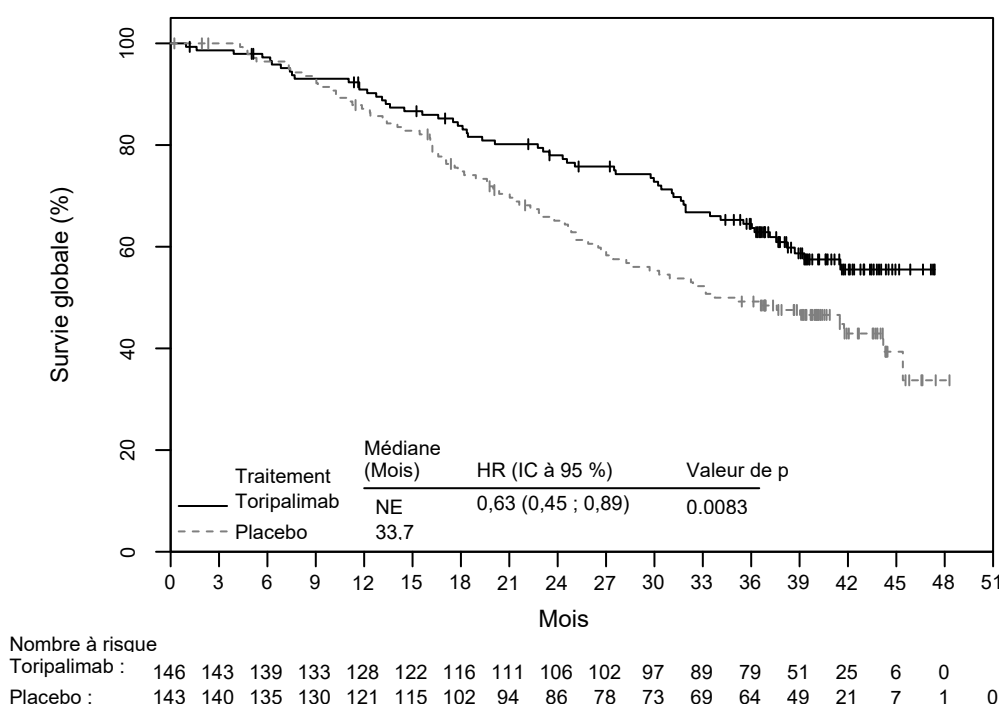
CRIA = comité de revue indépendant en aveugle ; IC = intervalle de confiance ; NE = non estimable

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier pour la SSP évaluée par le CRIA dans l'étude JUPITER-02



date de clôture des données : 8 juin 2021

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale dans l'étude JUPITER-02



date de clôture des données : 18 novembre 2022

Dans les analyses exploratoires en sous-groupes de la SSP et de la SG, l'amplitude des effets du traitement semblait similaire dans tous les sous-groupes de patients sur la base de l'expression de PD-L1 ou des titres du virus d'Epstein-Barr.

Population âgée

Une minorité des patients (4,8 % ; 14/289) avaient 65 ans ou plus. Les données sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population.

Carcinome épidermoïde de l'œsophage

L'efficacité du toripalimab en association avec le paclitaxel et le cisplatine a été examinée dans l'étude JUPITER-06, une étude randomisée, multicentrique, dans une seule région, en double aveugle, contrôlée contre placebo réalisée chez 514 patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) localement avancé récidivant ou métastatique, qui n'avaient pas reçu de chimiothérapie systémique antérieure pour la maladie récidivante ou métastatique. Les patients atteints d'un CEO récidivant après un traitement à visée curative devaient présenter un intervalle d'au moins 6 mois entre la dernière dose de traitement adjuvant, de chimiothérapie néoadjuvante, de radiothérapie ou de chimioradiothérapie ou d'au moins 12 mois entre la dernière dose de chimiothérapie/chimioradiothérapie adjuvante avec du paclitaxel et du cisplatine. Les patients atteints d'une maladie auto-immune, autre qu'une hypothyroïdie ou un diabète de type 1 stable, et les patients nécessitant une immunosuppression systémique n'étaient pas admissibles.

La randomisation a été stratifiée selon l'indice de performance ECOG (0 par rapport à 1) et l'antécédent de radiothérapie (oui par rapport à non). Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir l'un des traitements suivants :

- 240 mg de toripalimab par voie intraveineuse en association avec 175 mg/m² de paclitaxel par voie intraveineuse et 75 mg/m² de cisplatine par voie intraveineuse le jour 1 toutes les 3 semaines pour 4 à 6 cycles, puis 240 mg de toripalimab une fois toutes les 3 semaines, ou

- le placebo par voie intraveineuse en association avec 175 mg/m² de paclitaxel par voie intraveineuse et 75 mg/m² de cisplatine par voie intraveineuse le jour 1 toutes les 3 semaines pour 4 à 6 cycles, puis le placebo une fois toutes les 3 semaines.

Le traitement par toripalimab ou placebo a continué jusqu'à la progression de la maladie selon les critères RECIST v 1.1 (avec l'exception indiquée ci-dessous), l'apparition d'une toxicité inacceptable ou pendant une durée maximale de 2 ans. Les évaluations tumorales étaient effectuées toutes les 6 semaines pendant les 12 premiers mois et toutes les 9 semaines par la suite. Les co-critères d'évaluation principaux étaient la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité de revue indépendant en aveugle (CRIA) selon les critères RECIST v1.1 et la SG.

Les caractéristiques de la population de l'étude étaient : un âge médian de 63 ans (intervalle : 20 à 75), 38 % de patients âgés de 65 ans et plus, 85 % d'hommes, 100 % d'Asiatiques et un indice de performance ECOG de 0 (26 %) ou 1 (74 %). Soixante-dix-neuf pour cent des patients présentaient une maladie métastatique à l'inclusion dans l'étude.

Les résultats de l'analyse finale de la SSP déterminée par le CRIA ont montré une amélioration statistiquement significative de la SSP. Lors de l'analyse finale de la SG (clôture des données : 23 février 2023), une amélioration cohérente de la SG (HR 0,72 ; IC à 95 % : 0,58 ; 0,88) a été observée dans l'étude.

