

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

▼ 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

Tizveni 100 mg solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution à diluer pour perfusion contient 10 mg de tislélizumab.

Chaque flacon de 10 mL contient 100 mg de tislélizumab.

Le tislélizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G4 (IgG4) dont le fragment Fc a été modifié, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire

Chaque mL de solution à diluer pour perfusion contient 0,069 mmol (soit 1,6 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile)

Solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaunâtre.

La solution a un pH d'environ 6,5 et une osmolalité d'environ 270 à 330 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

Tizveni, en association à une chimiothérapie à base de pémétrexed et de sel de platine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde dont les tumeurs expriment PD-L1 dans ≥ 50 % des cellules tumorales, sans mutations de l'EGFR ou de l'ALK, lorsque :

- le CBNPC est localement avancé, non résécable, et que les patients ne peuvent pas recevoir une radiochimiothérapie concomitante à base de sels de platine, ou
- le CBNPC est métastatique.

Tizveni, en association avec le carboplatine et le paclitaxel ou le nab-paclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules épidermoïde, lorsque :

- le CBNPC est localement avancé, non résécable, et que les patients ne peuvent pas recevoir une radiochimiothérapie concomitante à base de sels de platine, ou
- le CBNPC est métastatique.

Tizveni en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, après une chimiothérapie à base de sels de platine antérieure. Les patients atteints d'un CBNPC présentant une mutation de l'EGFR ou ALK+ doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir le tislélizumab.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Tizveni doit être initié et supervisé par des médecins expérimentés dans l'utilisation de traitements anticancéreux.

Les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde en première ligne doivent être évalués en vue d'un traitement en se basant sur l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales, confirmée par un test de diagnostic médical *in vitro* certifié (voir rubrique 5.1).

Posologie

Tizveni en monothérapie

La dose recommandée de Tizveni est de 200 mg administrés par perfusion intraveineuse une fois toutes les 3 semaines.

Tizveni en association

La dose recommandée de Tizveni est de 200 mg administrés par perfusion intraveineuse une fois toutes les 3 semaines, en association avec la chimiothérapie.

Lorsque Tizveni et la chimiothérapie sont administrés le même jour, Tizveni doit être administré avant la chimiothérapie. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'agent de chimiothérapie doit être consulté concernant la posologie ainsi que pour les recommandations sur l'utilisation de corticoïdes en prémédication pour la prévention des effets indésirables liés à la chimiothérapie.

Durée du traitement

Les patients doivent être traités par Tizveni jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Interruption ou arrêt définitif du traitement (voir aussi rubrique 4.4)

Aucune réduction de dose de Tizveni en monothérapie ou en association n'est recommandée. Tizveni doit être interrompu ou arrêté selon les modalités décrites dans le tableau 1.

Des recommandations détaillées pour la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique sont décrites dans la rubrique 4.4.

Tableau 1 Modifications de traitement recommandées pour Tizveni

Effet indésirable d'origine immunologique	Sévérité ¹	Modification de traitement par Tizveni
Pneumopathie inflammatoire	Grade 2	Interruption ^{2,3}
	Grade 2 récurrent ; grade 3 ou 4	Arrêt définitif ³
Hépatite	ALAT ou ASAT > 3 à 8 × LSN ou bilirubine totale > 1,5 à 3 × LSN	Interruption ^{2,3}
	ALAT ou ASAT > 8 × LSN ou bilirubine totale > 3 × LSN	Arrêt définitif ³
Eruption cutanée	Grade 3	Interruption ^{2,3}
	Grade 4	Arrêt définitif ³

Réactions cutanées sévères (SCAR)	Suspicion de réactions cutanées sévères, y compris le SSJ ou la NET	Interruption ^{2,3} En cas de suspicion de SSJ ou de NET, ne pas reprendre le traitement à moins que le SSJ ou la NET n'ait été écarté(e) lors d'une consultation avec un ou plusieurs spécialistes appropriés.
	Réactions cutanées sévères confirmées, y compris le SSJ ou la NET	Arrêt définitif
Colite	Grade 2 ou 3	Interruption ^{2,3}
	Grade 3 récurrent ; grade 4	Arrêt définitif ³
Myosite/rhabdomyolyse	Grade 2 ou 3	Interruption ^{2,3}
	Grade 3 récurrent ; grade 4	Arrêt définitif ³
Hypothyroïdie	Grade 2, 3 ou 4	L'hypothyroïdie peut être prise en charge par un traitement de substitution sans interruption du traitement.
Hyperthyroïdie	Grade 3 ou 4	Interruption ² Pour les hyperthyroïdies de grade 3 ou 4 qui ont régressé à un grade ≤ 2 et qui sont contrôlées par un traitement antithyroïdien, si cela est indiqué, la poursuite de Tizveni peut être envisagée après réduction progressive de la dose de corticoïdes. Dans le cas contraire, le traitement doit être arrêté.
Insuffisance surrénalienne	Grade 2	Envisager d'interrompre le traitement jusqu'à ce que l'insuffisance soit contrôlée par un THS.
	Grade 3 ou 4	Interruption ³ Pour les insuffisances de grade 3 ou 4 qui ont régressé à un grade ≤ 2 et qui sont contrôlées par un THS, si cela est indiqué, la poursuite de Tizveni peut être envisagée après réduction progressive de la dose de corticoïdes. Dans le cas contraire, le traitement doit être arrêté. ³
Hypophysite	Grade 2	Envisager d'interrompre le traitement jusqu'à ce que l'hypophysite soit contrôlée par un THS.
	Grade 3 ou 4	Interruption ^{2,3} Pour les hypophysites de grade 3 ou 4 qui ont régressé à un grade ≤ 2 et qui sont contrôlées par un THS, si cela est indiqué, la poursuite de Tizveni peut être envisagée après réduction progressive de la dose de corticoïdes. Dans le cas contraire, le traitement doit être arrêté. ³

Diabète de type 1	Diabète de type 1 associé à une hyperglycémie de grade ≥ 3 (glycémie $> 250 \text{ mg/dL}$ ou $> 13,9 \text{ mmol/L}$) ou associé à une acidocétose	Interruption ² Pour les diabètes de grade 3 ou 4 qui ont régressé à un grade ≤ 2 avec une insulinothérapie, si cela est indiqué, la poursuite de Tizveni peut être envisagée une fois le contrôle métabolique obtenu. Dans le cas contraire, le traitement doit être arrêté.
Néphrite s'accompagnant d'une insuffisance rénale	Grade 2 (créatinine $> 1,5 \times$ valeur de référence ou $> 1,5 \text{ à } 3 \times \text{LSN}$)	Interruption ^{2,3}
	Grade 3 (créatinine $> 3 \times$ valeur de référence ou $> 3 \text{ à } 6 \times \text{LSN}$) ou grade 4 (créatinine $> 6 \times \text{LSN}$)	Arrêt définitif ³
Myocardite	Grade 2, 3 ou 4	Arrêt définitif ³
Toxicités neurologiques	Grade 2	Interruption ^{2,3}
	Grade 3 ou 4	Arrêt définitif ³
Pancréatite	Pancréatite de grade 3 ou augmentation des taux sériques d'amylase ou de lipase de grade 3 ou 4 ($> 2 \times \text{LSN}$)	Interruption ^{2,3}
	Grade 4	Arrêt définitif ³
Autres effets indésirables d'origine immunologique	Grade 3	Interruption ^{2,3}
	Grade 3 récurrent ; grade 4	Arrêt définitif ³
Autres effets indésirables		
Réactions liées à la perfusion	Grade 1	Envisager une prémédication prophylactique pour les réactions liées à la perfusion ultérieures. Diminuer le débit de la perfusion de 50 %.
	Grade 2	Interrompre la perfusion. Reprendre la perfusion en cas de disparition de la réaction ou de régression au grade 1, et diminuer le débit de la perfusion de 50 %.
	Grade 3 ou 4	Arrêt définitif
<p>ALAT = alanine aminotransférase, ASAT = aspartate aminotransférase, THS = traitement hormonal substitutif, SSJ = syndrome de Stevens-Johnson, NET = nécrolyse épidermique toxique, LSN = limite supérieure de la normale.</p> <p>¹ Les grades de toxicité sont définis selon les critères communs de terminologie pour les événements indésirables du National Cancer Institute, version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0). Le grade de l'hypophysite est défini selon les critères NCI-CTCAE v5.0.</p> <p>² Reprendre le traitement chez les patients pour lesquels l'effet indésirable disparaît complètement ou partiellement (grade 0 à 1) après réduction progressive de la dose de corticoïdes sur une période d'au moins 1 mois. Arrêter définitivement le traitement en l'absence d'une disparition complète ou partielle de l'effet indésirable dans les 12 semaines suivant l'instauration de la corticothérapie ou si la dose de prednisone ne peut pas être réduite à une dose $\leq 10 \text{ mg/jour}$ (ou équivalent) dans les 12 semaines suivant l'instauration de la corticothérapie.</p> <p>³ Une dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une réduction progressive à une dose $\leq 10 \text{ mg/jour}$ (ou équivalent) sur une période d'au moins 1 mois est recommandée, sauf en cas de pneumopathie inflammatoire, où une dose initiale de 2 à 4 mg/kg/jour est recommandée.</p>		

Populations particulières

Population pédiatrique

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

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 4.8).

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 étant trop limitées, elles ne permettent pas d'établir des recommandations posologiques pour cette population (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Les données chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère étant trop limitées, elles ne permettent pas d'établir des recommandations posologiques pour cette population (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Tizveni doit être exclusivement administré par voie intraveineuse. Il doit être administré par perfusion et en aucun cas par injection intraveineuse ou en bolus. Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

La première perfusion doit être administrée sur une période de 60 minutes. Si elle est bien tolérée, les perfusions suivantes peuvent être administrées sur une période de 30 minutes. La perfusion doit être administrée par le biais d'une ligne de perfusion intraveineuse dotée d'un filtre intégré ou ajouté de 0,2 micron ou 0,22 micron, stérile, apyrogène, à faible liaison protéique.

Ne pas mélanger d'autres médicaments ni administrer d'autres médicaments de façon concomitante dans la même ligne de perfusion.

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.

Carte Patient

Les patients traités par Tizveni doivent recevoir la carte Patient afin d'être informés des risques de survenue d'effets indésirables d'origine immunologique au cours du traitement par Tizveni (voir également la notice).

Le médecin prescripteur doit discuter avec le patient des risques de survenue d'effets indésirables d'origine immunologique au cours du traitement par Tizveni.

Effets indésirables d'origine immunologique

Des effets indésirables d'origine immunologique, y compris des cas d'issue fatale, ont été rapportés au cours du traitement par tislélibumab (voir rubrique 4.8). La majorité de ces événements ont régressé suite à l'interruption du traitement par tislélibumab, à l'administration de corticoïdes et/ou de soins de support. Des effets indésirables d'origine immunologique ont également été rapportés après l'administration de la dernière dose de tislélibumab. Des effets indésirables d'origine immunologique affectant plusieurs systèmes d'organes peuvent survenir simultanément.

En cas de suspicion d'effets indésirables d'origine immunologique, il convient de procéder à une évaluation adéquate pour confirmer l'étiologie ou écarter toute autre cause, notamment une infection. En fonction de la sévérité de l'effet indésirable, le traitement par tislélizumab doit être interrompu et une corticothérapie doit être administrée (voir rubrique 4.2). Sur la base des données limitées issues des études cliniques, l'administration d'autres immunosuppresseurs systémiques peut être envisagée chez les patients pour lesquels les effets indésirables d'origine immunologique ne sont pas contrôlés par l'utilisation de corticoïdes (voir rubriques 4.2 et 4.8). En cas de régression à un grade ≤ 1 , une réduction progressive de la dose de corticoïdes doit être mise en place et poursuivie pendant au moins 1 mois.

Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique

Des cas de pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique, y compris des cas d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients recevant du tislélizumab. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme de pneumopathie inflammatoire. Une évaluation radiologique doit être réalisée chez les patients présentant une suspicion de pneumopathie inflammatoire et les causes infectieuses ou en rapport avec la maladie doivent être écartées.

Les patients présentant une pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique doivent être pris en charge conformément aux modifications de traitement recommandées dans le tableau 1 (voir rubrique 4.2).

Hépatite d'origine immunologique

Des cas d'hépatite d'origine immunologique, y compris des cas d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients traités par tislélizumab. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme d'hépatite ainsi que toute modification de la fonction hépatique. Un bilan hépatique doit être réalisé au début du traitement et régulièrement au cours du traitement.

Les patients présentant une hépatite d'origine immunologique doivent être pris en charge conformément aux modifications de traitement recommandées dans le tableau 1 (voir rubrique 4.2).

Effets indésirables cutanés d'origine immunologique

Des cas d'éruptions cutanées ou de dermatite d'origine immunologique ont été rapportés chez des patients recevant du tislélizumab. Les patients doivent être surveillés afin de détecter toute suspicion de réaction cutanée et les autres causes doivent être écartées. En fonction de la sévérité des effets indésirables cutanés, le traitement par tislélizumab doit être interrompu ou arrêté définitivement comme recommandé dans le tableau 1 (voir rubrique 4.2).

Des cas de réactions cutanées sévères (SCAR) ont été rapportés chez des patients recevant du tislélizumab. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme de réaction cutanée sévère (p. ex., une fièvre prodromique, des symptômes pseudo-grippaux, lésions des muqueuses ou éruption cutanée évolutive) et les autres causes doivent être écartées. En cas de suspicion de réactions cutanées sévères (y compris érythème polymorphe [EP] sévère, SSJ ou NET), le traitement par tislélizumab doit être interrompu et le patient doit être dirigé vers une unité spécialisée afin de réaliser une évaluation et de recevoir un traitement. Si la réaction cutanée sévère (notamment le SSJ ou la NET) est confirmée, le traitement par tislélizumab doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.2).

Colite d'origine immunologique

Des colites d'origine immunologique, fréquemment associées à une diarrhée, ont été rapportées chez des patients traités par tislélizumab. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme de colite. Les étiologies d'origine infectieuse et celles en rapport avec la maladie doivent être écartées.

Les patients présentant une colite d'origine immunologique doivent être pris en charge conformément aux modifications de traitement recommandées dans le tableau 1 (voir rubrique 4.2).

Endocrinopathies d'origine immunologique

Des endocrinopathies d'origine immunologique, y compris des troubles thyroïdiens, des cas d'insuffisance surrénalienne, d'hypophysite et de diabète de type 1, ont été rapportées chez des patients traités par tislélizumab. Celles-ci peuvent nécessiter un traitement de support selon le type d'endocrinopathie. Un traitement hormonal substitutif (THS) au long cours peut être nécessaire en cas d'endocrinopathies d'origine immunologique.

Les patients présentant une endocrinopathie d'origine immunologique doivent être pris en charge conformément aux modifications de traitement recommandées dans le tableau 1 (voir rubrique 4.2).

Troubles thyroïdiens

Des troubles thyroïdiens, y compris une thyroïdite, une hypothyroïdie et une hyperthyroïdie, ont été rapportées chez des patients traités par tislélizumab. Les patients doivent être surveillés (à l'initiation du traitement, régulièrement au cours du traitement et en fonction de l'évaluation clinique) afin de détecter toute modification de la fonction thyroïdienne et tout signe et symptôme cliniques de troubles thyroïdiens. L'hypothyroïdie peut être prise en charge par un THS sans interruption du traitement et sans corticothérapie. L'hyperthyroïdie peut être prise en charge par un traitement symptomatique (voir rubrique 4.2).

