

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

Pr **ZYNYZ®**

Rétifanlimab pour injection

Concentré pour solution pour perfusion intraveineuse
25 mg/ml

Norme reconnue

Agent antinéoplasique

Code ATC : L01FF10

Incyte Corporation
1801 Augustine Cut-Off
Wilmington, DE 19803
É.-U.
www.incyte.com

Importé par :
Innomar Strategies Inc.
Oakville, ON
L6L 0C4

Numéro de contrôle : 284125

ZYNYZ et le logo ZYNYZ sont des marques de commerce d’Incyte.

Date d'approbation :
06 février 2025

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie
non clinique

Renseignements
destinés aux patient·e·s

Indications

Contre-indications

Posologie et
administration

Surdose

Formes pharmaceutiques,
teneurs, composition et
conditionnement

Mises en garde
et précautions
importantes

Effets indésirables

Interactions
médicamenteuses

Pharmacologie
clinique

Conservation, stabilité
et mise au rebut

Renseignements
pharmaceutiques

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS

- | | |
|--------------------|---|
| 1.1 Pédiatrie..... | 4 |
| 1.2 Gériatrie..... | 4 |

2 CONTRE-INDICATIONS 5

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 6

- | | |
|---|----|
| 4.1 Considérations posologiques | 6 |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique | 6 |
| 4.3 Reconstitution | 9 |
| 4.4 Administration..... | 10 |
| 4.5 Dose oubliée | 10 |

5 SURDOSE 11

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 12

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES..... 13

- | | |
|-------------------------------------|----|
| 7.1 Populations particulières | 18 |
| 7.1.1 Grossesse..... | 18 |
| 7.1.2 Allaitement..... | 18 |
| 7.1.3 Pédiatrie | 19 |
| 7.1.4 Personnes âgées | 19 |

Indications

Contre-indications

Posologie et
administration

Surdose

Formes pharmaceutiques,
teneurs, composition et
conditionnementMises en garde
et précautions
importantes

Effets indésirables

Interactions
médicamenteusesPharmacologie
cliniqueConservation, stabilité
et mise au rebutRenseignements
pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie
non cliniqueRenseignements
destinés aux patient-e-s

TABLE DES MATIÈRES

8 EFFETS INDÉSIRABLES	20	Indications
8.1 Aperçu des effets indésirables	20	
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	21	Contre-indications
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques	26	
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	27	Posologie et administration
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	28	Surdose
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	28	Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE		Mises en garde et précautions importantes
10.1 Mode d'action.....	29	
10.2 Pharmacodynamie	29	Effets indésirables
10.3 Pharmacocinétique	29	
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	32	Interactions médicamenteuses
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	33	Pharmacologie clinique
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	33	Conservation, stabilité et mise au rebut
14 ESSAIS CLINIQUES	34	Renseignements pharmaceutiques
14.1 Essais cliniques par indication	34	
14.3 Immunogénicité.....	36	Essais cliniques
15 MICROBIOLOGIE	37	Microbiologie
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	38	Toxicologie non clinique
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S.....	39	Renseignements destinés aux patient·e·s

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**1 INDICATIONS**

ZYNYZ (rétifanlimab pour injection), en monothérapie, est indiqué pour le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique ou récidivant localement avancé ne relevant pas de la chirurgie curative ou de la radiothérapie.

L'autorisation de mise sur le marché est basée sur la réponse tumorale et la durabilité de la réponse. Une amélioration de la survie ou des symptômes liés à la maladie n'a pas encore été établie (voir 14 ESSAIS CLINIQUES).

1.1 Pédiatrie

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucune différence globale en termes d'efficacité n'a été observée entre les patients plus jeunes (< 65 ans) et les patients âgés (≥ 65 ans). Les informations disponibles sont limitées pour tirer des conclusions sur d'éventuelles différences d'innocuité d'entre les patients jeunes et les patients âgés (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées).

Indications

Contre-indications
Posologie et administration
Surdose
Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement
Mises en garde et précautions importantes
Effets indésirables
Interactions médicamenteuses
Pharmacologie clinique
Conservation, stabilité et mise au rebut
Renseignements pharmaceutiques
Essais cliniques
Microbiologie
Toxicologie non clinique
Renseignements destinés aux patient-e-s

2 CONTRE-INDICATIONS

Zynyz est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenu. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

Indications

Contre-indications

Posologie et administration

Surdose

Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Mises en garde et précautions importantes

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Pharmacologie clinique

Conservation, stabilité et mise au rebut

Renseignements pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie non clinique

Renseignements destinés aux patient-e-s

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Administrer Zynzy en perfusion intraveineuse après dilution (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.3 Reconstitution, et 4.4 Administration).

Le traitement par Zynzy doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de Zynzy est de 500 mg toutes les 4 semaines, administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à une progression de la maladie, une toxicité inacceptable ou pendant une période pouvant aller jusqu'à 24 mois.

Aucune réduction de dose n'est recommandée. Il peut être nécessaire de retarder ou d'interrompre le traitement pour des raisons de sécurité ou de tolérance individuelles. Les modifications recommandées pour la prise en charge des effets indésirables sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Ajustements posologiques recommandés en cas d'effets indésirables

Effets indésirables	Intensité ^a	Ajustement de la dose
Pneumopathie	Grade 2	Interrompre le traitement jusqu'à atteindre un grade $\leq 1^b$.
	Grade 3 ou 4	Interrompre définitivement le traitement.
Colite	Grade 2 ou 3	Interrompre le traitement jusqu'à atteindre un grade $\leq 1^b$.
	Grade 4	Interrompre définitivement le traitement.
Hépatite sans atteinte tumorale du foie OU Augmentation de la bilirubine totale	ALAT ou ASAT supérieures à 3 fois mais ne dépassant pas 8 fois la LSN OU Augmentation de la bilirubine totale à plus de 1,5 fois et jusqu'à 3 fois la LSN	Interrompre le traitement jusqu'à atteindre un grade $\leq 1^b$.
	Augmentation de l'ASAT ou de l'ALAT à plus de 8 fois la LSN OU Bilirubine totale supérieure à 3 fois la LSN	Interrompre définitivement le traitement.

Indications

Contre-indications

Posologie et administration

Surdose

Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Mises en garde et précautions importantes

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Pharmacologie clinique

Conservation, stabilité et mise au rebut

Renseignements pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie non clinique

Renseignements destinés aux patient-e-s

Tableau 1 : Ajustements posologiques recommandés en cas d'effets indésirables

Effets indésirables	Intensité ^a	Ajustement de la dose
Hépatite avec atteinte tumorale du foie OU Augmentation de la bilirubine totale	ASAT ou ALAT supérieures à 5 fois et jusqu'à 10 fois la LSN OU Bilirubine totale supérieure à 1,5 fois mais inférieure à 3 fois la LSN	Interrompre le traitement jusqu'à atteindre un grade $\leq 1^b$.
	Augmentation de l'ASAT ou de l'ALAT à plus de 10 fois la LSN OU Bilirubine totale supérieure à 3 fois la LSN	Interrompre définitivement le traitement.
Endocrinopathies Insuffisance surrenale Hypothyroïdie Hyperthyroïdie Diabète de type 1 Hyperglycémie Hypophysite	Insuffisance surrenale de grade 2	Interrompre jusqu'à un grade ≤ 1 ou jusqu'à ce que le patient soit dans un état clinique stable.
	Insuffisance surrenale de grade 3 ou 4	Interrompre le traitement jusqu'à atteindre un grade $\leq 1^b$. Interrompre définitivement le traitement en cas d'aggravation sous traitement hormonal adéquat.
	Hypothyroïdie de grade 3 ou 4	Interrompre jusqu'à un grade ≤ 1 ou jusqu'à ce que le patient soit dans un état clinique stable.
	Hyperthyroïdie de grade 3 ou 4	Interrompre jusqu'à un grade ≤ 1 ou jusqu'à ce que le patient soit dans un état clinique stable.
	Diabète de type 1 de grade 3 ou 4 (ou hyperglycémie)	Interrompre jusqu'à un grade ≤ 1 ou jusqu'à ce que le patient soit dans un état clinique stable.
	Hypophysite de grade 2 (asymptomatique)	Interrompre le traitement jusqu'à atteindre un grade ≤ 1 . Reprise possible après contrôle par traitement hormonal substitutif.
	Hypophysite de grade 2 (symptomatique; par exemple, maux de tête, troubles de la vue)	Interrompre le traitement jusqu'à atteindre un grade ≤ 1 . Reprise éventuelle du médicament à l'étude après contrôle par une hormonothérapie de substitution, si cela est indiqué et si la réduction des stéroïdes est terminée.
	Hypophysite de grade 3 ou 4 (symptomatique)	Interrompre le traitement jusqu'à atteindre un grade $\leq 1^b$. Interrompre définitivement le traitement en cas d'aggravation sous traitement hormonal adéquat.