Les résultats de la SG et de la SSP déterminée par le CRIA sont récapitulés dans le tableau 4, la figure 3 et la figure 4 ci-dessous.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité dans l'étude JUPITER-06

	Toripalimab + paclitaxel/cisplatine N = 257	Placebo + paclitaxel/cisplatine N = 257
Survie globale (SG)¹		
Nombre d'événements de SG (%)	172 (66,9)	195 (75,9)
SG médiane, en mois (IC à 95 %)	17,7 (14,6 ; 20,8)	12,9 (11,6 ; 14,1)
Hazard ratio (IC à 95 %) ²	0,72 (0,58 ; 0,88)	
Valeur de p ³	0,0016	
Survie sans progression (SSP) évaluée par le CRIA⁴		
Nombre d'événements de SSP (%)	132 (51,4)	164 (63,8)
SSP médiane, en mois (IC à 95 %)	5,7 (5,6 ; 7,0)	5,5 (5,2 ; 5,6)
Hazard ratio ² (IC à 95 %)	0,58 (0,46 ; 0,74)	
Valeur de p ³	< 0,0001	

¹ La clôture des données pour l'analyse finale de la SG était le 23 février 2023.

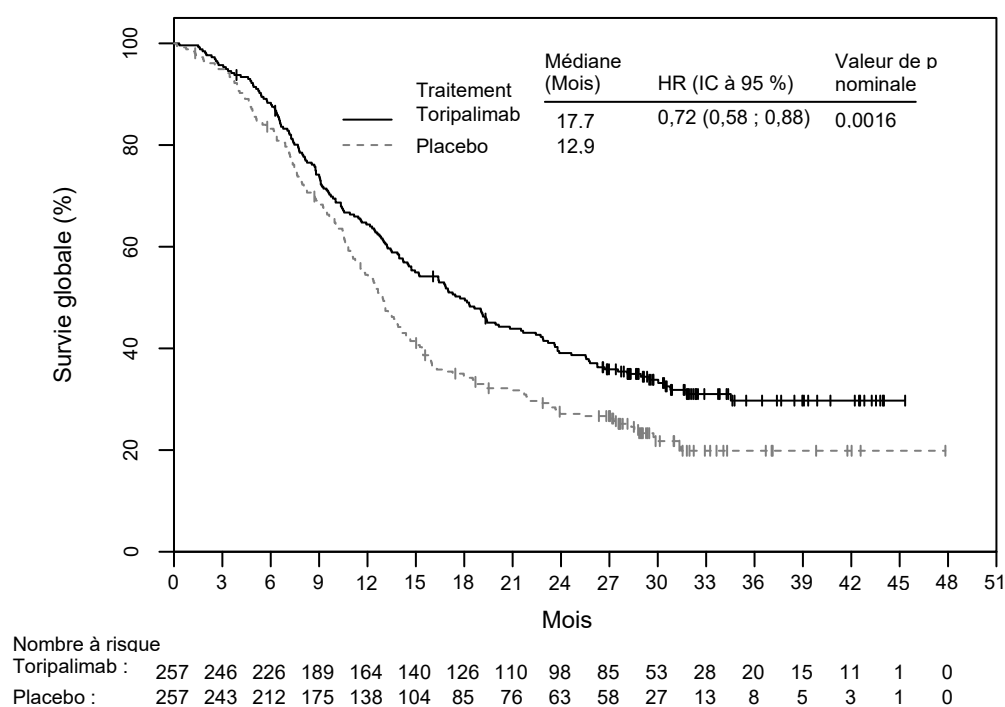
² Le hazard ratio et son intervalle de confiance sont calculés à l'aide du modèle de Cox stratifié à risques proportionnels.

³ Valeur de p bilatérale, basée sur le test logarithmique par rangs stratifié.

⁴ La clôture des données pour l'analyse finale la SSP était le 22 mars 2021.

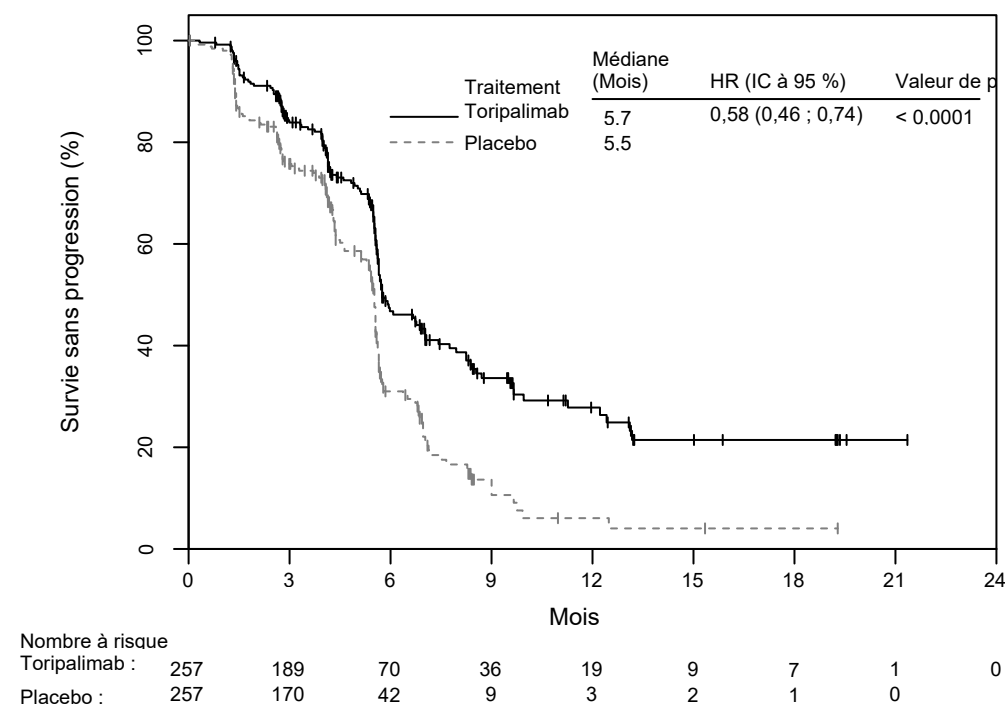
CRIA = comité de revue indépendant en aveugle ; IC = intervalle de confiance

Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale dans l'étude JUPITER-06



date de clôture des données : 23 février 2023

Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier pour la SSP évaluée par le CRIA dans l'étude JUPITER-06



date de clôture des données : 22 mars 2021

Efficacité et statut PD-L1

Dans les analyses exploratoires en sous-groupes de la SSP et de la SG, l'amplitude des effets du traitement semblait similaire chez tous les sous-groupes de patients selon l'expression de PD-L1.