Insuffisance surrénalienne

Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été rapportés chez des patients traités par tislélizumab. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme d'insuffisance surrénalienne. Une surveillance de la fonction surrénalienne et des taux d'hormones doit être envisagée. Des corticoïdes et un THS doivent être administrés si cela est cliniquement indiqué (voir rubrique 4.2).

Hypophysite

Des cas d'hypophysite ont été rapportés chez des patients traités par tislélizumab. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme d'hypophysite ou d'hypopituitarisme. Une surveillance de la fonction hypophysaire et des taux d'hormones doit être envisagée. Des corticoïdes et un THS doivent être administrés si cela est cliniquement indiqué (voir rubrique 4.2).

Diabète de type 1

Des cas de diabète de type 1, y compris une acidocétose diabétique, ont été rapportés chez des patients traités par tislélizumab. Les patients doivent être surveillés afin de détecter une hyperglycémie et tout autre signe et symptôme évocateurs d'un diabète. De l'insuline doit être administrée en cas de diabète de type 1. Chez les patients présentant une hyperglycémie ou une acidocétose sévère (grade ≥ 3), le traitement par tislélizumab doit être interrompu et un traitement anti-hyperglycémiant doit être administré (voir rubrique 4.2). Le traitement par tislélizumab peut être repris une fois le contrôle métabolique obtenu.

Néphrite d'origine immunologique avec insuffisance rénale

Des cas de néphrite d'origine immunologique avec insuffisance rénale ont été rapportés chez des patients traités par tislélizumab. Les patients doivent être surveillés afin de détecter toute modification de la fonction rénale (créatinine sérique élevée) et les autres causes d'insuffisance rénale doivent être écartées.

Les patients présentant une néphrite d'origine immunologique avec insuffisance rénale doivent être pris en charge conformément aux modifications de traitement recommandées dans le tableau 1 (voir rubrique 4.2).

Autres effets indésirables d'origine immunologique

D'autres effets indésirables d'origine immunologique importants sur le plan clinique ont été rapportés avec le tislélizumab : myosite, myocardite, arthrite, pseudo-polyarthrite rhizomélique, péricardite et syndrome de Guillain-Barré (voir rubrique 4.8).

Les patients présentant d'autres effets indésirables d'origine immunologique doivent être pris en charge conformément aux modifications de traitement recommandées dans le tableau 1 (voir rubrique 4.2).

Rejet de greffe d'organe solide

Des cas de rejet de greffe d'organe solide ont été rapportés après la mise sur le marché chez des patients traités par inhibiteurs de PD-1. Le traitement par tislélibumab peut augmenter le risque de rejet chez les receveurs d'une greffe d'organe solide. Le bénéfice du traitement par tislélibumab doit être évalué par rapport au risque d'un éventuel rejet d'organe chez ces patients.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions sévères liées à la perfusion (grade 3 ou supérieur) ont été rapportées chez des patients recevant le tislélibumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme d'une réaction liée à la perfusion.

Les réactions liées à la perfusion doivent être prises en charge conformément aux recommandations du tableau 1 (voir rubrique 4.2).

Patients exclus des études cliniques

Les patients présentant l'une des pathologies suivantes ont été exclus des études cliniques : statut de performance ECOG à l'inclusion supérieur ou égal à 2 ; métastases cérébrales ou leptoméningées actives ; maladie auto-immune active ou antécédents de maladie auto-immune susceptible de rechuter ; toute affection nécessitant un traitement systémique par corticoïdes ($> 10 \text{ mg/jour}$ de prednisone ou équivalent) ou par d'autres immunosuppresseurs dans les 14 jours précédent l'administration du traitement expérimental ; infection par le VIH active ou non traitée ; porteurs d'une hépatite B ou C non traitée ; antécédents de pneumopathie interstitielle ; administration d'un vaccin vivant dans les 14 jours précédent l'administration du traitement expérimental ; infection nécessitant un traitement systémique dans les 14 jours précédent l'administration du traitement expérimental ; antécédents d'hypersensibilité sévère à un autre anticorps monoclonal. En l'absence de données, le tislélibumab doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque potentiel pour chaque patient.

Patients suivant un régime contrôlé en sodium

Chaque mL de ce médicament contient 0,069 mmol (soit 1,6 mg) de sodium. Ce médicament contient 16 mg de sodium par flacon de 10 mL, ce qui équivaut à 0,8 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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

Le tislélibumab est un anticorps monoclonal humanisé, éliminé de la circulation par catabolisme. Ainsi, aucune étude formelle sur les interactions pharmacocinétiques n'a été réalisée. Les anticorps monoclonaux n'étant pas métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 (CYP) ou par d'autres enzymes métabolisant les médicaments, l'inhibition ou l'induction de ces enzymes par des médicaments administrés de manière concomitante ne devrait pas affecter la pharmacocinétique du tislélibumab.

L'utilisation de corticoïdes systémiques et d'autres immunosuppresseurs à l'initiation, avant de commencer le traitement par tislélibumab, à l'exception des doses physiologiques de corticoïdes systémiques (10 mg/jour de prednisone ou équivalent), doit être évitée en raison du risque d'interférence avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité. Toutefois, des corticoïdes systémiques et d'autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés après le début du traitement par tislélibumab dans le cadre de la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique (voir rubrique 4.4). Lorsque le tislélibumab est utilisé en association avec une chimiothérapie, les corticoïdes peuvent également être utilisés en prémédication, comme 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

Le tislélibumab ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode efficace de contraception, à moins que la situation clinique de la femme ne le justifie. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception (méthodes entraînant un taux de grossesse inférieur à 1 %) durant le traitement et pendant au moins 4 mois après la dernière administration de tislélibumab.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du tislélibumab chez la femme enceinte. Compte tenu de son mécanisme d'action, le tislélibumab est susceptible de provoquer des effets délétères chez le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

Aucune étude de reproduction animale n'a été menée avec le tislélibumab. Toutefois, dans des modèles murins gravides, il a été démontré que le blocage de la voie de signalisation de PD-1/PD-L1 modifie la tolérance au fœtus et entraîne une augmentation des pertes fœtales.

Il est connu que les IgG4 (immunoglobulines) humaines traversent la barrière placentaire. Par conséquent, tislélibumab étant une IgG4 modifiée, il a la possibilité d'être transmis de la mère au fœtus en développement. Les femmes doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus.

Le tislélibumab ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne le justifie.

Allaitement

Le passage du tislélibumab dans le lait maternel n'est pas connu. Les effets du tislélibumab chez les nouveaux-nés/nourrissons allaités et sur la production de lait sont également inconnus.

En raison du risque d'effets indésirables graves de Tizveni chez les nouveaux-nés/nourrissons allaités, il convient de conseiller aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après la dernière administration de Tizveni.

Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les effets possibles du tislélibumab sur la fertilité. Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été réalisée avec le tislélibumab. Une étude de toxicité à dose répétée sur 3 mois n'a pas mis en évidence d'effets notables sur les organes reproducteurs mâles et femelles chez le singe cynomolgus lorsque tislélibumab était administré à des doses de 3, 10 ou 30 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 13 semaines (7 doses administrées) (voir rubrique 5.3).

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

Tizveni a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Chez certains patients, une fatigue a été rapportée après l'administration de tislélizumab (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les données de sécurité du tislélizumab en monothérapie sont issues des données groupées de 1 534 patients atteints de divers types de tumeurs ayant reçu 200 mg de tislélizumab toutes les 3 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents étaient l'anémie (29,2 %), la fatigue (22,9 %) et l'augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (20,9 %). Les effets indésirables de grade 3/4 les plus fréquents étaient l'anémie (5,0 %), la pneumonie (4,2 %), l'hyponatrémie (2,7 %), l'augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (2,6 %), l'augmentation du taux sanguin de bilirubine (2,0 %), la pneumopathie inflammatoire (2,0 %) et la fatigue (2,0 %). Chez 1,2 % des patients, la survenue d'effets indésirables a entraîné le décès. Les effets indésirables ayant entraîné le décès étaient la pneumonie (0,78 %), l'hépatite (0,13 %), la pneumopathie inflammatoire (0,07 %) et la dyspnée (0,07 %), la diminution de l'appétit (0,07 %) et la thrombocytopénie (0,07 %). Parmi les 1 534 patients, 40,1 % ont été exposés au tislélizumab pendant plus de 6 mois, et 22,2 % pendant plus de 12 mois.

Les données de sécurité du tislélizumab administré en association à une chimiothérapie sont issues des données chez 497 patients atteints d'un CBNPC. Les effets indésirables les plus fréquents étaient l'anémie (88,3 %), la neutropénie (86,5 %), la thrombocytopénie (67,0 %), l'augmentation du taux d'alanine aminotransférase (46,1 %), la fatigue (43,1 %), l'augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (42,3 %), les nausées (41,4 %), la diminution de l'appétit (40,6 %) et les éruptions cutanées (26,4 %). Les effets indésirables de grade 3/4 les plus fréquents étaient la neutropénie (58,6 %), la thrombocytopénie (18,3 %), l'anémie (15,7 %), la pneumonie (5,0 %), la pneumopathie inflammatoire (3,4 %), l'augmentation du taux d'alanine aminotransférase (3,2 %), la lymphopénie (2,8 %), les éruptions cutanées (2,6 %) et la fatigue (2,2 %). Chez 1,6 % des patients, la survenue d'effets indésirables a entraîné le décès. Les effets indésirables ayant entraîné le décès étaient la pneumopathie inflammatoire (0,60 %), la dyspnée (0,40 %), la myocardite (0,40 %), la pneumonie (0,20 %) et l'hypokaliémie (0,20 %). Parmi les 497 patients, 65,8 % ont été exposés au tislélizumab pendant plus de 6 mois, et 37,8 % pendant plus de 12 mois.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans l'ensemble des données poolées pour les patients traités par Tizveni en monothérapie ($n = 1\ 534$) et en association à une chimiothérapie ($n = 497$) sont présentés dans le tableau 2. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes selon la classification MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence. Les catégories de fréquence correspondant à chaque effet indésirable sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 Effets indésirables de Tizveni en monothérapie (N = 1 534) et en association à une chimiothérapie (n = 497)

	Tislélizumab en monothérapie n = 1 534	Tislélizumab + chimiothérapie n = 497
Effets indésirables	Catégorie de fréquence (tous grades)	Catégorie de fréquence (tous grades)
Infections et infestations		
Pneumonie ¹	Fréquent*	Très fréquent*
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Anémie ²	Très fréquent	Très fréquent
Thrombocytopénie ³	Fréquent*	Très fréquent
Neutropénie ⁴	Fréquent	Très fréquent
Lymphopénie ⁵	Fréquent	Très fréquent
Affections endocriniennes		
Hypothyroïdie ⁶	Très fréquent	Très fréquent
Hyperthyroïdie ⁷	Fréquent	Très fréquent
Thyroïdite ⁸	Fréquent	Peu fréquent
Insuffisance surrénalienne ⁹	Peu fréquent	-
Hypophysite ¹⁰	Rare	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hyperglycémie ¹¹	Fréquent	Très fréquent
Hyponatrémie ¹²	Fréquent	Très fréquent
Hypokaliémie ¹³	Fréquent	Très fréquent*
Diabète sucré ¹⁴	Peu fréquent	Fréquent
Affections du système nerveux		
Syndrome de Guillain-Barré		Peu fréquent
Affections oculaires		
Uvéite ¹⁵	Peu fréquent	-
Affections cardiaques		
Myocardite ¹⁶	Peu fréquent	Fréquent*
Péricardite	Rare	-
Affections vasculaires		
Hypertension ¹⁷	Fréquent	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux	Très fréquent	Très fréquent
Dyspnée	Fréquent*	Très fréquent*
Pneumopathie inflammatoire ¹⁸	Fréquent*	Très fréquent*
Affections gastro-intestinales		
Nausées	Fréquent	Très fréquent
Diarrhée ¹⁹	Fréquent	Très fréquent
Stomatite ²⁰	Fréquent	Fréquent
Pancréatite ²¹	Peu fréquent	Peu fréquent
Colite ²²	Peu fréquent	Fréquent
Affections hépatobiliaires		
Hépatite ²³	Fréquent*	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Eruption cutanée ²⁴	Très fréquent	Très fréquent
Prurit	Très fréquent	Fréquent
Réactions cutanées sévères ²⁵	Rare	-
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	Fréquent	Très fréquent
Myalgie	Fréquent	Fréquent

Myosite ²⁶	Peu fréquent	Peu fréquent
Arthrite ²⁷	Peu fréquent	Fréquent
Affections du rein et des voies urinaires		
Néphrite ²⁸	Peu fréquent	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue ²⁹	Très fréquent	Très fréquent
Diminution de l'appétit	Très fréquent*	Très fréquent
Investigations		
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Très fréquent	Très fréquent
Augmentation de l'alanine aminotransférase	Très fréquent	Très fréquent
Élévation de bilirubinémie ³⁰	Très fréquent	Très fréquent
Augmentation du taux des phosphatasées alcalines sanguines	Fréquent	Très fréquent
Augmentation de la créatininémie	Fréquent	Très fréquent
Lésions, intoxications et complications d'interventions		
Réaction liée à la perfusion ³¹	Peu fréquent	Fréquent