Indications

Contre-indications

Posologie et administration

Surdose

Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Mises en garde et précautions importantes

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Pharmacologie clinique

Conservation, stabilité et mise au rebut

Renseignements pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie non clinique

Renseignements destinés aux patient-e-s

Tableau 1 : Ajustements posologiques recommandés en cas d'effets indésirables

Effets indésirables	Intensité ^a	Ajustement de la dose
Néphrite avec dysfonctionnement rénal	Augmentation de la créatinine sanguine de grade 2	Interrompre le traitement jusqu'à atteindre un grade $\leq 1^b$.
	Augmentation de la créatinine sanguine de grade 3 ou 4	Interrompre définitivement le traitement ^c .
Réactions cutanées	Grade 3 ou SSJ suspecté ou NET suspectée	Interrompre le traitement jusqu'à atteindre un grade ≤ 1 .
	Grade 4 ou SSJ confirmé ou NET confirmée	Interrompre définitivement le traitement.
Myocardite	Confirmation des grades 2, 3 ou 4	Interrompre définitivement le traitement.
Autres effets indésirables à médiation immunitaire (dont myosite, encéphalite, neuropathie démyélinisante, syndrome de Guillain-Barré, sarcopodose, anémie hémolytique auto-immune, pancréatite, uvéite, acidocétose diabétique, arthralgie)	Grade 3 (symptomatique)	Interrompre le traitement jusqu'à atteindre un grade $\leq 1^b$.
	Confirmation d'un grade 3 et d'un grade 4	Interrompre définitivement le traitement.
Effets indésirables persistants de grade 2 ou 3 (à l'exclusion des endocrinopathies)	Effets indésirables de grade 2 ou 3 ≥ 12 semaines après la dernière dose.	Interrompre définitivement le traitement.
Effets indésirables récurrents à médiation immunitaire	Effets indésirables récurrents de grade 3 ou 4	Interrompre définitivement le traitement.
	Pneumopathie récurrente de grade 2	Interrompre définitivement le traitement.
Réactions liées à la perfusion	Grade 1 et 2	Interruption ou ralentissement du débit de la perfusion.
	Grade 3 ^d ou 4 ou grade 2 persistant	Interrompre définitivement le traitement.

ASAT = aspartate aminotransférase; ALAT = alanine aminotransférase; LSN = limite supérieure de la normale; SSJ = syndrome de Stevens-Johnson, NET = nécrose épidermique toxique.

a Toxicité classée selon le Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5 du National Cancer Institute (NCI).

b Interrompre définitivement le traitement une fois le diagnostic confirmé, ou si les symptômes ne disparaissent pas dans les 12 semaines suivant l'instauration des stéroïdes ou en cas d'incapacité à réduire la prednisone à moins de 10 mg/jour (ou équivalent) dans les 12 semaines suivant l'instauration des stéroïdes.

c Interruption définitive uniquement si le rétifanlimab est directement impliqué dans la toxicité rénale.

d Réactions de grade 3 liées à la perfusion : en cas de réponse rapide à un traitement symptomatique et/ou à une brève interruption de la perfusion, il n'est pas nécessaire d'interrompre définitivement le rétifanlimab.

Indications

Contre-indications

Posologie et administration

Surdose

Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Mises en garde et précautions importantes

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Pharmacologie clinique

Conservation, stabilité et mise au rebut

Renseignements pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie non clinique

Renseignements destinés aux patient-e-s

Enfants :

L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

Insuffisance rénale :

Les données concernant les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont insuffisantes et il n'existe pas de données concernant les patients atteints d'insuffisance rénale terminale; aucune recommandation posologique ne peut donc être formulée (voir 10 PARACOLOGIE CLINIQUE).

Insuffisance hépatique :

Les données sont insuffisantes chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et il n'y a pas de données chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère; aucune recommandation posologique ne peut donc être formulée (voir 10 PARACOLOGIE CLINIQUE).

4.3 Reconstitution

Préparation :

Les médicaments parentéraux doivent faire l'objet d'une inspection visuelle afin de déceler la présence de particules et de décoloration avant l'administration. Zynyz est une solution claire ou légèrement opalescente, incolore ou jaune pâle, exempte de particules visibles.

Jeter le flacon si la solution est trouble, décolorée ou si des particules visibles sont observées.

Ne pas agiter le flacon.

Prélever 20 ml (500 mg) de Zynyz du flacon et jeter le flacon avec toute portion non utilisée.

Diluer Zynyz avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), USP, ou une solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %), USP, afin de préparer une solution diluée dont la concentration finale se situe entre 1,4 mg/ml et 10 mg/ml. Utiliser des poches de perfusion en polychlorure de vinyle (PVC) et en phtalate de di-2-éthylhexyle (DEHP), en copolymère de polyoléfine, en polyoléfine avec polyamide ou en éthylène-acétate de vinyle.

Mélanger la solution diluée par inversion douce. Ne pas agiter la poche de perfusion.

Indications

Contre-indications

Posologie et administration

Surdose

Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Mises en garde et précautions importantes

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Pharmacologie clinique

Conservation, stabilité et mise au rebut

Renseignements pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie non clinique

Renseignements destinés aux patient-e-s

Conservation de la solution diluée de ZynyZ :

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

- à température ambiante jusqu'à 25 °C pendant 8 heures au maximum entre le moment de la préparation et la fin de la perfusion.

OU

- au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C, pendant 24 heures au maximum entre le moment de la préparation et la fin de la perfusion. Si la solution est réfrigérée, la laisser revenir à température ambiante avant de l'administrer. La solution diluée doit être administrée dans les 4 heures (temps de perfusion compris) après sa sortie du réfrigérateur.

Ne pas congeler ni agiter la solution diluée.

4.4 Administration

Administrer ZynyZ par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes à travers une ligne intraveineuse en polyéthylène, polyuréthane ou PVC avec DEHP contenant un filtre stérile, apyrogène, à faible liaison protéique en polyéthersulfone, fluorure de polyvinylidène ou acétate de cellulose de 0,2 micron à 5 microns, en ligne ou ajouté, ou d'un filtre en ligne ou ajouté à mailles de 15 microns. ZynyZ doit être administré uniquement par perfusion intraveineuse.

Ne pas administrer conjointement d'autres médicaments par la même ligne de perfusion. Après chaque dose, rincer la ligne de perfusion.

4.5 Dose oubliée

Si une dose prévue de ZynyZ est oubliée, elle doit être administrée dès que possible. Le calendrier d'administration doit être ajusté pour maintenir l'intervalle posologique prescrit.

Posologie et administration

Surdose

Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Mises en garde et précautions importantes

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Pharmacologie clinique

Conservation, stabilité et mise au rebut

Renseignements pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie non clinique

Renseignements destinés aux patient-e-s

5 SURDOSE

On ne dispose d'aucune donnée sur le surdosage de Zynyz. En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés pour déceler tout signe ou symptôme d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être mis en place.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Indications

Contre-indications

Posologie et administration

Surdose

Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Mises en garde et précautions importantes

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Pharmacologie clinique

Conservation, stabilité et mise au rebut

Renseignements pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie non clinique

Renseignements destinés aux patient-e-s

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour aider à assurer la traçabilité des produits biologiques, les professionnels de la santé doivent consigner à la fois le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, comme le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 2 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/concentrations/composition	Ingrédients non médicamenteux
Perfusion intraveineuse	Concentré pour solution pour perfusion Flacon de 500 mg/20 ml (25 mg/ml)	Acide acétique glacial, polysorbate 80, acétate de sodium, saccharose et eau pour injection.

Zynzyz est conditionné dans un carton contenant un flacon de 20 ml avec une solution stérile, claire à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle avec un pH de 5,1. La solution est exempte de particules visibles. Chaque ml de solution contient 25 mg de rétifanlimab.