Population âgée

195 patients (38 %) avaient 65 ans ou plus. Globalement, aucune différence en matière d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de 65 ans ou plus et les patients plus jeunes recevant du toripalimab en monothérapie ou en association au paclitaxel/cisplatine.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études évaluant LOQTORZI dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de toutes les affections indiquées dans la catégorie des tumeurs malignes (sauf les tumeurs des tissus hématopoïétiques, lymphoïdes et du système nerveux central et les mélanomes) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique (PK) du toripalimab a été caractérisée à l'aide d'analyses PK de population qui incluaient les données de 574 patients atteints de différentes tumeurs solides inclus dans 5 études cliniques, qui ont reçu des doses fixes (80 à 480 mg toutes les 2 semaines ou toutes les 3 semaines) ou basées sur le poids (intervalle : 1 à 10 mg/kg toutes les 2 semaines), dont 92 patients atteints de CNP et 236 patients atteints de CEO qui ont reçu des doses de toripalimab de 240 mg toutes les 3 semaines dans le cadre des études JUPITER-02 et JUPITER-06, respectivement.

Les paramètres pharmacocinétiques du toripalimab sont présentés sous la forme de moyenne géométrique (coefficient de variation [CV] %), sauf indication contraire.

Absorption

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

Distribution

Le toripalimab est principalement distribué dans le plasma avec un volume moyen géométrique de distribution à l'état d'équilibre d'environ 3,8 l (CV = 27,4 %).

Biotransformation

Aucune étude spécifique du métabolisme n'a été réalisée. Il est attendu qu'en tant qu'anticorps monoclonal, le toripalimab soit métabolisé en petits peptides, en acides aminés et en petits hydrates de carbone par les voies cataboliques ou par l'endocytose à récepteur. Les produits de dégradation sont éliminés par la voie rénale ou retournés vers les réserves d'éléments nutritifs sans effets biologiques.

Élimination

La pharmacocinétique du toripalimab suivait un modèle à deux compartiments avec une clairance (CL) dépendante du temps. La CL moyenne était de 12,01 ml/h (CV = 27 %) après la première dose et de 8,49 ml/h (CV = 24,4 %) à l'état d'équilibre. La valeur moyenne géométrique (CV %) pour la demi-vie terminale est de 14 jours (32,5 %) à l'état d'équilibre, lorsque le toripalimab est administré à 240 mg toutes les 3 semaines.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition au toripalimab, exprimée par les concentrations maximales (C_{max}), a augmenté proportionnellement à la dose sur l'intervalle de dose de 80 à 480 mg toutes les 2 semaines. Les concentrations minimales moyennes géométriques (C_{min}) à l'état d'équilibre ont été estimées dans le modèle PK de population comme étant de 26,3 µg/ml chez les patients recevant 240 mg toutes les 3 semaines. L'accumulation moyenne de C_{min} à l'état d'équilibre est 2,7 fois la C_{min} après la première dose.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Les relations entre l'exposition et la réponse au toripalimab pour l'efficacité sont essentiellement plates sur l'intervalle d'exposition obtenu pour le carcinome du nasopharynx dans l'étude JUPITER-02 et pour le CEO dans l'étude JUPITER-06. Les relations entre l'exposition et la

réponse au toripalimab pour la sécurité montraient des relations négatives (inverses) sur l'intervalle d'exposition obtenu. Toutefois, il s'agit probablement d'un artéfact reflétant l'accumulation du toripalimab.

Une occupation totale prévue du récepteur PD-1 dans les cellules immunitaires a été obtenue à des expositions en dessous des concentrations minimales moyennes après la première dose et l'état d'équilibre à la dose de 240 mg toutes les 3 semaines.

Populations particulières

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du toripalimab n'a été observée en fonction de l'âge (intervalle : 19 à 85 ans), du poids (intervalle : 39 à 164 kg), du sexe, d'une chimiothérapie concomitante, d'une insuffisance rénale légère à modérée, d'une insuffisance hépatique légère, de la charge tumorale et du cancer primitif.

Insuffisance rénale

L'effet de l'insuffisance rénale, basé sur la clairance de la créatinine estimée, sur la clairance et le volume de distribution du toripalimab a été évalué à l'aide des analyses pharmacocinétiques de population. Aucune différence de clairance ou de volume de distribution n'a été observée entre les patients atteints d'insuffisance rénale légère (CLcr 60 à 89 ml/min ; n = 483) ou modérée (CLcr 30 à 59 ml/min ; n = 114) et les patients présentant une fonction rénale normale. L'effet d'une insuffisance rénale sévère (CLcr 15 à 29 ml/min) sur la pharmacocinétique du toripalimab n'a pas été étudié.

Insuffisance hépatique

Les effets de l'insuffisance hépatique, classés à l'aide du système de classification NCI CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) du National Cancer Institute (NCI), pour le dysfonctionnement hépatique sur la clairance et le volume de distribution du toripalimab ont été évalués à l'aide des analyses pharmacocinétiques de population. Aucune différence de clairance ou de volume de distribution n'a été observée entre les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (grade 1, n = 166 ; bilirubine totale allant jusqu'à 1,5 fois la limite supérieure de la normale [LSN] ou bilirubine totale dans les limites normales et aspartate transaminase [ASAT] ou alanine transaminase [ALAT] > 1 et ≤ 3 LSN) et les patients présentant une fonction hépatique normale. N'ont été recrutés dans les études cliniques évaluant le toripalimab qu'un nombre limité de patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (grade 2, n = 1 ; bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la LSN et toute ASAT) et aucun patient atteint d'insuffisance hépatique sévère (grade 3 ; bilirubine totale > 3 fois la LSN et toute ASAT).

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude évaluant le potentiel carcinogène ou génotoxique du toripalimab n'a été réalisée.

Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec le toripalimab afin d'évaluer son effet sur la reproduction et le développement fœtal. Une fonction centrale de la voie PD-1/PD-L1 est de favoriser la grossesse en maintenant la tolérance immunologique de la mère pour le fœtus. Dans des modèles murins de grossesse, il a été montré que le blocage de la signalisation par PD-L1 perturbait la tolérance pour le fœtus et entraînait une augmentation de la perte fœtale.

Aucune étude sur la fertilité n'a été menée avec le toripalimab. Dans des études toxicologiques à doses répétées de 4 et 26 semaines réalisées chez le macaque crabier, aucun effet indésirable ou notable n'a été observé sur les organes reproducteurs mâles ou femelles. Toutefois, il est peu probable que ces animaux étaient sexuellement matures.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique monohydraté

Mannitol
Polysorbate 80
Chlorure de sodium
Citrate de sodium dihydraté
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans.

Après dilution

La stabilité chimique et physique après dilution a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C ou entre 20 °C et 25 °C. D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode de dilution exclut les risques de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. Si la solution diluée n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre borosilicaté neutre de type I scellé par un bouchon en caoutchouc de chlorobutyle et par un opercule amovible (aluminium) de 20 mm, contenant 6 ml de solution à diluer pour perfusion.

Chaque boîte contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation

- Inspecter visuellement la solution pour vérifier l'absence de particules et de décoloration. La solution est transparente à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. Éliminer le flacon si des particules visibles sont observées.
- Diluer LOQTORZI avant l'administration par voie intraveineuse.
- Prélever le volume requis de LOQTORZI et l'injecter doucement dans une poche à perfusion de 100 ml contenant une solution injectable de 9 mg/ml de chlorure de sodium (0,9 %). Retourner délicatement afin de mélanger la solution diluée. Ne pas secouer. La concentration finale de la solution diluée doit être entre 1 mg/ml et 3 mg/ml.

Administration

- Administrer la solution diluée par voie intraveineuse à l'aide d'une pompe à perfusion en utilisant un filtre stérile en ligne (taille de pores de 0,2 micron ou 0,22 micron).
- Première perfusion : perfuser pendant au moins 60 minutes.
- Perfusions suivantes : si aucune réaction liée à la perfusion n'est survenue au cours de la première perfusion, les perfusions suivantes pourront être administrées en 30 minutes.
- Ne pas co-administrer d'autres médicaments par la même ligne de perfusion.

- Si LOQTORZI est administré le même jour qu'une chimiothérapie, il doit être administré avant la chimiothérapie.

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

Topalliance Biosciences Europe Limited
Ground Floor
Two Dockland Central
Guild Street
I.f.s.c.
Dublin 1
Co. Dublin
D01 K2C5
Irlande

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

EU/1/24/1853/001

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

Date de première autorisation : 19-09-2024

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 FABRICANT RESPONSABLE 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 FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

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

Suzhou Union Biopharm Co., Ltd.
999 Longqiao Rd
Wujiang
Suzhou, Jiangsu, 215299
Chine

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Eurofins PHAST GmbH
Kardinal-Wendel-Strasse 16
Homburg
Saarland
66424
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

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

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

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

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

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché 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 réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer, dans chaque État membre où LOQTORZI est commercialisé, que tous les professionnels de santé qui sont susceptibles de prescrire et d'utiliser LOQTORZI ont accès et ont reçu la carte d'alerte patient.

La carte d'alerte patient doit contenir les messages clés suivants :

- Que le traitement par LOQTORZI peut augmenter le risque de :
 - Pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire
 - Colite à médiation immunitaire
 - Hépatite à médiation immunitaire
 - Néphrite à médiation immunitaire
 - Endocrinopathies à médiation immunitaire
 - Effets indésirables cutanés à médiation immunitaire
 - Autres effets indésirables à médiation immunitaire
- Les signes et symptômes d'un problème de sécurité et les situations dans lesquelles consulter un professionnel de santé.
- Les coordonnées du médecin prescripteur de LOQTORZI.
- L'importance de porter sur soi en permanence la carte d'alerte patient, et de la présenter lors de toute visite médicale à un professionnel de santé autre que le médecin prescripteur (par exemple, des professionnels de santé intervenant en urgence).

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

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

LOQTORZI 240 mg, solution à diluer pour perfusion
toripalimab

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

Chaque ml de solution à diluer contient 40 mg de toripalimab.
Un flacon de 6 ml contient 240 mg de toripalimab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acide citrique monohydraté, mannitol, polysorbate 80, chlorure de sodium, citrate de sodium dihydraté, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion.

240 mg/6 ml

1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

À usage unique exclusivement.
Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP
Lire la notice pour connaître la durée de conservation du médicament dilué.

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**

Topalliance Biosciences Europe Limited
Ground Floor
Two Dockland Central
Guild Street
I.f.s.c.
Dublin 1
Co. Dublin
D01 K2C5
Irlande

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

EU/1/24/1853/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN

NN

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

ÉTIQUETTE DE FLACON

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

LOQTORZI 240 mg, solution à diluer pour perfusion
toripalimab
IV après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

240 mg/6 ml

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

LOQTORZI 240 mg, solution à diluer pour perfusion toripalimab

▼ 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 de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

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

Que contient cette notice ?

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

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

LOQTORZI contient la substance active toripalimab qui est un anticorps monoclonal, un type de protéine conçu pour reconnaître et s'attacher à une substance cible spécifique dans le corps.

LOQTORZI est utilisé chez l'adulte pour traiter :

- un type de cancer de la tête et du cou appelé cancer du nasopharynx qui commence dans la partie supérieure de la gorge derrière le nez et à proximité de la base du crâne. Il est utilisé lorsque le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps, ou est réapparu après un traitement antérieur et ne peut pas être enlevé par chirurgie.
- un type de cancer de l'œsophage appelé cancer épidermoïde de l'œsophage. Il est utilisé lorsque le cancer ne peut pas être enlevé par chirurgie, est réapparu après un traitement antérieur ou s'est propagé à d'autres parties du corps.

LOQTORZI est administré en association avec d'autres médicaments anti-cancéreux. Il est important que vous lisiez également les notices de ces médicaments. Si vous avez des questions à propos de LOQTORZI ou de ces autres médicaments, interrogez votre médecin.