Ce médicament n'est plus autorisé

- ¹ La pneumonie comprend les termes préférentiels suivants : pneumonie, infection des voies respiratoires inférieures, infection bactérienne des voies respiratoires inférieures, pneumonie bactérienne, pneumonie fongique et pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*.
- ² L'anémie comprend les termes préférentiels suivants : anémie et diminution du taux d'hémoglobine.
- ³ La thrombopénie comprend les termes préférentiels suivants : thrombopénie et diminution du nombre de plaquettes.
- ⁴ La neutropénie comprend les termes préférentiels suivants : neutropénie et diminution du nombre de neutrophiles.
- ⁵ La lymphopénie comprend les termes préférentiels suivants : lymphopénie, diminution du nombre de lymphocytes et diminution du pourcentage de lymphocytes.
- ⁶ L'hypothyroïdie comprend les termes préférentiels suivants : hypothyroïdie, diminution de la thyroxine libre, diminution de la triiodothyronine libre, diminution de la triiodothyronine, hypothyroïdie primaire et diminution de la thyroxine.
- ⁷ L'hyperthyroïdie comprend les termes préférentiels suivants : hyperthyroïdie, diminution de l'hormone thyréostimulante (TSH) sanguine, augmentation de la triiodothyronine libre, augmentation de la thyroxine libre, augmentation de la thyroxine et augmentation de la triiodothyronine.
- ⁸ La thyroïdite comprend les termes préférentiels suivants : thyroïdite, thyroïdite auto-immune et thyroïdite subaiguë.
- ⁹ L'insuffisance surrénalienne comprend les termes préférentiels suivants : insuffisance surrénalienne et insuffisance corticosurrénalienne secondaire.
- ¹⁰ L'hypophysite comprend les termes préférentiels suivants : hypophysite et hypopituitarisme.
- ¹¹ L'hyperglycémie comprend les termes préférentiels suivants : hyperglycémie et augmentation de la glycémie.
- ¹² L'hyponatrémie comprend les termes préférentiels suivants : hyponatrémie et diminution du sodium sanguin.
- ¹³ L'hypokaliémie comprend les termes préférentiels suivants : hypokaliémie et diminution du potassium sanguin.
- ¹⁴ Le diabète comprend les termes préférentiels suivants : diabète, diabète de type 1 et diabète auto-immun latent de l'adulte.
- ¹⁵ L'uvéite comprend les termes préférentiels suivants : uvéite et iritis.
- ¹⁶ La myocardite comprend les termes préférentiels suivants : myocardite, myocardite à médiation immunitaire et myocardite auto-immune.
- ¹⁷ L'hypertension comprend les termes préférentiels suivants : hypertension, augmentation de la pression artérielle et hypertension essentielle.
- ¹⁸ La pneumopathie inflammatoire comprend les termes préférentiels suivants : pneumopathie inflammatoire, maladie pulmonaire à médiation immunitaire, pneumopathie interstitielle diffuse et pneumopathie organisée.
- ¹⁹ La diarrhée comprend les termes préférentiels suivants : diarrhée et selles fréquentes.
- ²⁰ La stomatite comprend les termes préférentiels suivants : stomatite, ulcération buccale et ulcère aphteux.
- ²¹ La pancréatite comprend les termes préférentiels suivants : augmentation de l'amylase, augmentation de la lipase et pancréatite aiguë.
- ²² La colite comprend les termes préférentiels suivants : colite et entérocolite à médiation immunitaire.
- ²³ L'hépatite comprend les termes préférentiels suivants : hépatite, fonction hépatique anormale, hépatite à médiation immunitaire, lésion hépatique et hépatite auto-immune.
- ²⁴ Les éruptions cutanées comprennent les termes préférentiels suivants : rash, éruption cutanée maculopapuleuse, eczéma, éruption cutanée érythémateuse, dermatite, dermatite allergique, éruption cutanée papuleuse, urticaire, érythème, exfoliation cutanée, éruption d'origine médicamenteuse, éruption cutanée maculeuse, psoriasis, éruption cutanée pustuleuse, dermatite acnéiforme, éruption cutanée prurigineuse, kératose lichénoïde, dermatite de la main, dermatite à médiation immunitaire, éruption cutanée folliculaire, dermatose neutrophilique aiguë fébrile, érythème noueux et dermatose pemphigoïde.
- ²⁵ La réaction cutanée sévère comprend l'érythème polymorphe.
- ²⁶ La myosite comprend les termes préférentiels suivants : myosite et myosite à médiation immunitaire.
- ²⁷ L'arthrite comprend les termes préférentiels suivants : arthrite et arthrite à médiation immunitaire.
- ²⁸ La néphrite comprend les termes préférentiels suivants : néphrite, glomérulonéphrite avec hyalinose segmentaire et focale et néphrite à médiation immunitaire.
- ²⁹ La fatigue comprend les termes préférentiels suivants : fatigue, asthénie, malaise et léthargie.
- ³⁰ L'augmentation de la bilirubinémie comprend les termes préférentiels suivants : augmentation de la bilirubinémie, augmentation de la bilirubine conjuguée, augmentation de la bilirubine libre sanguine et hyperbilirubinémie.
- ³¹ La réaction liée à la perfusion comprend les termes préférentiels suivants : réaction liée à la perfusion et réaction d'hypersensibilité liée à la perfusion.

*y compris des cas d'issue fatale

Description d'une sélection d'effets indésirables

Les données présentées ci-dessous sont basées sur les informations obtenues lors des études cliniques concernant les effets indésirables significatifs du tislélibumab en monothérapie. Les détails concernant les effets indésirables significatifs du tislélibumab administré en association à une chimiothérapie sont présentés uniquement si des différences pertinentes sur le plan clinique ont été observées par rapport au tislélibumab en monothérapie.

Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique

Une pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique a été rapportée chez 4,3 % des patients traités par tislélibumab en monothérapie et incluait des événements de grade 1 (0,3 %), de grade 2 (2,0 %), de grade 3 (1,5 %), de grade 4 (0,3 %) et de grade 5 (0,2 %).

Le délai médian entre l'administration de la première dose et la survenue de l'événement était de 3,2 mois (de 1,0 jour à 16,5 mois), et la durée médiane entre la survenue de l'événement et sa résolution était de 6,1 mois (de 1,0+ jour à 22,8+ mois). Le signe + indique une observation censurée, avec des événements en cours au moment de l'analyse. Le traitement par tislélibumab a été arrêté définitivement chez 1,8 % des patients et il a été interrompu chez 1,8 % des patients. La pneumopathie inflammatoire s'est résolue chez 45,5 % des patients.

Chez les patients traités par tislélibumab en monothérapie, les pneumopathies inflammatoires ont été plus fréquentes chez les patients ayant des antécédents de radiothérapie thoracique (6,3 %) que chez les patients n'ayant pas reçu de radiothérapie thoracique antérieure (2,8 %).

Une pneumopathie inflammatoire est survenue chez 9,1 % des patients atteints de CPNPC traités par tislélibumab en association avec une chimiothérapie. Chez les patients atteints de CPNPC traités par tislélibumab en monothérapie, une pneumopathie inflammatoire est survenue chez 6,0 % d'entre eux.

Hépatite d'origine immunologique

Une hépatite d'origine immunologique a été rapportée chez 1,7 % des patients traités par tislélibumab en monothérapie et incluait des événements de grade 1 (0,1 %), de grade 2 (0,5 %), de grade 3 (0,9 %), de grade 4 (0,1 %) et de grade 5 (0,1 %).

Le délai médian entre l'administration de la première dose et la survenue de l'événement était de 31,0 jours (de 8,0 jours à 13,1 mois), et la durée médiane entre la survenue de l'événement et sa résolution était de 2,0 mois (de 1,0 jour à 37,9+ mois). Le signe + indique une observation censurée, avec des événements en cours au moment de l'analyse. Le traitement par tislélibumab a été arrêté définitivement chez 0,4 % des patients et il a été interrompu chez 1,0 % des patients pour cause d'hépatite d'origine immunologique. L'hépatite s'est résolue chez 50,0 % des patients.

Réactions cutanées sévères d'origine immunologique

Des réactions cutanées sévères d'origine immunologique ont été rapportées chez 1,8 % des patients traités par tislélibumab en monothérapie et incluaient des événements de grade 1 (0,4 %), de grade 2 (0,8 %), de grade 3 (0,3 %) et de grade 4 (0,3 %).

Le délai médian entre l'administration de la première dose et la survenue de l'événement était de 2,5 mois (de 7,0 jours à 11,6 mois). La durée médiane entre la survenue de l'événement et sa résolution était de 11,2 mois (de 4,0 jours à 34,0+ mois). Le signe + indique une observation censurée, avec des événements en cours au moment de l'analyse. Le traitement par tislélibumab a été arrêté définitivement chez 0,3 % des patients et il a été interrompu chez 0,5 % des patients. Les réactions indésirables cutanées se sont résolues chez 51,9 % des patients.

Colite d'origine immunologique

Une colite d'origine immunologique a été rapportée chez 0,7 % des patients traités par tislélibumab en monothérapie et incluait des événements de grade 2 (0,6 %) et de grade 3 (0,1 %).

Le délai médian entre l'administration de la première dose et la survenue de l'événement était de 6,0 mois (de 12,0 jours à 14,4 mois), et la durée médiane entre la survenue de l'événement et sa résolution était de 28,0 jours (de 9,0 jours à 3,6 mois). Le traitement par tislélibumab n'a été arrêté définitivement chez aucun des patients et il a été interrompu chez 0,6 % des patients. La colite s'est résolue chez 81,8% des patients.

Myosite/rhabdomyolyse d'origine immunologique

Une myosite/rhabdomyolyse d'origine immunologique a été rapportée chez 0,9 % des patients traités par tislélibumab en monothérapie et incluait des événements de grade 1 (0,2 %), de grade 2 (0,3 %), de grade 3 (0,3 %) et de grade 4 (0,1 %).

Le délai médian entre l'administration de la première dose et la survenue de l'événement était de 1,8 mois (de 15,0 jours à 17,6 mois), et la durée médiane entre la survenue de l'événement et sa résolution était de 2,1 mois (de 5,0 jours à 11,2+ mois). Le signe + indique une observation censurée, avec des événements en cours au moment de l'analyse. Le traitement par tislélibumab a été arrêté définitivement chez 0,7 % des patients et il a été interrompu chez 0,7 % des patients. La myosite/rhabdomyolyse s'est résolue chez 57,1 % des patients.

Endocrinopathies d'origine immunologique

Troubles thyroïdiens

Hypothyroïdie :

Une hypothyroïdie a été rapportée chez 7,6 % des patients traités par tislélibumab en monothérapie et incluait des événements de grade 1 (1,4 %), de grade 2 (6,1 %) et de grade 4 (0,1 %).

Le délai médian entre l'administration de la première dose et la survenue de l'événement était de 3,7 mois (de 0 jour à 16,6 mois). La durée médiane entre la survenuue de l'événement et sa résolution était de 15,2 mois (de 12,0 jours à 28,6+ mois). Le signe + indique une observation censurée, avec des événements en cours au moment de l'analyse. Le traitement par tislélibumab n'a été arrêté définitivement chez aucun des patients, mais il a été interrompu chez 0,4 % des patients.

L'hypothyroïdie s'est résolue chez 31,9 % des patients.

Hyperthyroïdie :

Une hyperthyroïdie a été rapportée chez 0,3 % des patients traités par tislélibumab en monothérapie et incluait des événements de grade 1 (0,1 %) et de grade 2 (0,3 %).

Le délai médian entre l'administration de la première dose et la survenuue de l'événement était de 31,0 jours (de 19,0 jours à 14,5 mois). La durée médiane entre la survenuue de l'événement et sa résolution était de 1,4 mois (de 22,0 jours à 4,0+ mois). Le signe + indique une observation censurée, avec des événements en cours au moment de l'analyse. Le traitement par tislélibumab a été arrêté définitivement chez 0,1 % des patients et il n'a été interrompu chez aucun des patients.

L'hyperthyroïdie s'est résolue chez 80,0 % des patients.

Thyroïdite :

Une thyroïdite a été rapportée chez 0,8 % des patients traités par tislélibumab en monothérapie et incluait des événements de grade 1 (0,2 %) et de grade 2 (0,6 %).

Le délai médian entre l'administration de la première dose et la survenuue de l'événement était de 2,0 mois (de 20,0 jours à 20,6 mois). La durée médiane entre la survenuue de l'événement et sa résolution n'a pas pu être estimée d'après les données actuellement disponibles (de 22,0 jours à 23,1+ mois). Le signe + indique une observation censurée, avec des événements en cours au moment de l'analyse. Le traitement par tislélibumab n'a été arrêté définitivement chez aucun des patients, mais il a été interrompu chez 0,1 % des patients. La thyroïdite s'est résolue chez 16,7 % des patients.

Insuffisance surrénalienne

Une insuffisance surrénalienne a été rapportée chez 0,3 % des patients traités par tislélibumab en monothérapie et incluait des événements de grade 2 (0,1 %), de grade 3 (0,1 %) et de grade 4 (0,1 %).

Le délai médian entre l'administration de la première dose et la survenue de l'événement était de 3,1 mois (de 1,3 mois à 11,6 mois). La durée médiane entre la survenue de l'événement et sa résolution n'a pas pu être estimée sur la base des données actuellement disponibles (de 1 mois à 6,5+ mois). Le signe + indique une observation censurée, avec des événements en cours au moment de l'analyse. Le traitement par tislélibumab n'a été arrêté définitivement chez aucun des patients, mais il a été interrompu chez 0,2 % des patients. L'insuffisance surrénalienne s'est résolue chez 25,0 % des patients.

Hypophysite

Une hypophysite (de grade 2) a été rapportée chez 0,1 % des patients traités par tislélibumab en monothérapie.

Diabète de type 1

Un diabète de type 1 a été rapporté chez 0,4 % des patients traités par tislélibumab en monothérapie et incluait des événements de grade 1 (0,1 %) et de grade 3 (0,3 %).

Le délai médian entre l'administration de la première dose et la survenue de l'événement était de 2,5 mois (de 33,0 jours à 13,8 mois). La durée médiane entre la survenue de l'événement et sa résolution n'a pas pu être estimée d'après les données actuellement disponibles (de 4,0 jours à 19,9+ mois). Le signe + indique une observation censurée, avec des événements en cours au moment de l'analyse. Le traitement par tislélibumab a été arrêté définitivement chez 0,1 % des patients et il a été interrompu chez 0,1 % des patients. Le diabète de type 1 s'est résolu chez 16,7 % des patients.

Néphrite d'origine immunologique avec insuffisance rénale

Une néphrite d'origine immunologique avec insuffisance rénale a été rapportée chez 0,7 % des patients traités par tislélibumab en monothérapie et incluait des événements de grade 2 (0,3 %), de grade 3 (0,2 %), de grade 4 (0,1 %) et de grade 5 (0,1 %).

Le délai médian entre l'administration de la première dose et la survenue de l'événement était de 1,2 mois (de 3,0 jours à 5,7 mois). La durée médiane entre la survenue de l'événement et sa résolution était de 1,9 mois (de 3,0+ jours à 16,2+ mois). Le signe + indique une observation censurée, avec des événements en cours au moment de l'analyse. Le traitement par tislélibumab a été arrêté définitivement chez 0,3 % des patients et il a été interrompu chez 0,3 % des patients. La néphrite d'origine immunologique avec insuffisance rénale s'est résolue chez 50,0 % des patients.

Myocardite d'origine immunologique

Une myocardite d'origine immunologique a été rapportée chez 0,5 % des patients traités par tislélibumab en monothérapie et incluait des événements de grade 1 (0,1 %), de grade 2 (0,1 %), de grade 3 (0,2 %) et de grade 4 (0,1 %).

Le délai médian entre l'administration de la première dose et la survenue de l'événement était de 1,6 mois (de 14,0 jours à 6,1 mois), et la durée médiane entre la survenue de l'événement et sa résolution était de 5,1 mois (de 4,0 jours à 7,6 mois). Le traitement par tislélibumab a été arrêté définitivement chez 0,3 % des patients et il a été interrompu chez 0,2 % des patients. La myocardite s'est résolue chez 57,1 % des patients.

Une myocardite est survenue chez 1,4 % des patients traités par tislélibumab en association avec une chimiothérapie, y compris de grade 5 (0,4 %).

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées chez 3,5 % des patients traités par tislélibumab en monothérapie et incluaient des événements de grade 3 (0,3 %). Le traitement par tislélibumab a été arrêté définitivement chez 0,1 % des patients et il a été interrompu chez 0,5 % des patients.

Anomalies des paramètres biologiques

La proportion de patients traités par tislélibumab en monothérapie ayant présenté une modification des paramètres biologiques vers des anomalies de grade 3 ou 4 par rapport aux valeurs à l'inclusion a été la suivante : 0,1 % pour une augmentation de l'hémoglobine, 4,4 % pour une diminution de l'hémoglobine, 0,9 % pour une diminution des leucocytes, 8,5 % pour une diminution des lymphocytes, 0,07 % pour une augmentation des lymphocytes, 1,7 % pour une diminution des neutrophiles, 1,1 % pour une diminution des plaquettes, 2,0 % pour une augmentation de l'alanine aminotransférase, 0,4 % pour une diminution de l'albumine, 2,3 % pour une augmentation des phosphatases alcalines, 3,2 % pour une augmentation de l'aspartate aminotransférase, 2,2 % pour une augmentation de la bilirubine, 2,0 % pour une augmentation de la créatine kinase, 0,9 % pour une augmentation de la créatinine, 0,9 % pour une augmentation du potassium, 2,2 % pour une diminution du potassium, 0,1 % pour une augmentation du sodium, 5,7 % pour une diminution du sodium.