Indications
Contre-indications
Posologie et administration
Surdose
Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement
Mises en garde et précautions importantes
Effets indésirables
Interactions médicamenteuses
Pharmacologie clinique
Conservation, stabilité et mise au rebut
Renseignements pharmaceutiques
Essais cliniques
Microbiologie
Toxicologie non clinique
Renseignements destinés aux patient-e-s

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Généralités

Le traitement par Zynzyz doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Système immunitaire

Effets indésirables à médiation immunitaire

Des effets indésirables à médiation immunitaire, pouvant être graves ou fatals, peuvent survenir chez les patients traités par des anticorps bloquant la voie du récepteur de mort programmée 1 /ligand de mort programmée 1 (PD-1/PD-L1), dont Zynzyz. Les effets indésirables à médiation immunitaire peuvent survenir dans n'importe quel organe ou tissu et peuvent affecter plusieurs systèmes simultanément.

Bien que les effets indésirables à médiation immunitaire surviennent généralement pendant le traitement par des anticorps bloquant la voie PD-1/PD-L1, les symptômes peuvent également se manifester après l'arrêt du traitement par des anticorps bloquant la voie PD-1/PD-L1. Les effets indésirables importants à médiation immunitaire énumérés dans cette section ne comprennent pas toutes les réactions possibles à médiation immunitaire.

L'identification et la prise en charge précoce des effets indésirables à médiation immunitaire sont essentielles pour garantir la sécurité d'utilisation de Zynzyz. Les patients doivent être surveillés pour détecter les symptômes et les signes d'effets indésirables à médiation immunitaire. Les analyses de sang, dont les analyses hépatiques et de la fonction thyroïdienne, doivent être réalisées au début du traitement et périodiquement au cours du traitement. En cas de suspicion d'effets indésirables à médiation immunitaire, il convient de procéder à une évaluation adéquate, impliquant une consultation spécialisée, afin de confirmer l'étiologie ou d'exclure d'autres causes.

Indications

Contre-indications

Posologie et administration

Surdose

Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Mises en garde et précautions importantes

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Pharmacologie clinique

Conservation, stabilité et mise au rebut

Renseignements pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie non clinique

Renseignements destinés aux patient-e-s

En fonction de la gravité de l'effet indésirable, le traitement par Zynyz doit être suspendu ou arrêté définitivement et des corticostéroïdes (1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent) ou un autre traitement approprié doivent être administrés. Dès que l'amélioration est de grade ≤ 1, une réduction progressive des corticostéroïdes doit être entamée et poursuivie pendant au moins 1 mois. Chez les patients dont les effets indésirables à médiation immunitaire ne peuvent être contrôlés par l'utilisation de corticostéroïdes, l'administration d'autres immunosupresseurs systémiques peut être envisagée.

Le traitement par Zynyz doit être définitivement interrompu en cas de récidive d'un effet indésirable de grade 3 à médiation immunitaire et en cas d'effet indésirable de grade 4 à médiation immunitaire, sauf en cas d'endocrinopathie contrôlée par une hormonothérapie de substitution et sauf indication contraire dans le Tableau 1.

Pneumopathie à médiation immunitaire

Des cas de pneumopathie ont été signalés chez des patients recevant Zynyz (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Il convient de surveiller les patients pour déceler les signes et les symptômes de pneumopathie. Toute suspicion de pneumopathie doit être confirmée par une imagerie radiographique, et d'autres causes doivent être exclues. La prise en charge des patients implique la modification du traitement par Zynyz et la prise de corticostéroïdes (voir Tableau 1).

Colite à médiation immunitaire

Des cas de colite à médiation immunitaire ont été signalés chez des patients recevant Zynyz (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Il convient de surveiller les patients pour déceler les signes et les symptômes de colite et de les prendre en charge en modifiant le traitement par Zynyz, et en utilisant des agents antidiarrhéiques et des corticostéroïdes (voir Tableau 1).

Néphrite à médiation immunitaire

Des cas de néphrite à médiation immunitaire ont été signalés chez des patients recevant Zynyz (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Il convient de surveiller les patients pour déceler toute modification de la fonction rénale et les gérer en modifiant le traitement par Zynyz et en administrant des corticostéroïdes (voir le Tableau 1).

Indications

Contre-indications

Posologie et administration

Surdose

Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Mises en garde et précautions importantes

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Pharmacologie clinique

Conservation, stabilité et mise au rebut

Renseignements pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie non clinique

Renseignements destinés aux patient-e-s

Hépatite à médiation immunitaire

Des cas d'hépatite à médiation immunitaire ont été signalés chez des patients recevant Zynyz (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Il convient de surveiller les patients pour déceler toute modification de la fonction hépatique avant et périodiquement pendant le traitement et selon les indications de l'évaluation clinique. Prendre en charge les patients en modifiant le traitement par Zynyz et la prise de corticostéroïdes (voir Tableau 1).

Réactions cutanées à médiation immunitaire

Des réactions cutanées à médiation immunitaire, y compris une nécrolyse épidermique toxique, ont été rapportées chez des patients recevant Zynyz (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Il convient de surveiller les patients pour déceler les signes et les symptômes de réactions cutanées. Les réactions cutanées à médiation immunitaire doivent être prises en charge conformément aux recommandations du Tableau 1. Des cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de PD-1.

Il convient d'utiliser Zynyz avec prudence chez un patient qui a déjà présenté un effet indésirable cutané grave ou menaçant le pronostic vital lors d'un traitement antérieur par d'autres inhibiteurs du point de contrôle immunitaire.

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Des endocrinopathies à médiation immunitaire, notamment l'hypothyroïdie, l'hyperthyroïdie, l'insuffisance surrénalienne, l'hypophysite et l'acidocétose diabétique, ont été signalées chez des patients recevant Zynyz (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Hypothyroïdie et hyperthyroïdie

Des cas d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie à médiation immunitaire (dont la thyroïdite) ont été signalés chez des patients recevant Zynyz. Il convient de surveiller les patients pour déceler toute anomalie des analyses de la fonction thyroïdienne avant et périodiquement pendant le traitement et selon les indications de l'évaluation clinique. L'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie à médiation immunitaire (y compris la thyroïdite) doivent être prises en charge en modifiant le traitement par Zynyz comme recommandé dans le Tableau 1.

Indications

Contre-indications

Posologie et administration

Surdose

Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Mises en garde et précautions importantes

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Pharmacologie clinique

Conservation, stabilité et mise au rebut

Renseignements pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie non clinique

Renseignements destinés aux patient-e-s

Hypophysite

Des cas d'hypophysite à médiation immunitaire ont été signalés chez des patients recevant Zynzyz (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Il convient de surveiller les patients pour déceler les signes et les symptômes d'hypophysite et de les prendre en charge en modifiant le traitement par Zynzyz, et en utilisant des corticostéroïdes et une substitution hormonale, comme cliniquement indiqué dans le Tableau 1.

Insuffisance surrénale

Des cas d'insuffisance surrénale à médiation immunitaire ont été rapportés chez des patients traités par Zynzyz. Il convient de surveiller l'apparition de signes cliniques et de symptômes d'insuffisance surrénalienne chez les patients. En cas d'insuffisance surrénalienne symptomatique, la prise en charge des patients implique la modification du traitement par Zynzyz conformément aux recommandations du Tableau 1.

Diabète de type 1

Un diabète de type 1 à médiation immunitaire a été observé chez des patients traités par des inhibiteurs de PD-1 (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance de l'hyperglycémie et des signes et symptômes du diabète, comme l'indique l'évaluation clinique, et être traités par des antihyperglycémiants oraux ou de l'insuline et par des modifications du traitement par Zynzyz (voir Tableau 1).

Autres effets indésirables à médiation immunitaire

Les effets indésirables à médiation immunitaire et cliniquement significatifs signalés chez moins de 1 % des patients traités par ZYNYZ au cours des essais cliniques sont les suivants : uvéite, kératite, myocardite, péricardite, cholangite, arthrite, myosite, polymyalgie rhumatismale, polyneuropathie démyélinisante (p. ex., syndrome de Guillain-Barré), pancréatite et acidocétose diabétique (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Les effets indésirables à médiation immunitaire suivants, cliniquement significatifs, ont été rapportés lors de l'utilisation d'autres inhibiteurs de PD-1/PD-L1 : rhabdomyolyse, encéphalite, méningite, myélite, myasthénie grave, anémie hémolytique, anémie aplasique, lymphohistiocytose hémophagocytaire, purpura thrombocytopénique immunitaire et sarcoïdose.