La substance active de LOQTORZI, le toripalimab, agit en s'attachant à une protéine cible appelée récepteur 1 de mort cellulaire programmée (PD-1). PD-1 peut éteindre l'activité des lymphocytes T (un type de globule blanc qui fait partie du système immunitaire, les défenses naturelles du corps), ce qui peut empêcher votre système immunitaire de lutter contre le cancer. En s'attachant à PD-1, le toripalimab bloque son action et l'empêche d'éteindre les lymphocytes T. Cela contribue à augmenter leur activité contre le cancer.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir LOQTORZI

Vous ne devez pas recevoir LOQTORZI

- si vous êtes allergique au toripalimab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

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

- vous avez une maladie auto-immune (une maladie dans laquelle le corps attaque ses propres cellules) ;
- vous avez des problèmes pulmonaires ou respiratoires (appelés pneumopathie inflammatoire) ;
- on vous a dit que le cancer s'était propagé dans votre cerveau ;
- vous avez une infection active du foie, notamment une hépatite B (VHB) ou une hépatite C (VHC) ;
- vous avez une tuberculose active ;
- vous avez une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou un syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) ;
- vous avez des lésions au foie ;
- vous avez des lésions aux reins ;
- vous avez eu une greffe d'organe solide ou une greffe de moelle osseuse (cellules souches) utilisant les cellules souches d'un donneur (allogénique) ;
- vous prenez actuellement des médicaments pour affaiblir votre système immunitaire, par exemple des corticostéroïdes, comme la prednisone.

LOQTORZI agit sur votre système immunitaire. Il peut provoquer une inflammation dans certaines parties de votre corps. Votre risque d'avoir ces effets indésirables peut être plus élevé si vous avez déjà une maladie auto-immune (une maladie dans laquelle votre corps attaque ses propres cellules). Vous pouvez également présenter des poussées fréquentes de votre maladie auto-immune qui, dans la majorité des cas, sont légères.

Si vous êtes dans l'une des situations décrites ci-dessus (ou si vous avez un doute), adressez-vous à votre médecin avant de recevoir LOQTORZI.

Lorsque vous recevez LOQTORZI, vous pouvez développer certains effets indésirables graves. Ces effets indésirables peuvent parfois engager le pronostic vital et peuvent se produire à tout moment pendant le traitement ou même après la fin du traitement. Vous pouvez présenter plus d'un effet indésirable à la fois.

Si vous présentez l'un des troubles suivants, appelez ou consultez immédiatement votre médecin :

- inflammation des poumons (pneumopathie), qui peut se manifester par les symptômes suivants : un essoufflement, une douleur dans la poitrine ou une toux ;
- inflammation du gros intestin (colite), qui peut se manifester par les symptômes suivants : des diarrhées ou des selles plus fréquentes que d'habitude, des selles noires, goudronneuses, collantes ou des selles contenant du sang ou du mucus, une forte douleur ou sensibilité de l'estomac ;
- inflammation du foie (hépatite), qui peut se manifester par les symptômes suivants : des nausées ou des vomissements, une perte d'appétit, une douleur au côté droit du ventre, un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, une urine foncée ou des saignements ou des bleus survenant plus facilement que la normale ;
- inflammation des glandes hormonales (en particulier la thyroïde, l'hypophyse et les glandes surrénales), qui peut se manifester par les symptômes suivants : un rythme cardiaque rapide, une perte de poids, une augmentation de la transpiration, une prise de poids, une chute des cheveux, une sensation de froid, une constipation, une voix plus grave, des douleurs musculaires, des vertiges ou des évanouissements, des maux de tête persistants ou un mal de tête inhabituel ;
- diabète de type 1, y compris une acidocétose diabétique (production d'acide dans le sang due au diabète), qui peut se manifester par les symptômes suivants : une sensation de faim ou de

soif plus importante que d'habitude, un besoin d'uriner plus fréquent ou une perte de poids, une sensation de fatigue ou une sensation de malaise, une douleur à l'estomac, une respiration rapide et profonde, une confusion mentale, une somnolence inhabituelle, une haleine à l'odeur sucrée, un goût sucré ou métallique dans la bouche ou une odeur différente de l'urine ou de la sueur ;

- inflammation des reins (néphrite), qui peut se manifester par les symptômes suivants : des changements de la quantité ou la couleur de votre urine ;
- inflammation de la peau, qui peut se manifester par les symptômes suivants : une éruption cutanée, des démangeaisons, des cloques, une desquamation ou des plaies et/ou des ulcères dans la bouche ou les muqueuses du nez, de la gorge ou de la zone génitale ;
- inflammation du muscle cardiaque (myocardite), qui peut se manifester par les symptômes suivants : un essoufflement, des battements de cœur irréguliers, une fatigue, une douleur thoracique ;
- inflammation des muscles (myosite), qui peut se manifester par les symptômes suivants : une douleur ou faiblesse musculaire ;
- inflammation de l'uvée, la couche sous le blanc du globe oculaire (uvéite), qui peut se manifester par des changements de la vision ;
- inflammation du pancréas (pancréatite), qui peut se manifester par les symptômes suivants : une douleur abdominale, des nausées et des vomissements ;
- inflammation de la vessie (cystite), qui peut se manifester par les symptômes suivants : une miction douloureuse et la présence de sang dans l'urine ;
- inflammation des articulations (arthrite/arthralgie), qui peut se manifester par les symptômes suivants : articulations douloureuses, rouges ou gonflées ou des lésions articulaires permanentes ;
- réactions à la perfusion, qui peuvent se manifester par les symptômes suivants : une fièvre, des frissons, des démangeaisons ou une éruption cutanée, des nausées et une pression artérielle basse ;
- des problèmes dans d'autres parties du corps (voir la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).

Votre médecin peut vous prescrire d'autres médicaments afin d'empêcher des complications plus sévères et de réduire vos symptômes ; il peut également reporter votre prochaine dose de LOQTORZI ou arrêter votre traitement par LOQTORZI. Veuillez noter que ces signes et symptômes sont parfois retardés et peuvent apparaître des semaines ou des mois après votre dernière dose. Avant votre traitement, votre médecin vérifiera votre état de santé général. Vous aurez également des analyses de sang pendant votre traitement.