La proportion de patients traités par tislélibumab en association à une chimiothérapie ayant présenté une modification des paramètres biologiques vers des anomalies de grade 3 ou 4 par rapport aux valeurs à l'inclusion étaient les suivants : 14,2 % pour une diminution de l'hémoglobine, 17,3 % pour une diminution des leucocytes, 41,2 % pour une diminution des neutrophiles, 4,6 % pour une diminution des plaquettes, 3,1 % pour une augmentation de l'alanine aminotransférase, 0,9 % pour une augmentation des phosphatases alcalines, 3,4 % pour une augmentation de l'aspartate aminotransférase, 0,6 % pour une augmentation de la bilirubine, 1,6 % pour une augmentation de la créatine kinase, 2,5 % pour une augmentation de la créatinine, 2,8 % pour une augmentation du potassium, 10,2 % pour une diminution du potassium, 0,6 % pour une augmentation du sodium, 18,9 % pour une diminution du sodium.

Immunogénicité

Parmi les 1 916 patients traités à la dose recommandée de 200 mg une fois toutes les 3 semaines évaluables pour la présence d'anticorps anti-médicaments, 18,3 % ont été testés positifs pour des anticorps anti-médicaments apparus au cours du traitement, et des anticorps neutralisants (AcN) ont été détectés chez 0,9 % des patients. Une analyse pharmacocinétique de population a montré que le statut au regard des anticorps anti-médicaments constituait une covariable statistiquement significative pour la clairance ; toutefois, la présence d'anticorps anti-médicaments apparus au cours du traitement dirigés contre le tislélibumab semble ne pas avoir d'impact cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique ou l'efficacité.

Parmi les patients évaluables pour la présence d'anticorps anti-médicaments, les taux suivants d'événements indésirables (EI) ont été observés pour la population positive pour les anticorps anti-médicaments par rapport à la population négative pour les anticorps anti-médicaments, respectivement : EI de grade ≥ 3 : 50,9 % vs. 39,3 %, événements indésirables graves (EIG) : 37,1 % vs. 29,7 %, EI conduisant à l'arrêt du traitement : 10,8 % vs. 10,2 % (en monothérapie) ; EI de grade ≥ 3 85,6 % vs. 78,2 %, EIG 45,9 % vs. 38,2 %, EI conduisant à l'arrêt du traitement 13,5 % vs. 13,3% (en association). Les patients qui ont développé des anticorps anti-médicaments apparus au cours du traitement avaient tendance à présenter un état de santé et des caractéristiques de la maladie globalement moins bons au moment de l'inclusion, ce qui peut fausser l'interprétation de l'analyse de la sécurité. Les données disponibles ne permettent pas de tirer des conclusions définitives sur les profils possibles des réactions indésirables aux médicaments.

Personnes âgées

Aucune différence globale en termes de sécurité n'a été observée avec le tislélibumab en monothérapie entre les patients âgés de moins de 65 ans et les patients âgés de 65 à 74 ans. Les données concernant les patients âgés de 75 ans et plus sont trop limitées pour tirer des conclusions pour cette population.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Il n'existe aucune information sur le surdosage avec tislélibumab. En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés pour rechercher des signes ou symptômes évocateurs d'effets indésirables, et un traitement symptomatique approprié doit être immédiatement instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anticorps monoclonaux et conjugués anticorps-médicament, Code ATC : L01FF09

Mécanisme d'action

Le tislélibumab est un anticorps monoclonal humanisé, de type immunoglobuline G4 (IgG4) modifiée, dirigé contre PD-1, se liant au domaine extracellulaire du récepteur PD-1 humain. Il bloque de manière compétitive la liaison des ligands PD-L1 et PD-L2, inhibant ainsi la voie de signalisation médiée par le régulateur négatif PD-1 et améliorant l'activité fonctionnelle des lymphocytes T dans les tests *in vitro*.

Efficacité et sécurité cliniques

Cancer bronchique non à petites cellules

Traitemennt de première ligne du CBNPC non épidermoïde BGB-A317-304

L'étude BGB-A317-304 était une étude de phase III multicentrique, en ouvert, randomisée, visant à comparer l'efficacité et la sécurité du tislélibumab en association avec le pémétrexed + sel de platine à celles du pémétrexed + sel de platine seuls en traitement de première ligne chez des patients naïfs de chimiothérapie, atteints d'un CBNPC non épidermoïde localement avancé, non résécable, et qui ne peuvent pas recevoir une radiochimiothérapie concomitante à base de sels de platine, ou bien atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique.

Ont été exclus de cette étude les patients présentant des métastases cérébrales ou leptoméningées actives, ceux présentant des mutations connues de l'EGFR ou des translocations du gène ALK répondant aux thérapies ciblées par inhibiteurs disponibles et ceux qui présentaient une maladie auto-immune active ou toute affection nécessitant un traitement systémique par corticoïdes (> 10 mg par jour de prednisone ou équivalent) ou par d'autres immunosuppresseurs.

Au total, 334 patients ont été randomisés (2:1) afin de recevoir soit le tislélibumab à une dose de 200 mg en association avec le pémétrexed à une dose de 500 mg/m² et le carboplatine à une ASC de 5 mg/mL/min ou le cisplatine à une dose de 75 mg/m² (bras T+PP, n = 223) soit le pémétrexed à une dose de 500 mg/m² et le carboplatine à une ASC de 5 mg/mL/min ou le cisplatine à une dose de 75 mg/m² (bras PP, n = 111). Le choix du sel de platine (cisplatine ou carboplatine) a été laissé à la discréction de l'investigateur.

Le traitement a été administré par cycles de 3 semaines. Après administration de 4, 5 ou 6 cycles de chimiothérapie ou de tislélibumab associé à une chimiothérapie laissée à la discréction de l'investigateur, les patients du bras T+PP ont reçu 200 mg de tislélibumab associé à 500 mg/m² de pémétrexed par cycles de 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable ; les patients du bras PP ont reçu le pémétrexed à une dose de 500 mg/m² en monothérapie jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable, avec possibilité de relais par le tislélibumab en monothérapie en cycles de 3 semaines chez les patients pour lesquels la progression de la maladie était confirmée par le comité de revue indépendant.

Les patients randomisés ont été stratifiés en fonction de l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales (score TPS) (< 1 % versus 1 % à 49 % versus ≥ 50 %) et du stade de la maladie (IIIB versus IV), selon la classification de la 7e édition du manuel de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) intitulé Cancer Staging Manual. L'expression de PD-L1 a été évaluée par un laboratoire centralisé à l'aide du test PD-L1 (SP263) de Ventana qui a permis de marquer et de mettre en évidence PD-L1 au niveau des cellules tumorales. Des bilans tumoraux ont été réalisés toutes les 6 semaines au cours des 6 premiers mois, puis toutes les 9 semaines au cours des 6 mois suivants, puis toutes les 12 semaines.

Les caractéristiques à l'inclusion des patients de l'étude BGB-A317-304 étaient les suivantes : âge médian de 61 ans (plage : 25 à 75 ans), 29 % des patients étant âgés de 65 ans ou plus ; 74 % des patients étaient des hommes ; 100 % étaient de type asiatique (tous inclus en Chine) ; 23,4 % avaient un indice de performance ECOG de 0 et 76,6 % un statut de performance ECOG de 1 ; 18,3 % présentaient une maladie de stade IIIB ; le statut en termes de réarrangement ALK était inconnu pour 26,6 % des patients et négatif pour 73,4 % des patients ; 36,2 % n'avaient jamais fumé ; 5,4 % présentaient des métastases cérébrales. Les caractéristiques relatives à l'âge, au sexe, au statut de performance ECOG, au stade de la maladie, au statut au regard du tabagisme, au score TPS PD-L1 et aux traitements anticancéreux antérieurs étaient équilibrées entre les bras de traitement.

Le critère d'efficacité principal était la survie sans progression (SSP) selon les critères RECIST v1.1, évaluée par le comité de revue indépendant dans l'analyse en intention de traiter (ITT). Les critères d'efficacité secondaires comprenaient la survie globale (SG), le taux de réponse objective (TRO) et la durée de la réponse (DR) évalués par le comité de revue indépendant et par l'investigateur.

Le critère d'évaluation principal de l'étude a été atteint lors de l'analyse intermédiaire (à la date d'arrêt de collecte des données du 23 janvier 2020, avec une durée de suivi médiane de 9,8 mois), montrant une amélioration statistiquement significative de la SSP dans le bras T+PP par rapport au bras PP. Le hazard ratio stratifié était de 0,65 (IC à 95 % : 0,47–0,91 ; p = 0,0054), avec une SSP médiane de 9,7 mois dans le bras T+PP et de 7,6 mois dans le bras PP.

Les résultats d'efficacité de l'analyse finale (à la date d'arrêt de collecte des données du 26 octobre 2020, avec une durée de suivi médiane de 16,1 mois) étaient cohérents avec ceux de l'analyse intermédiaire.

Parmi les 334 patients de l'étude BGB-A317-304, 110 (33 %) avaient une expression de PD-L1 ≥ 50 % dans les cellules tumorales. Parmi eux, 74 patients étaient dans le groupe tislélizumab et chimiothérapie et 36 patients étaient dans le groupe placebo et chimiothérapie. Les résultats d'efficacité des patients avec une expression de PD-L1 dans les cellules tumorales ≥ 50 % d'après l'analyse finale sont présentes dans le tableau 3 et les courbes de Kaplan-Meier pour la SSP et la SG sont présentées dans les figures 1 et 2, respectivement.

Tableau 3 Résultats d'efficacité de l'étude BGB-A317-304 chez les patients avec une expression de PD-L1 $\geq 50\%$

Critère d'évaluation	Bras tislélizumab + pémétrexed + sel de platine (N = 74)	Bras pémétrexed + sel de platine (N = 36)
SSP		
Événements, n (%)	33 (44,6)	22 (61,1)
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	14,6 (11,5 — NE)	4,6 (3,5 — 9,7)
Hazard ratio stratifié ^a (IC à 95 %)	0,31 (0,18 — 0,55)	
SG		
Décès, n (%)	24 (32,4)	20 (55,6)
SG médiane (mois) (IC à 95 %)	NE (NE — NE)	13,1 (5,6 — NE)
Hazard ratio stratifié ^a (IC à 95 %)	0,39 (0,22 — 0,71)	
Meilleure réponse globale, n (%)^b		
TRO ^b , n (%)	52 (70,3)	11 (30,6)
IC à 95 % ^c	(58,5 — 80,3)	(16,3 — 48,1)
RC, n (%)	7 (9,5)	0 (0,0)
RP, n (%)	45 (60,8)	11 (30,6)
DR^b		
DR médiane (mois) (IC à 95 %)	NE (13,2 — NE)	8,5 (3,3 — NE)
SSP = survie sans progression ; IC = intervalle de confiance ; SG = survie globale ; TRO = taux de réponse objective ; RC = réponse complète ; RP = réponse partielle ; DR = durée de la réponse ; NE = non estimable. Les médianes ont été estimées selon la méthode de Kaplan-Meier avec des intervalles de confiance à 95 % estimés selon la méthode de Brookmeyer et Crowley.		
^a Le hazard ratio a été estimé à partir du modèle de Cox stratifié avec le bras pémétrexed + sel de platine comme groupe de référence et stratifié en fonction du stade de la maladie (IIIB versus IV).		
^b La SSP était basée sur l'évaluation du comité de revue indépendant, et la TRG/DR était basée sur la réponse confirmée par le comité de revue indépendant.		
^c L'intervalle de confiance à 95 % a été calculé selon la méthode de Clopper-Pearson.		

Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de la SSP dans l'étude BGB-A317-304 chez les patients avec une expression de PD-L1 $\geq 50\%$

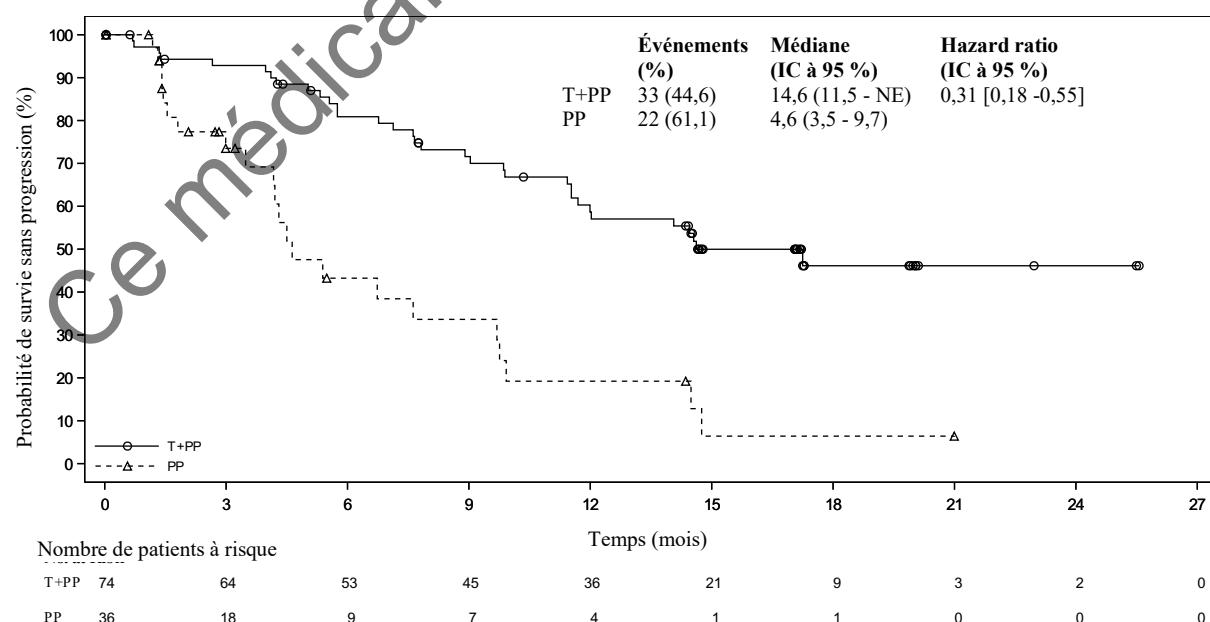
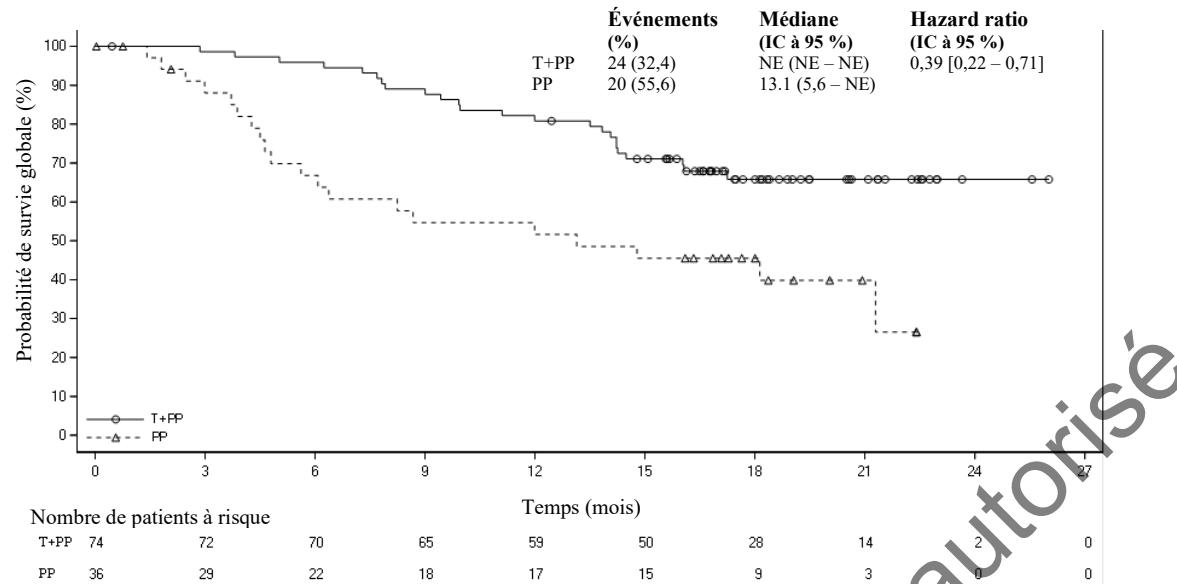


Figure 2 Courbe de Kaplan-Meier de la SG dans l'étude BGB-A317-304 chez les patients avec une expression de PD-L1 $\geq 50\%$.