Indications

Contre-indications

Posologie et administration

Surdose

Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Mises en garde et précautions importantes

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Pharmacologie clinique

Conservation, stabilité et mise au rebut

Renseignements pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie non clinique

Renseignements destinés aux patient·e·s

Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes des effets indésirables à médiation immunitaire et la prise en charge doit impliquer la modification du traitement par ZYNYZ comme décrit dans le Tableau 1.

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 des inhibiteurs de PD-1. Le traitement par Zynyz peut augmenter le risque de rejet chez les receveurs de greffes d'organes solides. Il convient de prendre en considération le rapport entre les bénéfices du traitement par Zynyz et le risque de rejet d'organe chez ces patients.

Complications de la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques

Des complications fatales et d'autres complications graves peuvent survenir chez les patients qui reçoivent une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) avant ou après avoir été traités par un anticorps bloquant PD-1/PD-L1. Les complications liées à la greffe comprennent la maladie du greffon contre l'hôte (MGCH) suraiguë, la MGCH aiguë, la MGCH chronique, la maladie veino-occlusive hépatique après un conditionnement d'intensité réduite et le syndrome fébrile nécessitant des stéroïdes (sans cause infectieuse identifiée). Ces complications peuvent survenir malgré un traitement intermédiaire entre le blocage du PD-1/PD-L1 et la GCSH allogénique. Les patients doivent être suivis de près pour déceler les signes de complications liées à la greffe et une intervention rapide peut s'avérer nécessaire. Il convient d'évaluer les avantages et les risques d'un traitement par un anticorps bloquant les récepteurs PD-1/PD-L1 avant ou après une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques.

Réactions liées à la perfusion

Comme toute protéine thérapeutique, Zynyz peut provoquer des réactions liées à la perfusion, dont certaines peuvent être graves. Il convient de surveiller les patients pour déceler les signes et les symptômes de réactions liées à la perfusion. Le traitement par Zynyz doit être interrompu, la vitesse de perfusion doit être ralentie ou le traitement doit être définitivement arrêté en fonction de la gravité de la réaction et de la réponse au traitement (voir Tableau 1). Une prémédication avec un antipyrrétique et/ou un antihistaminique doit être envisagée pour les patients qui ont déjà eu des réactions cliniquement significatives à des perfusions de protéines thérapeutiques (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Indications

Contre-indications

Posologie et administration

Surdose

Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Mises en garde et précautions importantes

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Pharmacologie clinique

Conservation, stabilité et mise au rebut

Renseignements pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie non clinique

Renseignements destinés aux patient-e-s

Surveillance et examens de laboratoire

Les tests de la fonction hépatique (taux de transaminase hépatique et de bilirubine), les tests de la fonction thyroïdienne et les électrolytes sériques doivent être contrôlés au début du traitement, périodiquement pendant le traitement et selon les indications de l'évaluation clinique (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible sur les effets possibles de Zynyz sur la fertilité. Aucun essai sur la reproduction animale n'a été réalisé pour évaluer les effets de Zynyz sur la fertilité. Aucun effet sur les organes reproducteurs mâles ou femelles n'a été observé lors d'un essai à doses multiples de 3 mois chez des macaques de Buffon, mais la plupart des animaux ayant participé à ces essais n'étaient pas sexuellement matures.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

D'après son mécanisme d'action, Zynyz peut être nocif pour le foetus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation de Zynyz chez les femmes enceintes. Des essais menés chez l'animal ont montré que l'inhibition de la voie PD-1/PD-L1 peut augmenter le risque de rejet à médiation immunitaire du foetus en développement, entraînant la mort du foetus.

Les immunoglobulines humaines IgG4 sont connues pour traverser le placenta; par conséquent, le rétifanlimab a le potentiel d'être transmis de la mère au foetus en développement.

Zynyz n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception efficace, sauf si le bénéfice clinique l'emporte sur le risque. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Zynyz et pendant au moins 4 mois après la dernière dose de Zynyz.

7.1.2 Allaitement

On ignore si Zynyz est excrété dans le lait maternel chez l'humain. On sait que les IgG humaines sont excrétées dans le lait maternel; un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu.

Indications
Contre-indications
Posologie et administration
Surdose
Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement
Mises en garde et précautions importantes
Effets indésirables
Interactions médicamenteuses
Pharmacologie clinique
Conservation, stabilité et mise au rebut
Renseignements pharmaceutiques
Essais cliniques
Microbiologie
Toxicologie non clinique
Renseignements destinés aux patient-e-s

Il convient de conseiller aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement ni pendant au moins 4 mois après la dernière dose de Zynyz.

7.1.3 Pédiatrie

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucune différence globale d'efficacité n'a été observée entre les jeunes patients et les patients âgés. Les informations disponibles sont limitées pour tirer des conclusions sur d'éventuelles différences d'innocuité entre les patients jeunes et les patients âgés. Il n'est pas nécessaire de modifier le schéma posologique chez les patients de 65 ans et plus.

Indications
Contre-indications
Posologie et administration
Surdose
Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement
Mises en garde et précautions importantes
Effets indésirables
Interactions médicamenteuses
Pharmacologie clinique
Conservation, stabilité et mise au rebut
Renseignements pharmaceutiques
Essais cliniques
Microbiologie
Toxicologie non clinique
Renseignements destinés aux patient·e·s

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Carcinome à cellules de Merkel métastatique ou avancé (précédemment non traité)

Essai POD1UM-201

L'innocuité de Zynzyz a été évaluée chez 101 patients de l'essai POD1UM-201 atteints d'un CCM métastatique ou récurrent localement avancé et n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur pour le CCM (voir 14 ESSAIS CLINIQUES). Les patients ont reçu 500 mg de Zynzyz par voie intraveineuse toutes les 4 semaines jusqu'à progression de la maladie, une toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois. La durée médiane d'exposition a été de 10,3 mois (intervalle : 1 jour à 24,8 mois), 62,4 % des patients ont reçu Zynzyz pendant plus de 6 mois et 47,5 % pendant plus d'un an. Le nombre médian de perfusions était de 12 (intervalle : 1-28 doses).

Parmi les 101 patients, l'âge médian était de 71 ans (intervalle : 38-90); 76,2 % ≥ 65 ans; 67,3 % d'hommes; 77,2 % de Blancs, 21,8 % de race inconnue ou non déclarée, et 1 % d'Asiatiques.

Des événements indésirables graves liés au traitement sont survenus chez 25,7 % des patients recevant Zynzyz, notamment une asthénie (3 %), une pneumopathie et une fibrillation auriculaire (2 % chacune). Des événements indésirables survenant sous traitement et ayant eu une issue fatale ont été observés chez 4 % des patients : progression concomitante de la leucémie lymphoïde chronique, asthénie, insuffisance respiratoire aiguë et COVID-19 (1 % chacun).

Une interruption définitive du traitement avec Zynzyz en raison d'événements indésirables apparus au cours du traitement a été observée chez 20,8 % des patients, notamment une réaction liée à la perfusion (2 %), une colite, une diarrhée, une polyneuropathie démyélinisante, une fatigue, une hépatite, une augmentation des transaminases, une fasciite éosinophile, une polyarthrite, une hypophysite, une pancréatite, une nécrolyse épidermique toxique et une néphrite tubulo-interstitielle (1 % chacune).

Des interruptions de traitement dues à des effets indésirables apparus sous traitement ont été observées chez 40,6 % des patients ayant reçu Zynzyz, notamment (≥ 2 %) l'augmentation des transaminases, l'augmentation de l'amylase, l'augmentation de la lipase, la pyrexie, la pneumonite, l'éruption cutanée et la colite.

Indications

Contre-indications

Posologie et administration

Surdose

Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Mises en garde et précautions importantes

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Pharmacologie clinique

Conservation, stabilité et mise au rebut

Renseignements pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie non clinique

Renseignements destinés aux patient-e-s

Les réactions indésirables les plus fréquentes ($\geq 10\%$) survenues chez les patients recevant Zynyz étaient la fatigue, le prurit, la diarrhée, les éruptions cutanées, l'arthralgie, les douleurs musculosquelettiques, la COVID-19, la constipation, la toux et la pyrexie.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Le Tableau 3 résume les effets indésirables survenus chez $\geq 5\%$ des patients atteints de CCM métastatique ou localement avancé récidivant à un stade localement avancé qui ont reçu Zynyz dans le cadre de l'essai POD1UM-201.