Le rejet de greffe d'organe solide (comme des greffes de rein, de poumon, de cœur ou de foie) chez des patients ayant reçu de telles greffes ou des complications, y compris la maladie du greffon contre l'hôte, chez les personnes ayant reçu une greffe de moelle osseuse (cellules souches) utilisant les cellules souches d'un donneur (allogénique) peuvent se produire avec l'utilisation de LOQTORZI. Ces complications peuvent être graves et entraîner la mort. Elles peuvent se produire si vous avez reçu ce type de greffe dans le passé ou si vous en recevez une à l'avenir. Votre médecin surveillera l'apparition de signes et de symptômes de ces complications, qui peuvent inclure une éruption cutanée, une inflammation du foie, une douleur abdominale ou des diarrhées.

Enfants et adolescents

LOQTORZI ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, car il n'a pas été étudié chez les patients de moins de 18 ans.

Autres médicaments et LOQTORZI

Informez votre médecin ou infirmier/ère

- Si vous prenez des médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire, tels que des corticostéroïdes (comme la prednisone). Ces médicaments peuvent interférer avec l'effet de LOQTORZI. Toutefois, au cours de votre traitement par LOQTORZI, votre médecin pourra vous administrer des corticostéroïdes afin de réduire les effets indésirables que vous pourriez présenter sous LOQTORZI. Des corticostéroïdes pourront également vous être administrés

avant le traitement par LOQTORZI en association avec une chimiothérapie afin d'empêcher et/ou de traiter les nausées, les vomissements et d'autres effets indésirables provoqués par la chimiothérapie.

- Si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Ne prenez pas d'autres médicaments pendant votre traitement sans d'abord en parler à votre médecin.

Grossesse

- Vous ne devez pas recevoir LOQTORZI si vous êtes enceinte, à moins que votre médecin le recommande spécifiquement.
- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament.
- LOQTORZI peut être nocif pour l'enfant à naître ou provoquer son décès.
- Si vous êtes une femme susceptible de débiter une grossesse, vous devez utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement par LOQTORZI et pendant au moins 4 mois après la dernière dose.

Allaitement

- Si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament.
- Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement ni pendant au moins 4 mois après la dernière dose de LOQTORZI.
- On ne sait pas si LOQTORZI passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

LOQTORZI peut avoir un effet mineur sur votre capacité à conduire ou à utiliser des machines, étant donné que des sensations de vertige ou de fatigue sont des effets indésirables possibles. Ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines à moins d'être certain(e) de vous sentir bien.

LOQTORZI contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». Toutefois, avant de recevoir LOQTORZI, il est mélangé à une solution qui contient du sodium. Informez votre médecin si vous suivez un régime à faible teneur en sel.

LOQTORZI contient du polysorbate 80

Ce médicament contient 1,2 mg de polysorbate 80 par flacon de 6 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 LOQTORZI est-il administré

LOQTORZI vous sera administré à l'hôpital ou à la clinique sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.

La dose recommandée est de 240 mg toutes les 3 semaines. Cette dose vous sera administrée par votre médecin sous la forme d'une perfusion (goutte-à-goutte) dans une veine. La perfusion durera environ 60 minutes la première fois. Cette durée pourra être raccourcie à environ 30 minutes pour les doses suivantes.

Votre médecin décidera du nombre d'administrations dont vous avez besoin.

LOQTORZI est administré en association avec d'autres médicaments anti-cancéreux. Vous recevrez d'abord LOQTORZI puis les autres médicaments.

Si vous manquez un rendez-vous pour recevoir LOQTORZI

Appelez immédiatement votre médecin ou hôpital pour fixer un autre rendez-vous. Il est très important que vous ne manquiez aucune dose de ce médicament.

Si vous arrêtez de recevoir LOQTORZI

Arrêter votre traitement peut arrêter l'effet du médicament. N'arrêtez pas le traitement par LOQTORZI, sauf si vous en avez discuté avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

Carte d'alerte patient

Des informations importantes de cette notice se trouvent sur la carte d'alerte patient qui vous a été remise par votre médecin. Il est important que vous conserviez cette carte d'alerte patient et que vous la montriez à votre partenaire ou à vos aidants.

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.

Les effets indésirables graves qui peuvent entraîner une hospitalisation ou le décès sont énumérés ci-dessous par catégories de fréquence.

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

- Inflammation des poumons (pneumopathie inflammatoire)
- Inflammation de la peau (effets cutanés à médiation immunitaire)
- Inflammation du foie (hépatite)
- Inflammation du muscle cardiaque (myocardite)
- Inflammation des muscles (myosite)
- Inflammation du gros intestin (colite)
- Inflammation des glandes surrénales (insuffisance surrénalienne)
- Inflammation des reins (néphrite)
- Diminution du nombre de plaquettes (thrombopénie à médiation immunitaire)
- Inflammation de la thyroïde (hyperthyroïdie/thyroïdite)
- Inflammation de la thyroïde (hypothyroïdie)
- Inflammation des cellules produisant l'insuline (diabète/hyperglycémie)
- Inflammation de l'hypophyse (hypophysite)
- Réactions à la perfusion

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- Inflammation du pancréas (pancréatite)
- Inflammation de la vessie (cystite)
- Inflammation des articulations (arthrite/arthralgie)

Problèmes dans d'autres parties du corps/autres effets indésirables à médiation immunitaire (la fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles sur le toripalimab, mais des effets ont été signalés avec cette classe de médicaments)

- Inflammation du cerveau (encéphalite), qui peut se manifester par les symptômes suivants : une confusion mentale, une fièvre, des problèmes de mémoire ou des convulsions
- Syndrome myasthénique, une maladie dans laquelle les muscles s'affaiblissent et se fatiguent rapidement
- Inflammation des nerfs, y compris le syndrome de Guillain-Barré, qui peut se manifester par les symptômes suivants : une faiblesse dans les muscles des bras et des jambes ou des muscles du visage, une vision double et des fourmillements dans les pieds et les mains
- Rhabdomyolyse, qui peut se manifester par les symptômes suivants : une raideur des muscles et des articulations, des contractures musculaires
- Rejet de greffe d'organe

- Inflammation de l'uvée (uvéite)

Si vous présentez l'un de ces effets indésirables graves, consultez d'urgence un médecin.