Traitements de première ligne du CBNPC épidermoïde : BGB-A317-307

L'étude BGB-A317-307 est une étude de phase III multicentrique, en ouvert, randomisée, visant à comparer l'efficacité et la sécurité du tislélizumab en association avec le paclitaxel + carboplatine ou avec le nab-paclitaxel + carboplatine à celles du paclitaxel + carboplatine seuls en traitement de première ligne chez des patients naïfs de chimiothérapie, atteints d'un CBNPC épidermoïde localement avancé, non résécable, et qui ne peuvent pas recevoir une radiochimiothérapie concomitante à base de sels de platine, ou bien atteints d'un CBNPC épidermoïde métastatique.

Ont été exclus de cette étude les patients présentant des métastases cérébrales ou leptoméningées actives, ceux présentant des mutations connues de l'EGFR ou des translocations du gène ALK répondant aux thérapies ciblées par inhibiteurs disponibles et ceux qui présentaient une maladie autoimmune active ou toute affection nécessitant un traitement systémique par corticoïdes (> 10 mg par jour de prednisone ou équivalent) ou par d'autres immunosuppresseurs.

Au total, 360 patients ont été randomisés (1:1:1) afin de recevoir soit le tislélizumab à une dose de 200 mg en association avec le paclitaxel à une dose de 175 mg/m² et le carboplatine à une ASC de 5 mg/mL/min (bras T+PC, n = 120), soit le tislélizumab à une dose de 200 mg en association avec le nab-paclitaxel à une dose de 100 mg/m² et le carboplatine à une ASC de 5 mg/mL/min (bras T+nPC, n = 119), soit le paclitaxel à une dose de 175 mg/m² et le carboplatine à une ASC de 5 mg/mL/min (bras PC, n = 121).

Le traitement a été administré par cycles de 3 semaines, jusqu'à ce que le patient ait reçu 4 à 6 cycles de chimiothérapie ou de tislélizumab associé à une chimiothérapie laissée à la discréTION de l'investigateur. Les patients des bras T+nPC et T+PC ont reçu le tislélizumab jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Un relais par le tislélizumab en monothérapie en cycles de 3 semaines a été proposé aux patients du bras PC qui présentaient une progression de la maladie.

Les patients randomisés ont été stratifiés en fonction de l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales (score TPS) (< 1 % versus 1 % à 49 % versus $\geq 50\%$) et du stade de la tumeur (IIIB versus IV), selon la classification de la 7e édition du manuel de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) intitulé Cancer Staging Manual. L'expression de PD-L1 a été évaluée par un laboratoire centralisé à l'aide du test PD-L1 (SP263) de Ventana qui a permis de marquer et de mettre en évidence PD-L1 au niveau des cellules tumorales. Des bilans tumoraux ont été réalisés toutes les 6 semaines au cours des 6 premiers mois, puis toutes les 9 semaines pendant le reste de la première année, puis tous les 12 semaines jusqu'à progression de la maladie.

Les caractéristiques à l'inclusion de la population de l'étude étaient les suivantes : âge médian de 62,0 ans (plage : 34 à 74), 35,3 % des patients étant âgés de 65 ans ou plus ; 91,7 % des patients étaient des hommes ; 100 % étaient de type asiatique (tous inclus en Chine), 23,6 % avaient un statut de performance ECOG de 0 et 76,4 % un statut de performance ECOG de 1 ; 33,9 % présentaient une maladie de stade IIIB et 66,1 % de stade IV à l'inclusion ; 16,4 % n'avaient jamais fumé ; 38,3 % des patients avaient un score TPS PD-L1 < 1 %, 25,3 % un score TPS PD-L1 ≥ 1 % et ≤ 49 % et 34,7 % un score TPS PD-L1 ≥ 50 %. Les caractéristiques relatives à l'âge, au sexe, au statut de performance ECOG, au stade de la maladie, au statut au regard du tabagisme, au score TPS PD-L1 et aux traitements anticancéreux antérieurs étaient équilibrées entre les bras de traitement.

Le critère d'efficacité principal était la survie sans progression (SSP) évaluée par le comité de revue indépendant selon les critères RECIST v1.1 dans l'analyse en ITT ; la SSP a été évaluée séquentiellement dans les bras T+PC versus PC et dans les bras T+nPC versus PC. Les critères d'efficacité secondaires comprenaient la survie globale (SG), le taux de réponse objective (TRO) et la durée de la réponse (DR) évalués par le comité de revue indépendant et par l'investigateur.

Le critère d'évaluation principal de l'étude a été atteint lors de l'analyse intermédiaire (à la date d'arrêt de collecte des données du 6 décembre 2019, avec une durée de suivi médiane de 8,4 mois), montrant des améliorations statistiquement significatives de la SSP dans le bras tislélizumab en association avec le paclitaxel et le carboplatine (bras T+PC) et dans le bras tislélizumab en association avec le nab-paclitaxel et le carboplatine (bras T+nPC) par rapport au bras de traitement comportant uniquement le paclitaxel et le carboplatine (bras PC). Le hazard ratio stratifié (bras T+PC versus bras PC) était de 0,48 (IC à 95 % : 0,34, 0,69 ; p < 0,0001). Le hazard ratio stratifié (bras T+nPC versus bras PC) était de 0,45 (IC à 95 % : 0,32, 0,64 ; p < 0,0001). La SSP médiane était de 7,6 mois dans le bras T+PC, de 7,6 mois dans le bras T+nPC et de 5,4 mois dans le bras PC.

L'analyse finale (à la date d'arrêt de collecte des données du 30 septembre 2020, avec une durée de suivi médiane de 16,7 mois) a montré des résultats cohérents par rapport à l'analyse intermédiaire. Les résultats d'efficacité de l'analyse finale sont présentés dans le tableau 4, la figure 3 et la figure 4.

Tableau 4 Résultats d'efficacité de l'étude BGB-A317-307

Critère d'évaluation	Bras tislélizumab + paclitaxel + carboplatine (n = 120)	Bras tislélizumab + nab-paclitaxel + carboplatine (n = 119)	Bras paclitaxel + carboplatine (n = 121)
SSP			
Événements, n (%)	80 (66,7)	79 (66,4)	86 (71,1)
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	7,7 (6,7 – 10,4)	9,6 (7,4 – 10,8)	5,5 (4,2 – 5,6)
Hazard ratio stratifié ^a (IC à 95 %)	0,45 (0,33 – 0,62)	0,43 (0,31 – 0,60)	-
SG			
Décès, n (%)	48 (40,0)	47 (39,5)	52 (43,0)
SG médiane (mois) (IC à 95 %)	22,8 (19,1 – NE)	NE (18,6 – NE)	20,2 (16,0 – NE)
Hazard ratio stratifié (IC à 95 %)	0,68 (0,45 – 1,01)	0,75 (0,50 – 1,12)	-
TRO^b			
TRO, n (%)	74 (61,7)	74 (62,2)	45 (37,2)
IC à 95 %	(52,4 – 70,4)	(52,8 – 70,9)	(28,6 – 46,4)
RC, n (%)	7 (5,8)	6 (5,0)	1 (0,8)
RP, n (%)	67 (55,8)	68 (57,1)	44 (36,4)
DR^b			
DR médiane (mois) (IC à 95 %)	13,2 (7,85 – 18,79)	10,4 (8,34 – 17,15)	4,8 (4,04 – 5,72)
SSP = survie sans progression ; IC = intervalle de confiance ; SG = survie globale ; TRO = taux de réponse objective ; RC = réponse complète ; RP = réponse partielle ; DR = durée de la réponse ; NE = non estimable.			
^a Stratifié selon les facteurs de stratification : stade de la maladie (IIIB versus IV) et expression de PD-L1 par les cellules tumorales (score TPS ≥ 50 % versus score TPS compris entre 1 % et 49 % versus score TPS < 1 %).			
^b La SSP était basée sur l'évaluation du comité de revue indépendant, et le TRG/DR était basé sur la réponse confirmée par le comité de revue indépendant.			

Figure 3 Courbe de Kaplan-Meier de la SSP dans l'étude BGB-A317-307 selon le comité de revue indépendant

Bras T+PC versus bras T+nPC versus bras PC

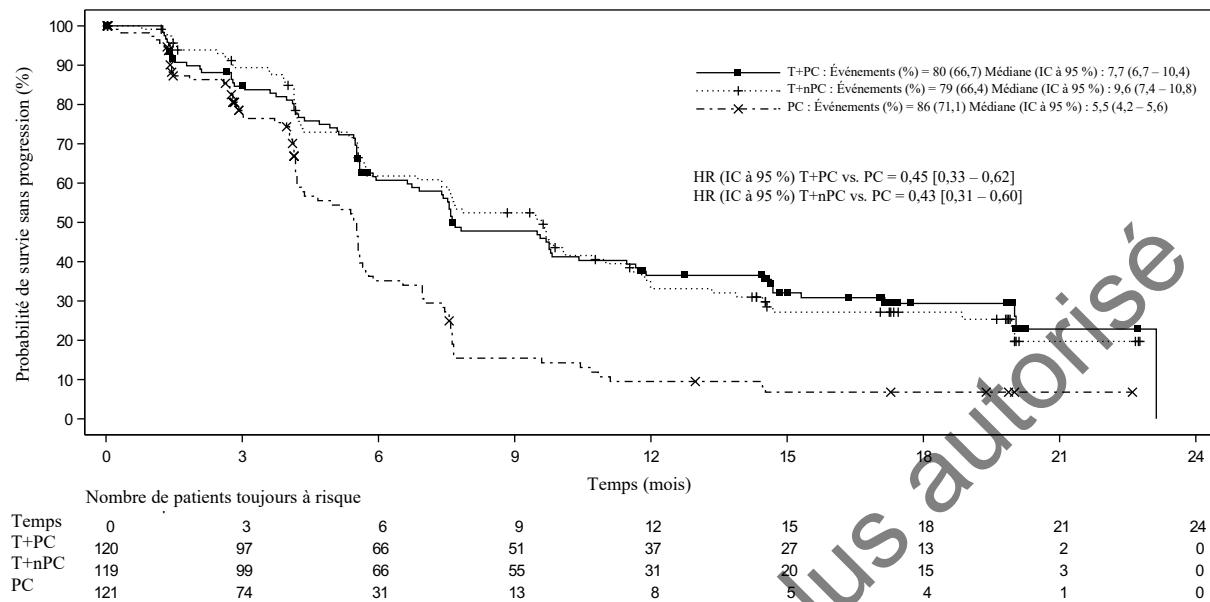
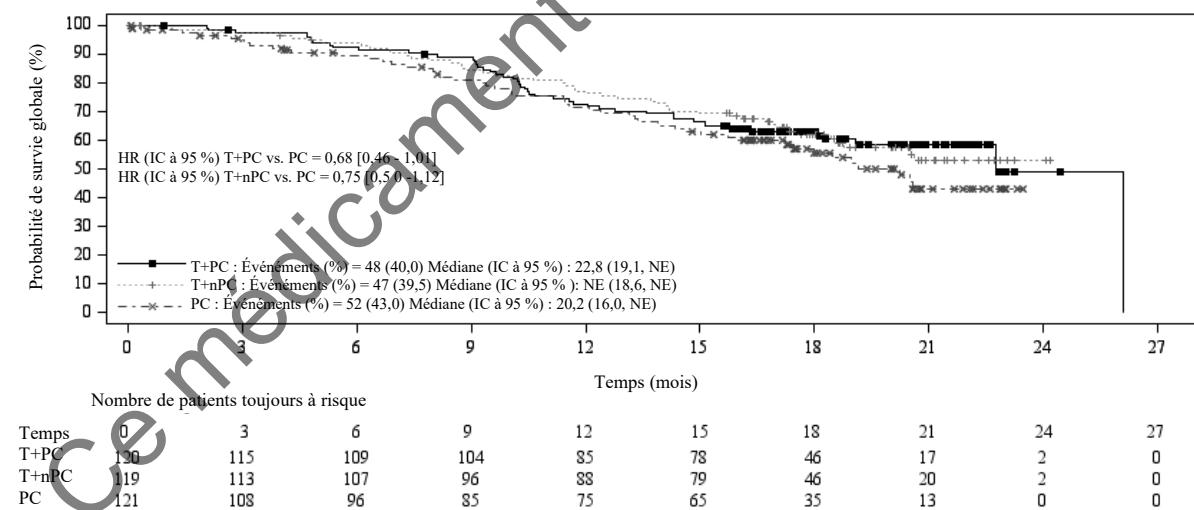


Figure 4 Courbe de Kaplan-Meier de la SG dans l'étude BGB-A317-307

Bras T+PC versus bras T+nPC versus bras PC



IC = intervalle de confiance ; T+PC = tislélizumab+paclitaxel+carboplatine ;
T+nPC = tislélizumab+nab-paclitaxel+carboplatine ; PC = paclitaxel+carboplatine ; NE = non estimable.

Les analyses en sous-groupes ont montré un effet thérapeutique et constant sur la SSP sur l'ensemble des principaux sous-groupes démographiques et pronostiques, notamment l'expression de PD-L1 < 1 %, 1 à 49 % et ≥ 50 % et les stades de la maladie IIIB et IV :

- pour T+PC, avec un hazard ratio pour la SSP de 0,57 (IC à 95 %, HR : 0,34 – 0,94) pour PD-L1 < 1 %, 0,40 (IC à 95 %, HR = 0,21, 0,76) pour 1 à 49 % et 0,44 (IC à 95 %, HR = 0,26, 0,75) pour ≥ 50 %
- pour T+nPC, avec un hazard ratio pour la SSP de 0,65 (IC à 95 %, HR : 0,40, 1,06) pour PD-L1 < 1 %, 0,40 (IC à 95 %, HR = 0,22, 0,74) pour 1 à 49 % et 0,33 (IC à 95 %, HR = 0,18, 0,59) pour ≥ 50 %

Traitements de deuxième ligne du CBNPC : BGB-A317-303

L'étude BGB-A317-303 était une étude de phase III, multicentrique, en ouvert, randomisée, visant à comparer l'efficacité et la sécurité du tislélizumab à celles du docétaxel chez les patients atteints d'un CBNPC (épidermoïde ou non épidermoïde) localement avancé ou métastatique, ayant présenté une progression de la maladie pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine.

Ont été exclus de cette étude les patients présentant des mutations connues de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK, ceux ayant reçu un traitement antérieur par un anti-PD(L)1 ou un anti-CTLA-4 et ceux qui présentaient une maladie auto-immune active ou toute affection nécessitant un traitement systémique par corticoïdes (> 10 mg par jour de prednisone ou équivalent) ou par d'autres immunosuppresseurs.