Tableau 3 : Effets indésirables survenus chez $\geq 5\%$ des patients atteints de CCM métastatique ou localement avancé récidivant ayant reçu Zynyz dans le cadre de l'essai POD1UM-201

Effets indésirables	Zynyz (N = 101)	
	Tous les grades n (%)	Grade 3-4 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique		
Anémie ^a	7 (6,9)	2 (2)
Troubles endocriniens		
Hypothyroïdie	8 (7,9)	0
Hyperthyroïdie	6 (5,9)	0
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	19 (18,8)	0
Constipation	12 (11,9)	0
Nausées	10 (9,9)	0
Douleur abdominale ^b	6 (5,9)	0
Sécheresse buccale	6 (5,9)	0
Vomissements	5 (5)	0

Indications
Contre-indications
Posologie et administration
Surdose
Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement
Mises en garde et précautions importantes
Effets indésirables
Interactions médicamenteuses
Pharmacologie clinique
Conservation, stabilité et mise au rebut
Renseignements pharmaceutiques
Essais cliniques
Microbiologie
Toxicologie non clinique
Renseignements destinés aux patient·e·s

Tableau 3 : Effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients atteints de CCM métastatique ou localement avancé récidivant ayant reçu Zynzyz dans le cadre de l'essai POD1UM-201

Effets indésirables	Zynzyz (N = 101)	
	Tous les grades n (%)	Grade 3-4 n (%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue ^c	31 (30,7)	1 (1)
Pyrexie	11 (10,9)	0
OEdème ^d	7 (6,9)	0
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		
Réactions liées à la perfusion ^e	4 (4)	2 (2)
Infections et contaminations		
COVID-19	14 (13,9)	2 (2)
Infection des voies urinaires	7 (6,9)	1 (1)
Augmentation des transaminases ^f	9 (8,9)	3 (3)
Augmentation de la créatinine sanguine	7 (6,9)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Baisse de l'appétit	6 (5,9)	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	17 (16,8)	1 (1)
Douleurs musculosquelettiques ^g	17 (16,8)	2 (2)
Myalgie	5 (5)	0
Affections du système nerveux		
Céphalées	5 (5)	0
Troubles psychiatriques		
Insomnie	6 (5,9)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux ^h	11 (10,9)	0
Dyspnée ⁱ	6 (5,9)	0
Pneumopathie ^j	5 (5)	2 (2)

Indications

Contre-indications

Posologie et administration

Surdose

Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Mises en garde et précautions importantes

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Pharmacologie clinique

Conservation, stabilité et mise au rebut

Renseignements pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie non clinique

Renseignements destinés aux patient-e-s

Tableau 3 : Effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients atteints de CCM métastatique ou localement avancé récidivant ayant reçu Zynzyz dans le cadre de l'essai POD1UM-201

Effets indésirables	Zynzyz (N = 101)	
	Tous les grades n (%)	Grade 3-4 n (%)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Prurit	22 (21,8)	0
Éruption cutanée ^k	18 (17,8)	2 (2)
Érythème	6 (5,9)	0
Sécheresse de la peau	5 (5)	0
Troubles vasculaires		
Prurit	7 (6,9)	1 (1)

Classés selon la norme NCI CTCAE v5.0.

a Comprend l'anémie et l'anémie ferriprive.

b Comprend les douleurs abdominales et les douleurs abdominales hautes.

c Comprend la fatigue et l'asthénie.

d Comprend l'œdème et l'œdème périphérique.

e Comprend les réactions liées à la perfusion et l'hypersensibilité au médicament.

f Comprend l'augmentation des transaminases, de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase.

g Inclut les douleurs dorsales, les douleurs osseuses, les douleurs thoraciques musculosquelettiques, les douleurs cervicales et les douleurs dans les extrémités.

h Comprend la toux et la toux grasse.

i Comprend la dyspnée et la dyspnée d'effort.

j Comprend la pneumonite, la pneumopathie interstitielle et la pneumonie organisée.

k Comprend l'éruption, l'éruption maculo-papulaire, l'éruption érythémateuse, l'éruption prurigineuse, la dermatite, le psoriasis, l'éruption papuleuse, la dermatite bulleuse et la nécrolyse épidermique toxique.

Description de certains effets indésirables

Les effets indésirables sélectionnés décrits ci-dessous sont basés sur la sécurité du rétifanlimab dans une population de sécurité regroupée de 452 patients atteints de tumeurs malignes solides avancées, y compris 107 patients atteints de CCM métastatique ou récidivant localement avancé. Les lignes directrices de prise en charge de ces effets indésirables sont décrites dans le Tableau 1.

**Réactions indésirables à médiation immunitaire (voir 4
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau 1, et 7 MISES EN
GARDE ET PRÉCAUTIONS)**

Indications

Contre-indications

Posologie et
administration

Surdose

Formes pharmaceutiques,
teneurs, composition et
conditionnementMises en garde
et précautions
importantes

Effets indésirables

Interactions
médicamenteusesPharmacologie
cliniqueConservation, stabilité
et mise au rebutRenseignements
pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie
non cliniqueRenseignements
destinés aux patient-e-s

Pneumopathie à médiation immunitaire

Une pneumopathie à médiation immunitaire est survenue chez 3,1 % des patients recevant Zynzyz, dont 1,3 % de patients avec grade 2, 0,9 % de patients avec grade 3 et 0,2 % de patients avec grade 5. Le délai médian d'apparition de la pneumopathie était de 100 jours (intervalle : 43-673 jours). La pneumopathie a conduit à une interruption du traitement par Zynzyz chez 0,2 % des patients. Parmi les patients atteints de pneumopathie, 71,4 % ont reçu des corticostéroïdes systémiques. La pneumopathie s'est résorbée chez 78,6 % des patients, avec un délai médian de 37 jours (intervalle : 9-104 jours).

Colite à médiation immunitaire

Une colite à médiation immunitaire est survenue chez 2,7 % des patients recevant Zynzyz, de grade 2 pour 1,1 % des patients, de grade 3 pour 0,4 % des patients et de grade 4 pour 0,2 % des patients. Le délai médian d'apparition de la colite était de 165,5 jours (intervalle : 11-749 jours). La colite a conduit à une interruption du traitement par Zynzyz pour 0,9 % des patients. Parmi les patients atteints de colite, 75 % ont reçu des corticostéroïdes systémiques et 8,3 % ont reçu un autre immunosupresseur (infliximab). La colite s'est résorbée chez 66,7 % des patients, avec un délai médian de 83,5 jours (intervalle : 15-675 jours).

Néphrite à médiation immunitaire

Une néphrite à médiation immunitaire est survenue chez 2 % des patients recevant Zynzyz, de grade 2 chez 0,4 % des patients, de grade 3 chez 1,1 % des patients et de grade 4 chez 0,4 % des patients. Le délai médian d'apparition de la néphrite était de 176 jours (intervalle : 15-515 jours). La néphrite a conduit à une interruption du traitement par Zynzyz chez 1,1 % des patients. Parmi les patients atteints de néphrite, 66,7 % ont reçu des corticostéroïdes systémiques. La néphrite s'est résorbée chez 44,4 % des patients, avec un délai médian de 22,5 jours (intervalle : 9-136 jours).

Hépatite à médiation immunitaire

Une hépatite à médiation immunitaire est survenue chez 3,5 % des patients recevant Zynzyz, de grade 2 chez 0,9 % des patients, de grade 3 chez 2,4 % des patients et de grade 4 chez 0,2 % des patients. Le délai médian d'apparition de l'hépatite était de 70,5 jours (intervalle : 8-580 jours).

Indications

Contre-indications

Posologie et administration

Surdose

Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Mises en garde et précautions importantes

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Pharmacologie clinique

Conservation, stabilité et mise au rebut

Renseignements pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie non clinique

Renseignements destinés aux patient-e-s

L'hépatite a conduit à une interruption du traitement par Zynyz chez 1,5 % des patients. Parmi les patients atteints d'hépatite, 81,3 % ont reçu des corticostéroïdes systémiques et 6,3 % ont reçu un autre immunosuppresseur (mycophénolate mofétيل). L'hépatite s'est résorbée chez 56,3 % des patients, avec un délai médian de 22 jours (intervalle : 6-104 jours).