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans les études cliniques sur le toripalimab :

Très fréquent (peut affecter plus de 1 personne sur 10)

- perte d'appétit
- perte de poids
- fatigue
- fièvre
- toux
- douleur abdominale (douleur au ventre)
- douleur
- nausées (envie de vomir)
- vomissements
- diarrhée/colite (inflammation du gros intestin)
- constipation
- neuropathie (lésions nerveuses)
- anémie (faible nombre de globules rouges)
- thrombopénie (faible nombre de plaquettes, les composants qui aident le sang à coaguler)
- leucopénie (faible nombre de globules blancs)
- neutropénie (faible nombre de neutrophiles, un type de globule blanc)
- infections des voies respiratoires supérieures (infection du nez et de la gorge)
- hyponatrémie (faible taux sanguin de sodium)
- hypoprotidémie (faible taux sanguin de protéines)
- hypokaliémie (faible taux sanguin de potassium, ce qui peut provoquer une faiblesse, des crampes musculaires, des fourmillements et une perturbation du rythme cardiaque)
- hyperglycémie (fort taux sanguin de glucose)
- hyperuricémie (fort taux sanguin d'acide urique, un sous-produit du métabolisme)
- hyperbilirubinémie (fort taux sanguin de bilirubine, un produit de dégradation des globules rouges, qui peut provoquer un jaunissement de la peau et des yeux)
- protéinurie (excès de protéines dans l'urine)
- hématurie (présence de sang dans l'urine)
- éruption cutanée, y compris une inflammation de la peau, des démangeaisons, des cloques, une desquamation ou des plaies, des problèmes de peau de type acné
- prurit (démangeaisons)
- douleur musculosquelettique (muscles et os)
- hypothyroïdie (une thyroïde hypoactive accompagnée de fatigue, prise de poids et changements de la peau et des cheveux)
- arythmie (battements de cœur anormaux ou irréguliers)
- résultats anormaux des tests de la fonction hépatique
- résultats anormaux des tests de la fonction thyroïdienne
- résultats anormaux des taux sanguins de lipide
- résultats anormaux des analyses d'urine

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

- vomissements, ballonnements et ventre distendu, reflux acide, sang dans les selles
- ralentissement du transit intestinal ou occlusion intestinale
- plaies ou sensation de brûlure dans la bouche, sur les gencives, dans la gorge ou l'œsophage, bouche sèche, douleur dentaire
- hyperactivité de la thyroïde
- frissons, syndrome grippal
- douleur (dans les muscles, les os, les ganglions lymphatiques, la poitrine)

- trouble oculaire (sécheresse oculaire, démangeaisons des yeux, cataracte)
- lésions aux reins
- essoufflement, inflammation des poumons, liquide autour des poumons, saignement de nez, crachats du sang, congestion ou irritation des voies respiratoires supérieures
- diminution du nombre de plaquettes (bleus ou saignements survenant plus facilement)
- difficulté à dormir, changements d'humeur
- sueurs nocturnes, augmentation de la transpiration
- inflammation des nerfs entraînant un engourdissement, une faiblesse, des fourmillements ou une sensation de brûlure, des maux de tête, des vertiges
- infection pulmonaire, infection urinaire, infection (type ou localisation inconnus), infections de l'oreille, infection fongique de la bouche, infection par le virus herpès
- changement de la couleur de la peau en plaques (y compris perte de la pigmentation, vitiligo), chute de cheveux, sécheresse cutanée, couleur des cheveux ou des poils modifiée, sensibilité à la lumière augmentée, desquamation ou plaies cutanées
- faiblesse musculaire
- inflammation du foie
- pression artérielle élevée ou basse, caillots sanguins, douleur cancéreuse
- trouble de l'oreille, douleur auriculaire, tintements d'oreilles, perte auditive, troubles de la vision
- infection pulmonaire, infection des voies respiratoires supérieures, infection urinaire

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

- inflammation de l'estomac
- inflammation du pancréas
- diabète de type 1, y compris acidocétose diabétique
- douleur musculaire
- intolérance à la température, soif
- difficultés à respirer, respiration sifflante, enrouement
- congestion sinusienne, son anormal de la parole
- réactions liées à la perfusion du médicament
- modification du goût, endormissement, trouble de la parole
- conjonctivite, gingivite, infections de la peau et du tissu sous-cutané
- inflammation des articulations, protubérance de disque, contractures musculaires
- douleur du foie, inflammation de la vésicule biliaire
- diminution de la sécrétion d'hormones par les glandes surrénales, inflammation de l'hypophyse, glande située à la base du cerveau, inflammation de la thyroïde
- accumulation de liquide autour du cœur, inflammation du muscle cardiaque, lésions du muscle cardiaque
- saignement d'une tumeur, rupture de tumeur
- œdème génital, œdème du scrotum
- inflammation de l'œil (provoquant douleur et rougeur oculaire), problèmes de coordination des mouvements des yeux, gonflement du nerf optique
- réaction allergique

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- présence de gaz dans la paroi intestinale, perte de sensation dans la bouche, langue gonflée ou décolorée
- inflammation des membranes qui recouvrent les poumons, augmentation de la quantité d'expectorations
- épaississement des cordes vocales
- diverticulite
- inflammation de la peau (croissance de peau épaissie, parfois écailleuse, démangeaisons ou desquamation chroniques, douleur cutanée)
- inflammation des muscles qui peut se manifester par une douleur ou faiblesse musculaire (myosite) et pourrait être accompagnée d'une éruption cutanée (dermatomyosite)

- inflammation de la graisse sous-cutanée, contusion cutanée
- hyperactivité de la glande parathyroïde, activité réduite de l'hypophyse
- paralysie des extrémités, perturbation de l'attention
- bosse sur l'aorte
- menstruation anormale
- pertes vaginales ou démangeaisons ou douleur de la peau en dehors du vagin
- perte auditive, sensation de perte de l'équilibre
- gonflement, démangeaisons des paupières, presbytie
- infection (poussée d'hépatite B)

Contactez votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables énumérés ci-dessus.