Au total, 805 patients ont été randomisés (2:1) afin de recevoir soit le tislélizumab à une dose de 200 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines ($n = 535$) soit le docétaxel à une dose de 75 mg/m² par voie intraveineuse toutes les 3 semaines ($n = 270$). Les patients randomisés ont été stratifiés en fonction du profil histologique du cancer (épidermoïde versus non épidermoïde), des lignes de traitement (deuxième ligne versus troisième ligne) et de l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales (score TPS) (≥ 25 % versus < 25 %). Le traitement par docétaxel ou tislélizumab était poursuivi jusqu'à progression de la maladie, telle qu'évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1, ou jusqu'à survenue d'une toxicité inacceptable. L'expression de PD-L1 a été évaluée par un laboratoire centralisé à l'aide du test PD-L1 (SP263) de Ventana qui a permis de marquer et de mettre en évidence PD-L1 au niveau des cellules tumorales. Des bilans tumoraux ont été réalisés toutes les 9 semaines pendant les 52 semaines suivant la randomisation et toutes les 12 semaines par la suite. Le statut en termes de survie a été suivi tous les 3 mois après l'arrêt du traitement expérimental.

Les caractéristiques à l'inclusion de la population de l'étude étaient les suivantes : âge médian de 61 ans (plage : 28 à 88), 32,4 % des patients étant âgés de 65 ans ou plus, 3,2 % étant âgés de 75 ans ou plus ; 77,3 % des patients étaient des hommes ; 17,0 % étaient de type caucasien et 79,9 % de type asiatique ; 20,6 % avaient un statut de performance ECOG de 0 et 79,4 % un statut de performance ECOG de 1 ; 85,5 % présentaient une maladie métastatique ; 30,3 % n'avaient jamais fumé ; 46,0 % présentaient un profil histologique épidermoïde et 54,0 % non épidermoïde ; 65,8 % des patients présentaient un gène EGFR de type sauvage mais le statut mutationnel de ce gène n'était pas connu pour 34 % des patients ; 46,1 % des patients présentaient un gène ALK de type sauvage mais le statut mutationnel de ce gène n'était pas connu pour 53,9 % des patients ; 7,1 % des patients présentaient des métastases cérébrales pour lesquelles un traitement avait déjà été administré.

Le score TPS PD-L1 était < 25 % chez 57,0 % des patients et ≥ 25 % chez 42,5 % des patients. Tous les patients avaient reçu un traitement antérieur par un sel de platine associé à un autre agent de chimiothérapie : 84,7 % des patients avaient reçu un traitement antérieur, 15,3 % avaient reçu deux traitements antérieurs.

Les deux critères d'efficacité principaux étaient la SG dans la population en ITT et dans la population d'analyse constituée des patients avec un score TPS PD-L1 ≥ 25 %. Les autres critères d'efficacité comprenaient la SSP, le ORR et la DR évalués par l'investigateur.

Les deux critères principaux de l'étude BGB-A317-303 de SG dans la population en ITT et dans la population d'analyse avec un score TPS PD-L1 $\geq 25\%$ ont été atteints. Lors de l'analyse intermédiaire préspécifiée (à la date d'arrêt de collecte des données du 10 août 2020, avec une durée de suivi médiane de 11,7 mois), une amélioration statistiquement significative de la SG a été observée dans la population en ITT. Les résultats étaient en faveur du bras tislélibumab (HR = 0,64 ; IC à 95 % : 0,53 – 0,78 ; p < 0,0001). La SG médiane était de 17,2 mois pour le bras tislélibumab et de 11,9 mois pour le bras docétaxel. Lors de l'analyse finale (date de l'arrêt de collecte des données 15 juillet 2021 avec une durée médiane de suivi de 14,2 mois), une amélioration statistiquement significative de la SG a été observée dans la population d'analyse avec un score TPS PD-L1 $\geq 25\%$ en faveur du bras tislélibumab (HR stratifié = 0,53 ; IC à 95 % : 0,41, 0,70 ; p < 0,0001) avec une SG médiane de 19,3 mois pour le bras tislélibumab et de 11,5 mois pour le bras docétaxel.

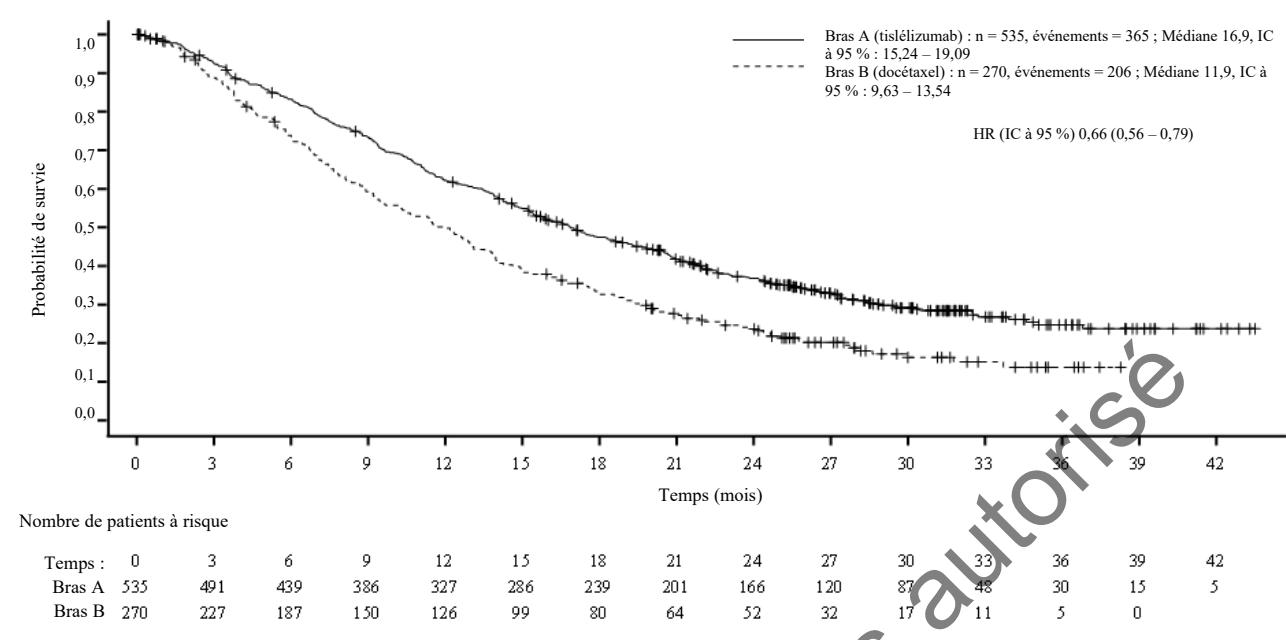
L'analyse finale (à la date d'arrêt de collecte des données du 15 juillet 2021, avec une durée de suivi médiane de 14,2 mois) a montré des résultats d'efficacité cohérents dans la population en ITT par rapport à ceux de l'analyse intermédiaire.

Le tableau 5 et la figure 5 résument les résultats d'efficacité de l'étude BGB-A317-303 (population en ITT) lors de l'analyse finale.

Tableau 5 Résultats d'efficacité dans l'étude BGB-A317-303

Critère d'évaluation	Tislélibumab (n = 535)	Docétaxel (n = 270)
SG		
Décès, n (%)	365 (68,2)	206 (76,3)
SG médiane (mois) (IC à 95 %)	16,9 (15,24 – 19,09)	11,9 (9,63 – 13,54)
Hazard ratio (IC à 95 %) ^{a,b}	0,66 (0,56 – 0,79)	
SSP		
Événements, n (%)	451 (84,3)	208 (77,0)
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	4,2 (3,88 – 5,52)	2,6 (2,17 – 3,78)
Hazard ratio ^a (IC à 95 %)	0,63 (0,53 – 0,75)	
TRO (%) (IC à 95 %)^c	20,9 (17,56 – 24,63)	3,7 (1,79 – 6,71)
Meilleure réponse globale ^c		
RC (%)	1,7	0,4
RP (%)	19,3	3,3
DR^c		
DR médiane (mois) (IC à 95 %)	14,7 (10,55 – 21,78)	6,2 (4,11 – 8,31)
SG = survie globale ; IC = intervalle de confiance ; SSP = survie sans progression ; TRO = taux de réponse objective ; RC = réponse complète ; RP = réponse partielle ; DR = durée de la réponse.		
Les médianes ont été estimées selon la méthode de Kaplan-Meier et les intervalles de confiance à 95 % selon la méthode de Brookmeyer et Crowley.		
^a Le hazard ratio a été estimé à partir du modèle de Cox stratifié avec le bras docétaxel comme groupe de référence.		
^b Stratifié selon les facteurs de stratification : profil histologique (épidermoïde versus non épidermoïde), lignes de traitement (deuxième ligne versus troisième ligne) et expression de PD-L1 par les cellules tumorales (score TPS PD-L1 $\geq 25\%$ versus < 25 %).		
^c Confirmée par l'investigateur.		

Figure 5 Courbe de Kaplan-Meier de la SG dans l'étude BGB-A317-303 (population en ITT)



Des analyses en sous-groupes préspécifiées ont montré un effet thérapeutique constant en termes de survie globale en faveur du tislélibumab sur l'ensemble des principaux sous-groupes démographiques et pronostiques.

Le tableau 6 résume les résultats d'efficacité de SG en fonction de l'expression tumorale de PD-L1 (< 25% des cellules tumorales, ≥ 25% des cellules tumorales) dans les analyses en sous-groupes préspécifiées.

Tableau 6 Résultats d'efficacité de la SG en fonction de l'expression de PD-L1 dans la tumeur (< 25 % des cellules tumorales, ≥ 25 % des cellules tumorales) dans l'étude BGB-A317-303

	Bras tislélibumab	Bras docétaxel
	n = 535	n = 270
Expression de PD-L1 dans les cellules tumorales < 25 %, n	307	152
Événements, n (%)	223 (72,6)	117 (77,0)
SG médiane (mois) (IC à 95 %)	15,2 (13,4, 17,6)	12,3 (9,3, 14,3)
Hazard ratio ^a (IC à 95 %)	0,79 (0,64, 0,99)	
Expression de PD-L1 dans les cellules tumorales ≥ 25 %, n	227	115
Événements, n (%)	141 (62,1)	86 (74,8)
SG médiane (mois) (IC à 95 %)	19,3 (16,5, 22,6)	11,5 (8,2, 13,5)
Hazard ratio ^a (IC à 95 %)	0,54 (0,41, 0,71)	

^a Le hazard ratio et son IC à 95 % ont été estimés à partir d'un modèle de Cox non stratifié.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec tislélibumab dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des néoplasmes malins (à l'exception de ceux du système nerveux central et des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du tislélibumab a été évaluée à la fois pour Tizveni en monothérapie et en association à une chimiothérapie.

La pharmacocinétique du tislélibumab a été caractérisée à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population avec les données groupées de 2 596 patients atteints d'une tumeur maligne avancée qui ont reçu des doses de tislélibumab de 0,5 à 10 mg/kg toutes les 2 semaines, de 2,0 et 5,0 mg/kg toutes les 3 semaines et de 200 mg toutes les 3 semaines.

Le temps nécessaire pour atteindre une concentration correspondant à 90 % du niveau de l'état d'équilibre est d'environ 84 jours (12 semaines) à la posologie de 200 mg une fois toutes les 3 semaines, et le taux d'accumulation de l'exposition pharmacocinétique au tislélibumab à l'état d'équilibre est d'environ 2.

Absorption

Le tislélibumab est administré par voie intraveineuse et est donc immédiatement et complètement biodisponible.

Distribution

D'après une analyse pharmacocinétique de population, le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 6,42 litres, ce qui est caractéristique des anticorps monoclonaux qui ont une distribution limitée.

Biotransformation

Le tislélibumab devrait être dégradé en petits peptides et acides aminés par catabolisme.

Élimination

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, la clairance du tislélibumab était de 0,153 litre/jour avec une variabilité interindividuelle de 26,3 % ; la moyenne géométrique de la demi-vie terminale était d'environ 23,8 jours avec un coefficient de variation (CV) de 31 %.

Linéarité/non-linéarité

Aux posologies allant de 0,5 mg/kg à 10 mg/kg une fois toutes les 2 ou 3 semaines (incluant la posologie de 200 mg une fois toutes les 3 semaines), il a été observé que la pharmacocinétique du tislélibumab était linéaire et que l'exposition était proportionnelle à la dose.

Populations particulières

Les effets de diverses covariables sur la pharmacocinétique du tislélibumab ont été évalués dans des analyses pharmacocinétiques de population. Les facteurs suivants n'ont pas eu d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au tislélibumab : âge (de 18 à 90 ans), poids (de 32 à 130 kg), sexe, origine ethnique (type caucasien, asiatique ou autre), insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [CL_{Cr}] \geq 30 mL/min), insuffisance hépatique légère à modérée (bilirubine totale \leq 3 \times LSN quel que soit le taux d'ASAT), et charge tumorale.

Insuffisance rénale

Aucune étude portant sur le tislélizumab n'a été menée spécifiquement chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Dans les analyses pharmacocinétiques de population du tislélizumab, aucune différence cliniquement pertinente sur la clairance du tislélizumab n'a été mise en évidence entre les patients présentant une insuffisance rénale légère (CL_{Cr} entre 60 et 89 mL/min, n = 1 046) ou une insuffisance rénale modérée (CL_{Cr} entre 30 et 59 mL/min, n = 320) et les patients présentant une fonction rénale normale ($CL_{Cr} \geq 90$ mL/min, n = 1 223). Une insuffisance rénale légère ou modérée n'a pas eu d'effet sur l'exposition au tislélizumab (voir rubrique 4.2). Du fait du nombre limité de patients présentant une insuffisance rénale sévère (n = 5), l'effet de l'insuffisance rénale sévère sur la pharmacocinétique du tislélizumab n'est pas concluant.

Insuffisance hépatique

Aucune étude portant sur le tislélizumab n'a été menée spécifiquement chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Dans les analyses pharmacocinétiques de population du tislélizumab, aucune différence cliniquement pertinente sur la clairance du tislélizumab n'a été mise en évidence entre les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine \leq LSN et taux d'ASAT $>$ LSN ou bilirubine > 1,0 à 1,5 \times LSN quel que soit le taux d'ASAT, n = 396) ou une insuffisance hépatique modérée (bilirubine > 1,5 à 3 \times LSN quel que soit le taux d'ASAT, n = 12) et les patients présentant une fonction hépatique normale (bilirubine \leq LSN et taux d'ASAT = LSN, n = 2 182) (voir rubrique 4.2). Du fait du nombre limité de patients présentant une insuffisance hépatique sévère (bilirubine > 3 \times LSN quel que soit le taux d'ASAT, n = 2), l'effet de l'insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du tislélizumab n'est pas connu.

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors des études de toxicologie à doses répétées chez le singe cynomolgus aux doses de 3, 10, 30 ou 60 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 13 semaines (7 doses administrées), aucune toxicité apparente liée au traitement ni aucune modification histopathologique n'ont été observées à des doses de jusqu'à 30 mg/kg toutes les 2 semaines, ce qui correspond à une exposition 4,3 à 6,6 fois supérieure à celle observée chez les êtres humains à la dose clinique de 200 mg.

Aucune étude de toxicité sur le développement et la reproduction ou sur la fertilité des animaux n'a été réalisée avec le tislélizumab.

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le potentiel cancérogène ou génotoxique du tislélizumab.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Citrate de sodium dihydraté
Acide citrique monohydraté
Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
L-histidine
Tréhalose dihydraté
Polysorbate 20
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans.

Après ouverture

Après ouverture du flacon, le médicament doit être dilué et perfusé immédiatement (voir rubrique 6.6 pour les instructions sur la dilution du médicament avant administration).