Réactions cutanées à médiation immunitaire

Des réactions cutanées à médiation immunitaire sont survenues chez 9,5 % des patients recevant Zynyz, de grade 2 chez 8 % des patients, de grade 3 chez 1,1 % des patients et de grade 4 chez 0,2 % des patients. Le délai médian d'apparition des réactions cutanées était de 86 jours (intervalle : 2-589 jours). Les réactions cutanées ont conduit à une interruption du traitement par Zynyz chez 0,7 % des patients. Parmi les patients ayant présenté des réactions cutanées, 32,6 % ont reçu des corticostéroïdes systémiques. Les réactions cutanées se sont résorbées chez 72,1 % des patients, avec un délai médian de 37 jours (intervalle : 3-470 jours).

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Une hypothyroïdie est survenue chez 10,2 % des patients recevant Zynyz, de grade 2 chez 4,9 % des patients. Le délai médian d'apparition de l'hypothyroïdie était de 88 jours (intervalle : 1-505 jours). Aucun de ces événements n'a entraîné l'arrêt du traitement par Zynyz. Parmi les patients souffrant d'hypothyroïdie, la résolution est intervenue chez 32,6 % d'entre eux, avec un délai médian de 56 jours (intervalle : 2 à 224 jours).

Une hyperthyroïdie est survenue chez 5,8 % des patients recevant Zynyz, de grade 2 chez 2,7 % des patients. Le délai médian d'apparition de l'hyperthyroïdie était de 55,5 jours (intervalle : 8-575 jours). Aucun de ces événements n'a entraîné l'arrêt du traitement par Zynyz. Parmi les patients atteints d'hyperthyroïdie, 61,5 % ont vu leur maladie se résorber, avec un délai médian de 74 jours (intervalle : 15-295 jours).

Une hypophysite est survenue chez 0,7 % des patients recevant Zynyz, de grade 2 chez 0,4 % des patients et de grade 3 chez 0,2 % des patients. Le délai médian d'apparition de l'hypophysite était de 308 jours (intervalle : 266-377 jours). L'hypophysite a conduit à une interruption du traitement par Zynyz chez 0,2 % des patients. L'hypophysite s'est résorbée chez 33,3 % des patients, avec un délai de 6 jours.

Indications

Contre-indications

Posologie et administration

Surdose

Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Mises en garde et précautions importantes

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Pharmacologie clinique

Conservation, stabilité et mise au rebut

Renseignements pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie non clinique

Renseignements destinés aux patient-e-s

Une insuffisance surrénale est survenue chez 0,9 % des patients recevant Zynyz, de grade 2 chez 0,4 % des patients et de grade 3 chez 0,4 % des patients. Le délai médian d'apparition de l'insuffisance surrénale était de 220,5 jours (intervalle : 146-275 jours). Aucun de ces événements n'a entraîné l'arrêt du traitement par Zynyz. Parmi les patients souffrant d'insuffisance surrénale, une résolution est survenue chez 25 % d'entre eux, avec un délai de résolution de 12 jours.

Un diabète de type 1 se présentant sous forme d'acidocétose diabétique (grade 3) est survenu chez 0,2 % des patients traités par Zynyz. Le délai d'apparition de l'acidocétose diabétique était de 284 jours. L'événement n'a pas entraîné l'interruption du traitement par Zynyz et s'est résolu dans un délai de 6 jours.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion sont survenues chez 6,2 % des patients, dont 2,2 % de grade 2 et 0,4 % de grade 3. Les réactions liées à la perfusion ont conduit à une interruption du traitement par Zynyz chez 0,4 % des patients.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez < 5 % des patients atteints de CCM métastatique n'ayant jamais reçu de traitement ou récidivant localement avancé qui ont reçu ZYNYZ dans le cadre de l'essai POD1UM-201.

Troubles endocriniens : insuffisance surrénale, thyroïdite auto-immune, hypophysite.

Troubles gastro-intestinaux : colite, pancréatite, stomatite.

Troubles hépatobiliaires : hépatite

Infections et contaminations : pneumonie.

Investigations : augmentation de la thyréostimuline dans le sang.

Troubles métaboliques et nutritionnels : acidocétose diabétique, hyperglycémie.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : fasciite éosinophile, polyarthrite

Affections du système nerveux : polyneuropathie démyélinisante, paresthésie, neuropathie périphérique.

Troubles rénaux et urinaires : lésions rénales aiguës, néphrite tubulo-interstitielle.

Indications

Contre-indications

Posologie et administration

Surdose

Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Mises en garde et précautions importantes

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Pharmacologie clinique

Conservation, stabilité et mise au rebut

Renseignements pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie non clinique

Renseignements destinés aux patient-e-s

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions des essais cliniques

Le Tableau 4 résume les anomalies biologiques observées chez les patients atteints de CCM métastatique ou récidivant à un stade localement avancé qui ont reçu Zynzyz dans le cadre de l'essai POD1UM-201.

Tableau 4 : Anomalies biologiques qui se sont aggravées par rapport aux valeurs initiales jusqu'au grade 3 ou 4 chez ≥ 1 % des patients atteints de CCM métastatique ou récidivant localement avancé ayant reçu Zynzyz dans le cadre de l'essai POD1UM-201

Analyse biologique	Zynzyz (N = 101)	
	Tous les grades (%) n (%)	Grades 3-4 (%) n (%)
Hématologie		
Diminution de l'hémoglobine	42 (41,6)	1 (1)
Diminution des lymphocytes	28 (27,7)	9 (8,9)
Diminution des neutrophiles	13 (12,9)	3 (3)
Diminution des leucocytes	11 (10,9)	1 (1)
Chimie		
Augmentation de la lipase	37 (36,6)	5 (5)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	26 (25,7)	3 (3,1)
Diminution du sodium	26 (25,7)	3 (3)
Augmentation de l'alanine aminotransférase	25 (24,8)	4 (4,2)
Augmentation de l'amylase	22 (21,8)	1 (1)
Augmentation de la phosphatase alcaline	22 (21,8)	2 (2)
Augmentation du potassium	20 (19,8)	1 (1)
Diminution du potassium	15 (14,9)	2 (2)
Diminution du calcium	12 (11,9)	1 (1)
Augmentation du calcium	10 (9,9)	1 (1)

Classés selon la norme NCI CTCAE v5.0.

Indications
Contre-indications
Posologie et administration
Surdose
Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement
Mises en garde et précautions importantes
Effets indésirables
Interactions médicamenteuses
Pharmacologie clinique
Conservation, stabilité et mise au rebut
Renseignements pharmaceutiques
Essais cliniques
Microbiologie
Toxicologie non clinique
Renseignements destinés aux patient-e-s

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucun essai formel d'interaction médicamenteuse pharmacocinétique n'a été mené avec Zynyz. Le rétifanlimab étant éliminé de la circulation par catabolisme, aucune interaction médicamenteuse métabolique n'est attendue.

L'utilisation de corticostéroïdes systémiques ou d'immunosuppresseurs avant de commencer Zynyz, à l'exception de doses physiologiques de corticostéroïdes systémiques (≤ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent), doit être évitée en raison de leur interférence potentielle avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité de Zynyz. Cependant, des corticostéroïdes systémiques ou d'autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés après le début du traitement par Zynyz pour traiter les effets indésirables à médiation immunitaire (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES et le Tableau 1).

Le rétifanlimab ne devrait pas être impliqué dans des interactions médicamenteuses impliquant des transporteurs de médicaments ou des enzymes CYP.

Les médicaments antirétroviraux contre le VIH peuvent être des substrats, des inhibiteurs ou des inducteurs de la glycoprotéine P, des transporteurs de protéines multirésistantes et du système enzymatique du cytochrome P450 (CYP). Aucune différence cliniquement importante dans la clairance du rétifanlimab n'a été constatée chez un nombre limité de patients séropositifs prenant des médicaments antirétroviraux.

Indications	
Contre-indications	
Posologie et administration	
Surdose	
Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement	
Mises en garde et précautions importantes	
Effets indésirables	
Interactions médicamenteuses	
Pharmacologie clinique	
Conservation, stabilité et mise au rebut	
Renseignements pharmaceutiques	
Essais cliniques	
Microbiologie	
Toxicologie non clinique	
Renseignements destinés aux patient-e-s	

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le rétifanlimab est un anticorps monoclonal IgG4 qui se lie à PD-1 et bloque son interaction avec ses ligands PD-L1 et PD-L2. L'engagement de PD-1 avec ses ligands PD-L1 et PD-L2, qui sont exprimés par les cellules présentatrices d'antigènes et peuvent être exprimés par les cellules tumorales et/ou d'autres cellules du microenvironnement tumoral, entraîne l'inhibition de la fonction des lymphocytes T, comme la prolifération, la sécrétion de cytokines et l'activité cytotoxique. Le rétifanlimab se lie au récepteur PD-1, bloque l'interaction avec ses ligands PD-L1 et PD-L2 et potentialise l'activité des cellules T.