Changements des résultats d'analyses biologiques

LOQTORZI seul ou en association peut provoquer des changements des résultats des analyses effectuées par votre médecin. Ceux-ci incluent :

- résultats anormaux des tests de la fonction hépatique (y compris une augmentation des quantités des enzymes hépatiques, aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase, gamma-glutamyl transférase, ou phosphatase alcaline dans votre sang) ;
- résultats anormaux des tests de la fonction rénale (une augmentation des quantités de créatinine ou d'autres déchets, comme l'acide urique et l'urée dans votre sang ; augmentation du nombre de cellules ou de la quantité de protéines dans l'urine, une quantité anormale de déchets dans l'urine) ;
- augmentation du taux de l'enzyme qui décompose les graisses et de l'enzyme qui décompose l'amidon ;
- diminution de la quantité de potassium, calcium, sodium, magnésium, chlorure, phosphate, ou protéines dans le sang ;
- augmentation de la quantité de calcium, potassium, magnésium, sodium, ou phosphate dans le sang ;
- augmentation du taux sanguin d'enzymes musculaires ;
- résultats anormaux des tests de la fonction thyroïdienne, anticorps anti-thyroïde positifs, prise de poids ;
- résultats anormaux pour les lipides et les protéines dans le sang ;
- changements de l'équilibre acido-basique dans le sang ;
- diminution du nombre de plus d'un type de cellules sanguines (globules blancs, globules rouges, plaquettes) ;
- augmentation du nombre de globules blancs, neutrophiles, nombre anormal d'éosinophiles, augmentation du nombre de plaquettes ;
- augmentation ou diminutions des taux sanguins d'hormones des glandes endocrines ;
- anomalie des tests cardiaques.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. 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 LOQTORZI

LOQTORZI vous sera administré à l'hôpital ou à la clinique et les professionnels de santé seront responsables de sa conservation.

Si l'on vous donne une boîte de LOQTORZI, voici comment le médicament doit être conservé :

- 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. 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.
- Après dilution, si la solution diluée n'est pas utilisée immédiatement, elle peut être conservée à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) pendant 8 heures au maximum ou entre 2 °C et 8 °C pendant 24 heures au maximum à compter de l'heure de la dilution jusqu'à la fin de l'administration. Ces durées incluent le temps écoulé entre la dilution et la fin de l'administration.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des particules visibles.
- Ne conservez aucune portion non utilisée du médicament en vue d'une réutilisation. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient LOQTORZI

- La substance active est le toripalimab.

Un flacon de 6 ml de solution à diluer pour perfusion contient 240 mg de toripalimab.

Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 40 mg de toripalimab.

- Les autres composants sont l'acide citrique monohydraté, le mannitol, le polysorbate 80, le chlorure de sodium, le citrate de sodium dihydraté (rubrique 2 « LOQTORZI contient du sodium »), et l'eau pour préparations injectables.

Comment se présente LOQTORZI et contenu de l'emballage extérieur

LOQTORZI est fourni sous la forme d'une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune, essentiellement exempte de particules visibles.

Il est disponible en boîte contenant un flacon en verre contenant 6 ml de solution à diluer pour perfusion.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Topalliance Biosciences Europe Limited
Ground Floor
Two Dockland Central
Guild Street
I.f.s.c.
Dublin 1
Co. Dublin
D01 K2C5
Irlande

Fabricant

Eurofins PHAST GmbH
Kardinal-Wendel-Strasse 16
Homburg
Saarland
66424
Allemagne

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

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tél/Tel: +353 89 942 9116

България

Er-Kim Pharmaceuticals Inc
Тел.: +359 879 544 711

Česká republika

Er-Kim Pharmaceuticals Inc
Tel: +359 879 544 711

Danmark

LEO Pharma A/S
Tlf.: +45 4494 5888

Deutschland

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Eesti

Er-Kim Pharmaceuticals Inc
Tel: +359 879 544 711

Ελλάδα

LEO Pharmaceutical Hellas S.A.
Τηλ: +30 212 222 5000

España

Laboratorios LEO Pharma, S.A.
Tel: +34 93 221 3366

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 30 14 40 00

Hrvatska

Er-Kim Pharmaceuticals Inc
Tel: +359 879 544 711

Ireland

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Ísland

Topalliance Biosciences Europe Limited
Sími: +353 89 942 9116

Italia

LEO Pharma S.p.A
Tel: +39 06 52625500

Κύπρος

Topalliance Biosciences Europe Limited
Τηλ: +353 89 942 9116

Lietuva

Er-Kim Pharmaceuticals Inc
Tel: +359 879 544 711

Luxembourg/Luxemburg

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tél/Tel: +353 89 942 9116

Magyarország

Er-Kim Pharmaceuticals Inc
Tel: +359 879 544 711

Malta

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Nederland

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Norge

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tlf: +353 89 942 9116

Österreich

Topalliance Biosciences Europe Limited
Tel: +353 89 942 9116

Polska

Er-Kim Pharmaceuticals Inc
Tel: +359 879 544 711

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 711 0760

România

Er-Kim Pharmaceuticals Inc
Tel: +359 879 544 711

Slovenija

Er-Kim Pharmaceuticals Inc
Tel: +359 879 544 711

Slovenská republika

Er-Kim Pharmaceuticals Inc
Tel: +359 879 544 711

Suomi/Finland

LEO Pharma OY
Puh/Tel: +358 20 721 8440

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 35 22 00

Latvija
Er-Kim Pharmaceuticals Inc
Tel: +359 879 544 711

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

- Inspecter visuellement la solution pour vérifier l'absence de particules et de décoloration. La solution est transparente à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. Éliminer le flacon si des particules visibles sont observées.
- Diluer LOQTORZI avant l'administration par voie intraveineuse.
- Prélever le volume requis de LOQTORZI et l'injecter doucement dans une poche à perfusion de 100 ml contenant une solution injectable de 9 mg/ml de chlorure de sodium (0,9 %). Retourner délicatement afin de mélanger la solution diluée. Ne pas secouer. La concentration finale de la solution diluée doit être entre 1 mg/ml et 3 mg/ml.

Administration

- Administrer la solution diluée par voie intraveineuse à l'aide d'une pompe à perfusion en utilisant un filtre stérile en ligne (taille de pores de 0,2 micron ou 0,22 micron).
- Première perfusion : perfuser pendant au moins 60 minutes.
- Perfusions suivantes : si aucune réaction liée à la perfusion n'est survenue au cours de la première perfusion, les perfusions suivantes pourront être administrées en 30 minutes.
- Ne pas co-administrer d'autres médicaments par la même ligne de perfusion.
- Si LOQTORZI est administré le même jour qu'une chimiothérapie, il doit être administré avant la chimiothérapie.

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