Après préparation de la solution pour perfusion

Tizveni ne contient pas de conservateur. La stabilité physico-chimique après dilution a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. Cette période de 24 heures inclut le stockage de la solution diluée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant une durée maximale de 20 heures, le temps nécessaire pour ramener la solution à température ambiante (25 °C ou moins) et le temps nécessaire pour effectuer la perfusion étant de 4 heures maximum.

D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode de dilution permet de prévenir le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement.

Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation de la solution diluée relèvent de la responsabilité de l'utilisateur. La solution diluée ne doit pas être congelée.

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

10 mL de solution à diluer de Tizveni en flacon en verre transparent de type 1, doté d'un bouchon en chlorobutyle gris avec revêtement FluroTec et serti d'une capsule de type Flip-off à languette.

Tizveni est disponible en conditionnement unitaire contenant 1 flacon et en conditionnement multiple contenant 2 flacons (2 boîtes de 1 flacon).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution pour perfusion diluée doit être préparée par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique.

Préparation de la solution pour perfusion

- Deux flacons de Tizveni sont nécessaires pour chaque dose.
- Sortir les flacons du réfrigérateur, en prenant soin de ne pas les agiter.

- Avant administration, inspecter visuellement chaque flacon afin de vérifier l'absence de particules et de toute coloration anormale. La solution à diluer est limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaunâtre. Ne pas utiliser un flacon si la solution est trouble, ou si des particules visibles ou une coloration anormale sont observées.
- Retourner les flacons doucement sans les agiter. Prélever la solution dans les deux flacons (soit une dose totale de 200 mg dans un volume de 20 mL) dans une seringue et la transférer dans une poche de perfusion intraveineuse contenant une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), afin de préparer une solution diluée dont la concentration finale est comprise entre 2 et 5 mg/mL. Mélanger la solution diluée en la retournant délicatement pour éviter la formation de mousse ou l'application d'une contrainte de cisaillement excessive à la solution.

Administration

- Administrer la solution diluée de Tizveni par perfusion par le biais d'une ligne de perfusion intraveineuse dotée d'un filtre intégré ou ajouté de 0,2 micron ou 0,22 micron, stérile, apyrogène, à faible liaison protéique, d'une surface efficace de 10 cm² environ.
- La première perfusion doit être administrée sur une période de 60 minutes. Si elle est bien tolérée, les perfusions suivantes peuvent être administrées sur une période de 30 minutes.
- Ne pas administrer d'autres médicaments de façon concomitante dans la même ligne de perfusion.
- Tizveni ne doit en aucun cas être administré par injection intraveineuse rapide ou en bolus.
- La ligne de perfusion intraveineuse doit être rincée à la fin de la perfusion.
- Éliminer toute solution non utilisée restant dans le flacon.
- Les flacons de Tizveni sont à usage unique.

Élimination

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

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

Beigene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlande
Tél. +353 1 566 7660
E-mail : bg.ireland@beigene.com

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

EU/1/24/1797/001-002

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

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>.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

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

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

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Boehringer Ingelheim Biopharmaceuticals (China) Ltd.
1090 Halei Road
Pilot Free Trade Zone
201203 Shanghai
Chine

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espagne

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

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

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

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

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant la commercialisation de Tizveni dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit obtenir l'accord de l'Autorité Nationale Compétente sur le contenu et le format de la carte Patient, y compris le mode de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme.

La carte Patient vise à améliorer la connaissance des patients sur les signes et symptômes pertinents permettant la détection/identification précoce des potentiels effets indésirables d'origine immunologique et à leur indiquer quand ils doivent consulter un médecin. Elle contient également des espaces pour y indiquer les coordonnées du médecin et pour alerter les autres médecins que le patient est traité par Tizveni. La carte Patient est conçue pour être portée par le patient à tout moment et présentée à tout professionnel de santé susceptible de l'aider.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer dans chaque État membre où Tizveni est commercialisé que tous les professionnels de santé et patients/soignants susceptibles de prescrire et d'utiliser Tizveni aient accès/disposent de la carte Patient diffusée par l'intermédiaire des professionnels de santé.

La carte Patient doit contenir les éléments clés suivants :

- une description des principaux signes ou symptômes des effets indésirables d'origine immunologique (pneumopathie inflammatoire, colite, hépatite, endocrinopathies, réactions cutanées d'origine immunitaire, néphrite et autres EI d'origine immunitaire) et réactions liées à la perfusion, et l'importance de les communiquer immédiatement à leur médecin traitant si ces symptômes surviennent ;
- l'importance de ne pas essayer de traiter soi-même les symptômes sans consulter d'abord leur professionnel de santé ;
- l'importance de porter sur soi en permanence la carte Patient et de la montrer lors de toute visite médicale à un professionnel de santé autre que le médecin prescripteur (par exemple, des professionnels de santé intervenant en urgence).
- un message d'avertissement pour informer les professionnels de santé qui traitent le patient à tout moment, y compris en cas d'urgence, que le patient est traité par Tizveni.
- un rappel indiquant que tous les effets indésirables connus ou suspectés des médicaments peuvent également être signalés aux autorités réglementaires locales.
- les coordonnées du prescripteur de Tizveni.

La carte Patient rappelle aux patients les symptômes clés qui doivent être rapportés immédiatement au médecin.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

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

Tizveni 100 mg solution à diluer pour perfusion
tislélibumab

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

Un flacon de 10 mL contient 100 mg de tislélibumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : citrate de sodium dihydraté, acide citrique monohydraté, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-histidine, tréhalose dihydraté, polysorbate 20, eau pour préparations injectables. Pour plus d'informations, consulter la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

1 flacon
100 mg/10 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après dilution.

Usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, 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**

Beigene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlande
Tél. +353 1 566 7660
E-mail : bg.ireland@beigene.com

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

EU/1/24/1797/001

1 flacon

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 DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR DES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES (AVEC BLUE BOX)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tizveni 100 mg solution à diluer pour perfusion
tislélibumab

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

Un flacon de 10 mL contient 100 mg de tislélibumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : citrate de sodium dihydraté, acide citrique monohydraté, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-histidine, tréhalose dihydraté, polysorbate 20, eau pour préparations injectables. Pour plus d'informations, consulter la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

Conditionnement multiple : 2 (2 × 1) flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après dilution.

Usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur, 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**

Beigene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlande
Tél. +353 1 566 7660
E-mail : bg.ireland@beigene.com

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

EU/1/24/1797/002

2 (2 × 1) flacons

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 DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE DES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES (SANS BLUE BOX)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tizveni 100 mg solution à diluer pour perfusion
tislélibumab

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

Un flacon de 10 mL contient 100 mg de tislélibumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : citrate de sodium dihydraté, acide citrique monohydraté, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-histidine, tréhalose dihydraté, polysorbate 20, eau pour préparations injectables. Pour plus d'informations, consulter la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

1 flacon. Composant d'un conditionnement multiple. Ne doit pas être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après dilution.

Usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, 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**

Beigene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlande
Tél. +353 1 566 7660
E-mail : bg.ireland@beigene.com

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

EU/1/24/1797/002

2 (2 × 1) flacons

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**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tizveni 100 mg solution à diluer stérile
tislélibumab

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

Un flacon de 10 mL contient 100 mg de tislélibumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : citrate de sodium dihydraté, acide citrique monohydrate, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-histidine, tréhalose dihydraté, polysorbate 20, eau pour préparations injectables. Pour plus d'informations, consulter la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

100 mg/10 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après dilution.

Usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, 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**

Beigene Ireland Limited

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

EU/1/24/1797/001

1 flacon

EU/1/24/1797/002

2 (2 × 1) flacons

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**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Tizveni 100 mg solution à diluer pour perfusion tislélibumab

▼ 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 avec vous la carte 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 Tizveni et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Tizveni
3. Comment utiliser Tizveni
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Tizveni
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

Tizveni est un médicament contre le cancer qui contient la substance active tislélibumab. Il s'agit d'un anticorps monoclonal, un type de protéines qui est conçu pour reconnaître une cible spécifique dans l'organisme appelée le récepteur 1 de mort programmée (PD-1) et s'y fixer. PD-1 se trouve à la surface des lymphocytes T et B (des types de globules blancs qui font partie du système immunitaire, les défenses naturelles de l'organisme.). Lorsque PD-1 est activé par les cellules cancéreuses, il peut éteindre l'activité des lymphocytes T. En bloquant le PD-1, Tizveni l'empêche d'éteindre l'activité de vos lymphocytes T, ce qui aide votre système immunitaire à combattre le cancer.

Tizveni est utilisé chez les adultes pour traiter :

- un cancer bronchique non à petites cellules qui s'est étendu à d'autres parties du corps, qui n'a pas été traité auparavant par chimiothérapie et ne peut pas être retiré par chirurgie. Lorsqu'il est utilisé pour traiter ce type de cancer, Tizveni est administré en association à une chimiothérapie.
- un cancer bronchique non à petites cellules qui s'est étendu à d'autres parties du corps et qui a déjà été traité par chimiothérapie. Lorsqu'il est utilisé pour traiter ce type de cancer, Tizveni est administré seul.

Si vous avez des questions sur la façon dont Tizveni fonctionne ou sur les raisons pour lesquelles ce médicament vous a été prescrit, adressez-vous à votre médecin.

Tizveni peut être administré en association avec d'autres médicaments anticancéreux. Il est important que vous lisiez également la notice de ces autres médicaments. Si vous avez des questions concernant ces médicaments, adressez-vous à votre médecin.

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

You ne devez pas recevoir Tizveni

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

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de recevoir Tizveni si vous avez ou avez eu :

- une maladie auto-immune (une affection dans laquelle le système de défense de l'organisme attaque les cellules normales)
- une inflammation du foie (hépatite) ou d'autres problèmes au niveau du foie
- une inflammation au niveau des reins (néphrite)
- une pneumonie ou une inflammation au niveau des poumons (pneumopathie inflammatoire)
- une inflammation du gros intestin (colite)
- une éruption cutanée grave
- des troubles des glandes hormonales (notamment, les glandes surrénales, l'hypophyse et la thyroïde)
- un diabète de type 1
- une greffe d'organe solide
- une réaction liée à la perfusion

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus, ou en cas de doute, parlez-en à votre médecin avant de recevoir Tizveni.

Surveillez la survenue d'effets indésirables graves.

Tizveni peut entraîner des effets indésirables graves, qui peuvent parfois mettre en danger le pronostic vital et entraîner la mort. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un de ces effets indésirables graves pendant le traitement par Tizveni :

- une inflammation du foie (hépatite) ou d'autres problèmes au niveau du foie
- une inflammation au niveau des reins (néphrite)
- une inflammation au niveau des poumons (pneumopathie inflammatoire)
- une inflammation du gros intestin (colite)
- des réactions cutanées sévères : les symptômes peuvent inclure une fièvre, des symptômes semblables à ceux de la grippe, une éruption cutanée, des démangeaisons, des cloques ou bien des aphtes ou des ulcères sur d'autres surfaces humides
- des troubles des glandes hormonales (en particulier les glandes surrénales, l'hypophyse ou la thyroïde) : les symptômes peuvent inclure un rythme cardiaque rapide, une fatigue extrême, une prise ou une perte de poids, des sensations vertigineuses ou des événouissements, une chute de cheveux, une sensation de froid, une constipation, des maux de tête qui ne disparaissent pas ou des maux de tête inhabituels
- un diabète de type 1
- une réaction liée à la perfusion
- une inflammation des muscles (myosite)
- une inflammation du muscle cardiaque (myocardite)
- une inflammation de la membrane entourant le cœur (péricardite)
- une inflammation des articulations (arthrite)
- une maladie inflammatoire qui provoque des douleurs et une raideur au niveau des muscles, en particulier au niveau des épaules et des hanches (polymyalgie rhumatismale) : les symptômes peuvent inclure douleur dans les épaules, le cou, les bras, les fesses, les hanches ou les cuisses, raideur dans les zones atteintes, douleur ou raideur dans les poignets, les coudes ou les genoux
- une inflammation des nerfs : les symptômes peuvent inclure douleur, faiblesse et paralysie au niveau des extrémités (syndrome de Guillain-Barré)

- Pour plus d'informations sur les symptômes d'un des effets mentionnés ci-dessus, lisez la rubrique 4 (« Quels sont les effets indésirables éventuels ? »). Si vous avez des questions ou en cas de doute, adressez-vous à votre médecin.

Carte Patient

Vous trouverez également les informations importantes de cette notice dans la Carte Patient qui vous a été remise par votre médecin. Il est important que vous gardiez la carte Patient sur vous en permanence et que vous la montriez à un professionnel de santé en cas de signes et de symptômes pouvant indiquer la survenue d'effets indésirables d'origine immunologique (dont la liste figure ci-dessus dans la rubrique « Surveillez la survenue d'effets indésirables graves »). Cela permet un diagnostic rapide et l'instauration d'un traitement approprié.

Surveillance pendant votre traitement par Tizveni

Votre médecin vous prescrira des examens (bilan de la fonction hépatique, bilan de la fonction rénale, examens radiologiques) avant le traitement et régulièrement pendant le traitement.

Votre médecin vous prescrira également des analyses de sang avant le traitement et régulièrement pendant le traitement par Tizveni afin de surveiller les taux de sucre et d'hormones dans votre corps. En effet, le taux de sucre dans le sang et les taux d'hormones peuvent être affectés par Tizveni.

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et Tizveni

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

En particulier, informez votre médecin si vous prenez des médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire, notamment des corticoïdes (comme la prednisone), car ces médicaments peuvent interférer avec l'effet de Tizveni. Néanmoins, lorsque vous aurez commencé le traitement par Tizveni, votre médecin pourra vous prescrire des corticoïdes pour diminuer les effets indésirables éventuels.

Grossesse et allaitement

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

Vous ne devez pas recevoir Tizveni si vous êtes enceinte, sauf si votre médecin vous le prescrit spécifiquement. Les effets de Tizveni chez la femme enceinte ne sont pas connus, mais il est possible que la substance active, le tislélibumab, puisse nuire au bébé à naître.

- Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode efficace de contraception pendant votre traitement par Tizveni et pendant au moins 4 mois après la dernière dose administrée de Tizveni.
- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, parlez-en à votre médecin.

On ne sait pas si Tizveni passe dans le lait maternel. Un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu. Si vous allaitez, parlez-en à votre médecin. Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Tizveni et pendant au moins 4 mois après la dernière dose administrée de Tizveni.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Tizveni a un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Une sensation de fatigue ou de faiblesse sont des effets indésirables possibles de Tizveni. Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines après avoir reçu Tizveni, sauf si vous êtes sûr que vous vous sentez bien.

Tizveni contient du sodium

Si vous suivez un régime à faible teneur en sodium (sel), parlez-en à votre médecin avant de recevoir Tizveni. Ce médicament contient 1,6 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) dans chaque mL de solution à diluer. Une seule perfusion de Tizveni contient 32 mg de sodium dans deux flacons de 10 mL. Cela équivaut à 1,6 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment utiliser Tizveni

Tizveni vous sera administré à l'hôpital ou en clinique sous la supervision d'un médecin expérimenté.

- La dose journalière usuelle recommandée de Tizveni est de 200 mg, qui vous seront administrés en perfusion intraveineuse (goutte-à-goutte dans une veine) toutes les 3 semaines. La première dose de Tizveni sera administrée par perfusion sur une période de 60 minutes. Si la première dose est bien tolérée, la perfusion suivante pourra être administrée sur une période de 30 minutes.
- Lorsque Tizveni est administré en association avec une chimiothérapie, vous recevrez d'abord Tizveni, puis la chimiothérapie.
- Veuillez vous référer à la notice des autres médicaments contre le cancer afin de comprendre l'utilisation de ces médicaments. Si vous avez des questions, posez-les à votre médecin.
- Votre médecin décidera du nombre de traitements dont vous avez besoin.