10.2 Pharmacodynamie

La relation exposition-réponse et l'évolution temporelle de la réponse pharmacodynamique pour l'innocuité et l'efficacité du rétifanlimab n'ont pas été entièrement caractérisées.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du rétifanlimab a été caractérisée à l'aide d'une analyse non compartimentale (ANC) avec des données de concentration recueillies auprès de 97 patients atteints de divers cancers et ayant reçu 500 mg de rétifanlimab toutes les 4 semaines.

Tableau 5 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de Zynzyz chez des patients atteints de diverses tumeurs solides (analyse pharmacocinétique non compartimentale)

	Première dose					État d'équilibre		
	C_{\max} (mg/L) ^a	T_{\max} (h) ^b	$t_{1/2}$ (jour) ^a	AUC_{inf} (mg/L ² jour) ^a	CL (L/jour) ^a	V_d (L) ^a	$C_{\min, ss}$ (mg/L) ^{a,c}	$C_{\max, ss}$ (mg/L) ^{a,c}
500 mg	192 ± 144	1,3	15,6 ± 6,68	1980 ± 675	0,284 ± 0,107	5,90 ± 1,99	55,4 ± 27,3	269 ± 307
1x/4 s.	(175, 37,8 %)	(1,0 - 7,3)	(14,6, 36,7 %)	(1870, 35,2 %)	(0,267, 35,2 %)	(5,61, 33 %)	(47,7, 68,8 %)	(229, 47,4 %)

1x/4 s. = une fois toutes les 4 semaines; C_{\max} = concentration sérique maximale; T_{\max} = temps écoulé jusqu'à la concentration sérique maximale; $t_{1/2}$ = demi-vie d'élimination en phase terminale de la première dose; AUC_{inf} = aire sous la courbe concentration-temps du temps 0 à l'infini; CL = clairance; V_d = volume de distribution; $C_{\min, ss}$ = concentration minimale à l'état d'équilibre; $C_{\max, ss}$ = concentration maximale à l'état d'équilibre.

a Valeurs présentées sous forme de moyenne ± SD (moyenne géométrique, coefficient de variation %)

b T_{\max} exprimé en médiane (intervalle)

c Données de concentration recueillies auprès de 57 patients atteints de divers cancers et ayant reçu 500 mg de rétifanlimab toutes les 4 semaines.

Indications

Contre-indications

Posologie et administration

Surdose

Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Mises en garde et précautions importantes

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Pharmacologie clinique

Conservation, stabilité et mise au rebut

Renseignements pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie non clinique

Renseignements destinés aux patient-e-s

Pour le schéma posologique de 500 mg toutes les 4 semaines, le rapport d'accumulation (C_{\max}) était d'environ 1,3.

Absorption

Le rétifanlimab est administré par voie intraveineuse et est complètement biodisponible.

Distribution :

La moyenne géométrique du volume de distribution est de 5,61 L (coefficient de variation [CV] : 33 %).

Métabolisme :

La voie métabolique du rétifanlimab n'a pas été caractérisée. On s'attend à ce que le rétifanlimab soit catabolisé par les processus de dégradation des protéines.

Élimination

D'après une ANC, la demi-vie d'élimination du rétifanlimab après la première dose est de 14,6 jours (CV : 36,7 %). Le paramètre de clairance du rétifanlimab après la première dose était de 0,27 L/jour (CV : 35,2 %.)

Populations et états pathologiques particuliers

L'analyse des covariables du modèle pharmacocinétique de population suggère que les facteurs suivants n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique d'exposition du rétifanlimab : âge (18 à 94 ans), sexe, poids corporel (35 à 133 kg), origine ethnique (caucasienne, noire, asiatique), taux d'albumine (21 à 54 g/l), score ECOG (0 à 2), charge tumorale (somme des diamètres des lésions cibles : 10 à 360 mm), statut VIH, fonction rénale (débit de filtration glomérulaire estimé $\geq 26 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$), ou insuffisance hépatique légère.

- Insuffisance hépatique :** L'effet de l'insuffisance hépatique sur le paramètre de clairance du rétifanlimab a été évalué par des analyses pharmacocinétiques de population chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère ($n = 78$; bilirubine totale [BT] $>$ LSN à 1,5 LSN ou ASAT $>$ LSN) par rapport à des patients présentant une fonction hépatique normale ($n = 555$; TB et ASAT \leq LSN). Aucune différence d'importance clinique n'a été constatée

Indications

Contre-indications

Posologie et administration

Surdose

Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Mises en garde et précautions importantes

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Pharmacologie clinique

Conservation, stabilité et mise au rebut

Renseignements pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie non clinique

Renseignements destinés aux patient-e-s

dans le paramètre de clairance du rétifanlimab. Il existe des données limitées chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ($n = 1$; BT entre 1,5 et 3,0 fois la LSN et toute ASAT). Le rétifanlimab n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (BT entre 3 et 10 \times LSN et toute ASAT).

- **Insuffisance rénale :** L'effet de l'insuffisance rénale sur le paramètre de clairance du rétifanlimab a été évalué par des analyses pharmacocinétiques de population chez des patients présentant une insuffisance rénale légère ($n = 277$) ou modérée ($n = 142$) (DFGe compris entre 89 et 30 ml/min/1,73 m²; $n = 419$) par rapport à des patients présentant une fonction rénale normale (DFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m²; $n = 200$). Aucune différence d'importance clinique n'a été constatée dans le paramètre de clairance du rétifanlimab. Les données sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ($n = 4$, DFGe le plus bas 26,0 ml/min/1,73 m²). Le rétifanlimab n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal.

Indications
Contre-indications
Posologie et administration
Surdose
Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement
Mises en garde et précautions importantes
Effets indésirables
Interactions médicamenteuses
Pharmacologie clinique
Conservation, stabilité et mise au rebut
Renseignements pharmaceutiques
Essais cliniques
Microbiologie
Toxicologie non clinique
Renseignements destinés aux patient-e-s

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

À conserver à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

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

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation après reconstitution ou dilution du médicament, voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.3 Reconstitution.

Tout produit médicamenteux ou déchet inutilisé doit être mis au rebut conformément aux exigences locales en vigueur.

Indications

Contre-indications

Posologie et administration

Surdose

Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Mises en garde et précautions importantes

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Pharmacologie clinique

Conservation, stabilité et mise au rebut

Renseignements pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie non clinique

Renseignements destinés aux patient-e-s

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Rétifanlimab en injection

Nom chimique : anticorps monoclonal recombinant anti-PD-1 humain.

Masse moléculaire : 148 kDa

Formule développée : Le rétifanlimab est un anticorps monoclonal (AcM) IgG4κ humanisé et stabilisé à la charnière. Il contient une région Fc d'IgG4 humaine qui a été mutée pour réduire considérablement ou éliminer l'instabilité disulfure inter-chaîne de la charnière. Le rétifanlimab est constitué de deux polypeptides identiques à chaîne légère et de deux polypeptides identiques à chaîne lourde, liés de manière covalente par des liaisons disulfures.

Propriétés physicochimiques : Solution claire ou légèrement opalescente, incolore ou jaune pâle, exempte de particules visibles.

Caractéristiques du produit : Le rétifanlimab est une protéine hétérogène qui présente la structure primaire prévue, les modifications post-traductionnelles et d'autres caractéristiques d'une IgG4 recombinante dérivée de cellules d'ovaire de hamster chinois (HGPRT).