Si vous manquez une dose de Tizveni

- appelez immédiatement votre médecin pour programmer un nouveau rendez-vous.
- Il est très important que vous ne manquiez pas de dose de ce médicament.

Si vous arrêtez le traitement par Tizveni

L'arrêt de votre traitement peut interrompre l'effet du médicament. N'arrêtez pas le traitement par Tizveni sans en avoir discuté avec votre médecin.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains des effets indésirables de Tizveni peuvent être graves (voir la liste sous « Surveillez la survenue d'effets indésirables graves » dans la rubrique 2 de cette notice). Si vous ressentez l'un de ces effets indésirables graves, **parlez-en immédiatement à votre médecin**.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Tizveni administré seul :

Très fréquents (peuvent affecter plus de 1 personne sur 10)

- Hypothyroïdie (thyroïde sous-active pouvant entraîner une fatigue, une prise de poids, des modifications de la peau et des cheveux)
- Toux
- Rash
- Démangeaisons (prurit)
- Fatigue
- Diminution de l'appétit
- Faiblesse, saignements spontanés ou ecchymoses (bleus) et infections fréquentes, fièvre, frissons et maux de gorge (anémie)
- Taux sanguin élevé de bilirubine, un produit de dégradation des globules rouges, qui peut causer un jaunissement de la peau et des yeux, indiquant des problèmes hépatiques.

- Augmentation du taux sanguin d'aspartate aminotransférase, une enzyme du foie
- Augmentation du taux sanguin d'alanine aminotransférase, une enzyme du foie

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Pneumonie
- Diarrhée
- Nausées
- Saignements spontanés ou ecchymoses (bleus) (thrombopénie)
- Infections fréquentes, fièvre, frissons, maux de gorge ou ulcérations buccales dus à des infections (neutropénie ou lymphopénie)
- Sensation de malaise (nausées), vomissements, perte d'appétit, douleur du côté droit du ventre, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, somnolence, urine de couleur foncée, saignements ou ecchymoses (bleus) apparaissant plus facilement: symptômes possibles de problèmes au niveau du foie (hépatite).
- Douleurs articulaires (arthralgie)
- Douleur musculaire (myalgie)
- Essoufflement, toux ou douleur thoracique : symptômes possibles de problèmes au niveau des poumons (pneumopathie inflammatoire)
- Fatigue, gonflement à la base du cou, douleur à l'avant de la gorge : symptômes possibles de problèmes au niveau de la thyroïde (thyroïdite)
- Augmentation du taux de sucre dans le sang, soif, bouche sèche, besoin d'uriner plus fréquemment, fatigue, augmentation de l'appétit avec perte de poids, confusion, nausées, vomissements, haleine fruitée, difficultés respiratoires et peau sèche ou rouge : symptômes possibles d'un taux de sucre trop élevé dans le sang (hyperglycémie).
- Fatigue, confusion, contractions musculaires, convulsions (hyponatrémie)
- Faiblesse musculaire, spasmes musculaires, rythme cardiaque anormal (hypokaliémie)
- Hyperthyroïdie (thyroïde trop active pouvant entraîner une hyperactivité, des sueurs, une perte de poids et une soif)
- Difficulté à respirer (dyspnée)
- Augmentation de la pression artérielle (hypertension)
- Plaies buccales ou aphtes s'accompagnant d'une inflammation des gencives (stomatite)
- Augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline, une enzyme du foie
- Taux sanguin élevé de l'enzyme créatine kinase
- Taux sanguin élevé de créatinine

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Modification de la quantité ou de la couleur des urines, miction douloureuse, douleur dans la région des reins : symptômes possibles de problèmes au niveau des reins (néphrite).
- Diarrhée ou selles plus fréquentes qu'à l'accoutumée, selles noires ou collantes, présence de sang ou de mucus dans les selles, douleur intense ou sensibilité importante au niveau de l'estomac : symptômes possibles de problèmes intestinaux (colite).
- Douleurs intenses dans le haut de l'estomac, nausées, vomissements, fièvre, abdomen sensible : symptômes possibles de problèmes au niveau du pancréas (pancréatite).
- Taux de sucre dans le sang élevé, sensation de faim ou de soif plus importante qu'à l'accoutumée, mictions plus fréquentes qu'à l'accoutumée : symptômes possibles d'un diabète sucré
- Douleur, raideur ou faiblesse musculaire, douleurs thoraciques ou grande fatigue : symptômes possibles de problèmes musculaires (myosite).
- Douleur thoracique, battements de cœur rapides ou anormaux, essoufflement au repos ou pendant une activité, accumulation de liquide s'accompagnant d'un gonflement des jambes, des chevilles et des pieds, fatigue : symptômes possibles de problèmes au niveau du muscle cardiaque (myocardite)
- Douleur, raideur, gonflement ou rougeur au niveau des articulations, diminution de l'amplitude des mouvements des articulations : symptômes possibles de problèmes au niveau des articulations (arthrite)
- Rougeur, douleur et gonflement au niveau de l'œil : symptômes possibles de problèmes au niveau de l'uvête, la couche située sous le blanc du globe oculaire (uvéite).

- Insuffisance surrénale (trouble dans lequel les glandes surrénales ne produisent pas suffisamment certaines hormones)
- Inflammation des nerfs : les symptômes peuvent inclure douleur, faiblesse et paralysie des extrémités (syndrome de Guillain-Barré).
- Frissons ou tremblements, démangeaisons ou éruption cutanée, bouffées de chaleur, essoufflement ou respiration sifflante, sensations vertigineuses ou fièvre pouvant survenir pendant la perfusion ou jusqu'à 24 heures après la perfusion : symptômes possibles d'une réaction liée à la perfusion.
- Taux sanguin faible de leucocytes
- Taux sanguins élevés d'hémoglobine, de potassium et de sodium
- Taux sanguin élevé d'albumine

Rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1000)

- Douleur thoracique, fièvre, toux, palpitations : symptômes possibles de problèmes affectant la membrane entourant le cœur (péricardite).
- Maux de tête fréquents, changements de la vision (vision faible ou double), fatigue et/ou faiblesse, confusion, diminution de la tension artérielle, sensations vertigineuses : symptômes possibles de problèmes au niveau de l'hypophyse (hypophyse)
- Démangeaisons ou desquamation de la peau, plaies cutanées : symptômes possibles de réactions cutanées sévères

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Tizveni lorsque Tizveni est administré en association à d'autres médicaments anticancéreux

Notez qu'il est important que vous lisiez également les notices des autres médicaments anticancéreux que vous recevez, car ils peuvent également provoquer des effets indésirables.

Très fréquents (peuvent affecter plus de 1 personne sur 10)

- Essoufflement, toux ou douleurs thoraciques : symptômes possibles de problèmes au niveau des poumons (pneumopathie inflammatoire)
- Augmentation du taux de sucre dans le sang, soif, bouche sèche, besoin d'uriner plus fréquemment, fatigue, augmentation de l'appétit avec perte de poids, confusion, nausées, vomissements, haleine fruitée, difficultés respiratoires et peau sèche ou rouge : symptômes possibles d'un taux de sucre trop élevé dans le sang (hyperglycémie)
- Thyroïde insuffisamment active pouvant entraîner une fatigue, une prise de poids, des modifications de la peau et des cheveux (hypothyroïdie).
- Thyroïde trop active pouvant entraîner une hyperactivité, des sueurs, une perte de poids et une soif (hyperthyroïdie).
- Toux
- Difficultés respiratoires (dyspnée)
- Diarrhée
- Éruption cutanée
- Douleurs articulaires (arthralgie)
- Fatigue
- Augmentation du taux sanguin d'aspartate aminotransférase, une enzyme du foie
- Augmentation du taux sanguin d'alanine aminotransférase, une enzyme du foie
- Augmentation du taux sanguin de bilirubine, un produit de dégradation des globules rouges
- Augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline, une enzyme du foie
- Taux faibles d'hémoglobine
- Taux faibles des cellules sanguines suivantes : leucocytes, neutrophiles, plaquettes
- Taux élevés des enzymes suivantes : alanine aminotransférase, phosphatase alcaline, aspartate aminotransférase
- Taux élevé de bilirubine
- Taux élevés de créatine kinase et de créatinine
- Taux élevé de potassium
- Taux faibles de potassium et de sodium

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Nausées, vomissements, perte d'appétit, douleur du côté droit du ventre, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, somnolence, urines de couleur foncée, saignements ou ecchymoses (bleus) apparaissant plus facilement : symptômes possibles de problèmes au niveau du foie (hépatite)
- Diarrhée ou selles plus fréquentes qu'à l'accoutumée, selles noires ou collantes, présence de sang ou de mucus dans les selles, douleur intense ou sensibilité importante au niveau de l'estomac : symptômes possibles de problèmes intestinaux (colite)
- Taux de sucre dans le sang élevé, sensations de faim ou de soif plus importantes qu'à l'accoutumée, mictions plus fréquentes qu'à l'accoutumée : symptômes possibles d'un diabète
- Frissons ou tremblements, démangeaisons ou éruptions cutanées, bouffées de chaleur, essoufflement ou respiration sifflante, sensations vertigineuses ou fièvre pouvant survenir pendant la perfusion ou jusqu'à 24 heures après la perfusion : symptômes possibles d'une réaction liée à la perfusion
- Douleurs thoraciques, battements de cœur rapides ou anormaux, essoufflement au repos ou en activité, accumulation de liquide s'accompagnant d'un gonflement des jambes, des chevilles et des pieds, fatigue : symptômes possibles de problèmes au niveau du muscle cardiaque (myocardite)
- Douleur, raideur, gonflement ou rougeur au niveau des articulations, diminution de l'amplitude de mouvement des articulations : symptômes possibles de problèmes au niveau des articulations (arthrite)
- Plaies buccales ou aphtes s'accompagnant d'une inflammation des gencives (stomatite)
- Démangeaisons (prurit)
- Douleurs musculaires (myalgie)
- Taux élevés d'hémoglobine
- Taux élevés de sodium

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Modification de la quantité ou de la couleur des urines, miction douloureuse, douleur dans la région des reins : symptômes possibles de problèmes au niveau des reins (néphrite)
- Fatigue, gonflement à la base du cou, douleur à l'avant de la gorge : symptômes possibles de problèmes au niveau de la thyroïde (thyroïdite)
- Douleurs intenses dans le haut de l'estomac, nausées, vomissements, fièvre, abdomen sensible : symptômes possibles de problèmes au niveau du pancréas (pancréatite)
- Douleurs, raideur ou faiblesse musculaires, douleurs thoraciques ou grande fatigue : symptômes possibles de problèmes musculaires (myosite)
- Problèmes graves au niveau des nerfs, pouvant entraîner des difficultés respiratoires, une sensation de picotement ou de fourmillement dans les doigts, les orteils, les chevilles ou les poignets, une faiblesse dans les jambes qui s'étend au haut du corps, une démarche instable ou une incapacité à marcher ou à monter des escaliers, des difficultés à effectuer des mouvements du visage, notamment pour parler, mâcher ou avaler, une vision double ou une incapacité à bouger les yeux, des difficultés à contrôler la vessie ou le transit intestinal, un rythme cardiaque rapide et une paralysie : symptômes possibles du syndrome de Guillain-Barré

Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables graves mentionnés ci-dessus.

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Tizveni

Votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère est responsable de la conservation de ce médicament et de l'élimination correcte de tout produit non utilisé. Les informations suivantes sont destinées aux professionnels de santé.

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

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

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

Ne pas congeler.

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

Tizveni ne contient pas de conservateur. La stabilité physico-chimique après dilution a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. Cette période de 24 heures inclut le stockage de la solution diluée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant une durée maximale de 20 heures, le temps nécessaire pour ramener la solution à température ambiante (25 °C ou moins) et le temps nécessaire pour effectuer la perfusion étant de 4 heures maximum.

D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode de dilution permet de prévenir le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement.

Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation de la solution diluée relèvent de la responsabilité de l'utilisateur. La solution diluée ne doit pas être congelée.

Ne conservez aucune portion non utilisée de la solution pour perfusion en vue d'une utilisation ultérieure. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Tizveni

- La substance active est le tislélizumab. Chaque mL de solution à diluer pour perfusion contient 10 mg de tislélizumab.
- Chaque flacon contient 100 mg de tislélizumab dans 10 mL de solution à diluer.

Les autres composants sont : citrate de sodium dihydraté (voir la rubrique 2 « Tizveni contient du sodium »), acide citrique monohydraté, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-histidine, trehalose dihydraté, polysorbate 20 et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Tizveni et contenu de l'emballage extérieur

Tizveni solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile) est une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaunâtre.

Tizveni est disponible en conditionnement contenant 1 flacon et en conditionnement multiple contenant 2 flacons (2 boîtes de 1 flacon).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Beigene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlande
Tél. +353 1 566 7660
Email : bg.ireland@beigene.com

Fabricant

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espagne

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Allemagne

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 :

Les flacons de Tizveni sont à usage unique. Chaque flacon contient 100 mg de tislélibumab.

La solution pour perfusion diluée doit être préparée par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique.

Préparation de la solution pour perfusion

- Deux flacons de Tizveni sont nécessaires pour chaque dose.
- Sortir les flacons du réfrigérateur, en prenant soin de ne pas les agiter.
- Avant administration, inspecter visuellement chaque flacon afin de vérifier l'absence de particules et de toute coloration anormale. La solution à diluer est limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaunâtre. Ne pas utiliser un flacon si la solution est trouble, ou si des particules visibles ou une coloration anormale sont observées.
- Retourner les flacons doucement sans les agiter. Prélever la solution dans les deux flacons (soit une dose totale de 200 mg dans un volume de 20 mL) dans une seringue et la transférer dans une poche de perfusion intraveineuse contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), afin de préparer une solution diluée dont la concentration finale est comprise entre 2 et 5 mg/mL. Mélanger la solution diluée en la retournant délicatement pour éviter la formation de mousse ou l'application d'une contrainte de cisaillement excessive à la solution.

Administration

- Administrer la solution diluée de Tizveni par perfusion par le biais d'une ligne de perfusion intraveineuse dotée d'un filtre intégré ou ajouté de 0,2 micron ou 0,22 micron, stérile, apyrogène, à faible liaison protéique, d'une surface efficace de 10 cm² environ.
- La première perfusion doit être administrée sur une période de 60 minutes. Si elle est bien tolérée, les perfusions suivantes peuvent être administrées sur une période de 30 minutes.
- Ne pas administrer d'autres médicaments de façon concomitante dans la même ligne de perfusion.
- Tizveni ne doit en aucun cas être administré par injection intraveineuse rapide ou en bolus.
- Tizveni ne contient pas de conservateur. La stabilité physico-chimique après dilution a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. Cette période de 24 heures inclut le stockage de la solution diluée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant une durée maximale de 20 heures, le temps nécessaire pour ramener la solution à température ambiante (25 °C et moins) et le temps nécessaire pour effectuer la perfusion étant de 4 heures maximum. D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode de dilution permet de prévenir le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation de la solution diluée relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.
- La solution diluée ne doit pas être congelée.
- Jeter toute portion non utilisée restant dans le flacon.
- La ligne de perfusion intraveineuse doit être rincée à la fin de la perfusion.
- Les flacons de Tizveni sont à usage unique.