Indications

Contre-indications

Posologie et administration

Surdose

Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Mises en garde et précautions importantes

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Pharmacologie clinique

Conservation, stabilité et mise au rebut

Renseignements pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie non clinique

Renseignements destinés aux patient-e-s

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Carcinome à cellules de Merkel métastatique et avancé (précédemment non traité)

Conception et caractéristiques démographiques de l'essai

Tableau 6 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients pour POD1UM-201

N° de l'essai	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'essai (n)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
POD1UM-201	Essai multirégional, en ouvert, à un seul bras	500 mg toutes les 4 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable pendant un maximum de 2 ans	101	71,1 ans (38 à 90 ans)	Hommes : 67,3 % Femmes : 32,7 %

L'efficacité de ZYNYZ (rétifanlimab pour injection) a été étudiée dans le cadre de l'essai POD1UM-201, un essai multicentrique, en ouvert, à un seul bras qui a recruté 101 patients atteints d'un CCM métastatique ou récidivant à un stade localement avancé et n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur pour leur maladie à un stade avancé. Les patients atteints d'une maladie auto-immune active ou d'une affection médicale nécessitant une immunosuppression, d'une insuffisance hépatique ou rénale sévère, de signes de pneumopathie interstitielle, d'une maladie cardiaque cliniquement significative, d'antécédents de greffe d'organe, de métastases connues du système nerveux central ou d'un score de performance ECOG (PS) ≥ 2 n'étaient pas admissibles. Les patients séropositifs, ayant une charge virale indétectable, un taux de CD4+ ≥ 300 cellules/microlitre et recevant un traitement antirétroviral étaient admissibles.

Les patients ont reçu 500 mg de Zynzyz toutes les 4 semaines jusqu'à une progression de la maladie ou une toxicité inacceptable, pendant une durée maximale de 2 ans.

L'évaluation de la réponse tumorale a été réalisée toutes les 8 semaines pendant la première année de traitement et toutes les 12 semaines par la suite. Le principal critère d'efficacité, à savoir le taux de réponse objective confirmée, a été évalué par un comité d'évaluation central indépendant conformément aux critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs

Indications

Contre-indications

Posologie et administration

Surdose

Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Mises en garde et précautions importantes

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Pharmacologie clinique

Conservation, stabilité et mise au rebut

Renseignements pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie non clinique

Renseignements destinés aux patient-e-s

solides (RECIST) v1.1. La durée de la réponse était un résultat secondaire clé.

Chez les 101 patients traités, l'âge médian était de 71,0 ans (intervalle : 38-90 ans), 38,6 % étant âgés de 75 ans ou plus; 67,3 % des patients étaient des hommes; 77,2 % des patients étaient caucasiens, 1,0 % étaient asiatiques et 21,8 % étaient de race inconnue ou non déclarée; le statut de performance ECOG était de 0 (73,3 %) ou de 1 (26,7 %). 36,6 % des patients avaient déjà suivi une radiothérapie et 68,3 % avaient déjà fait l'objet d'une intervention chirurgicale. Dans 90,1 % des cas, il s'agissait d'une maladie métastatique. Un patient séropositif a été inclus. La majorité des échantillons tumoraux étaient positifs (72,3 %) pour le polyomavirus des cellules de Merkel, tandis que 19,8 % étaient négatifs, 3,0 % équivoques, 1,0 % non évaluables et 4,0 % manquants. Les échantillons tumoraux ont été testés pour l'expression de PD-L1 rétrospectivement sur la base d'un test PD-L1 par immunohistochimie en utilisant le clone 22C3. Le statut PD-L1 selon le score positif combiné (CPS) $\geq 1\%$ concernait 82,2 % des patients et < 1 % chez 11,9 % d'entre eux; le statut PD-L1 selon le score de proportion tumorale (TPS) $\geq 1\%$ concernait 18,8 % des patients et < 1 % chez 75,2 % d'entre eux; 5,9 % des patients n'avaient pas soumis de tissus ou avaient des tissus non évaluables.

Résultats de l'essai

Les résultats d'efficacité sont résumés dans le Tableau 7. La durée médiane du suivi a été de 17,6 mois.

Tableau 7 : Résultats de POD1UM-201 chez des patients atteints de CCM localement avancé métastatique ou récidivant

Paramètre d'évaluation	ZYNYZ (N = 101)
Taux de réponse objective (IC à 95 %)	53,5 % (43,3 %, 63,5 %)
Réponse complète, n (%)	17 (16,8)
Réponse partielle, n (%)	37 (36,6)

IC = intervalle de confiance

La durée médiane de la réponse parmi les 54 patients ayant répondu au traitement était de 25,3 mois (IC à 95 % : 14,2 mois, non estimable).

Indications

Contre-indications

Posologie et administration

Surdose

Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Mises en garde et précautions importantes

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Pharmacologie clinique

Conservation, stabilité et mise au rebut

Renseignements pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie non clinique

Renseignements destinés aux patient-e-s

Dans une analyse exploratoire de sous-groupe, le taux de réponse objective était de 16,7 % et 57,8 % dans les sous-groupes d'expression de score positif PD-L1 combiné <1 % et ≥ 1 %, respectivement; le taux de réponse objective était de 46,1 % et 84,2 % dans les sous-groupes d'expression de score PD-L1 proportionnel à la tumeur <1 % et ≥ 1 %, respectivement.

14.3 Immunogénicité

Comme pour toutes les protéines thérapeutiques, Zynzyz présente un risque d'immunogénicité. La présence d'anticorps anti-médicaments (AAM) a été testée chez 106 patients atteints de CCM et ayant reçu Zynzyz. L'incidence des AAM apparus sous traitement par le rétifanlimab était de 2,8 % (3/106) à l'aide d'un test immunoenzymatique de transition après une durée médiane d'exposition de 312 jours. Des anticorps neutralisants ont été détectés chez 2 des 3 patients présentant des AAM apparus sous traitement. L'effet de ces anticorps sur la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, l'innocuité et/ou l'efficacité des produits à base de rétifanlimab ne sont pas connues.

Les données d'immunogénicité dépendent fortement de la sensibilité et de la spécificité du test ainsi que d'autres facteurs. En outre, l'incidence observée de la positivité des anticorps dans un essai peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. Pour ces raisons, la comparaison de l'incidence des anticorps entre les essais, y compris le rétifanlimab dans d'autres essais, d'autres produits à base de rétifanlimab ou d'autres produits, peut être trompeuse.

Indications
Contre-indications
Posologie et administration
Surdose
Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement
Mises en garde et précautions importantes
Effets indésirables
Interactions médicamenteuses
Pharmacologie clinique
Conservation, stabilité et mise au rebut
Renseignements pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie
Toxicologie non clinique
Renseignements destinés aux patient-e-s

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

Indications

Contre-indications

Posologie et administration

Surdose

Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Mises en garde et précautions importantes

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Pharmacologie clinique

Conservation, stabilité et mise au rebut

Renseignements pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie non clinique

Renseignements destinés aux patient-e-s

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Aucun résultat significatif n'a été observé dans les essais toxicologiques menées sur des singes traités par le rétifanlimab pendant une durée allant jusqu'à 13 semaines à des expositions plus élevées que l'exposition clinique chez l'homme à la dose recommandée de 500 mg de rétifanlimab toutes les 4 semaines.

Cancérogénicité

Aucun essai n'a été réalisé pour évaluer le potentiel cancérogène du rétifanlimab.

Génotoxicité

Aucun essai n'a été réalisé pour évaluer le potentiel génotoxique du rétifanlimab.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Aucun essai de toxicité sur la reproduction et le développement chez l'animal n'a été réalisé avec le rétifanlimab. Une fonction centrale de la voie PD-1/PD-L1 est de préserver la grossesse en maintenant la tolérance immunitaire maternelle vis-à-vis du foetus. Dans des modèles de gestation chez la souris, il a été démontré que le blocage de la signalisation PD-L1 perturbe la tolérance maternelle vis-à-vis du foetus, ce qui se traduit par une augmentation des pertes foetales. Par conséquent, les risques potentiels de l'administration du rétifanlimab pendant la grossesse comprennent des risques accrus d'avortement ou de mortalité. Comme indiqué dans la littérature, il n'y a pas eu de malformations liées au blocage de la signalisation PD-1/PDL1 dans la progéniture de ces souris; cependant, des troubles à médiation immunitaire sont apparus chez les souris dont le gène PD-1/PD-L1 est inactivé. En raison de son mécanisme d'action, l'exposition du foetus au rétifanlimab peut augmenter le risque de développer des troubles à médiation immunitaire ou d'altérer la réponse immunitaire normale.

Essais de toxicologie particuliers : La déficience en PD-1 a été associée à des réponses inflammatoires accrues, à une gravité accrue des infections et à une réduction de la survie dans certains modèles animaux. Par rapport aux souris de type sauvage, les souris dont le gène PD-1 est inactivé, et infectées par *M. tuberculosis* présentaient des réponses inflammatoires accrues, une prolifération bactérienne plus importante et une survie réduite. Une diminution de la survie a également été observée chez les souris dont le gène PD-1 est inactivé, et infectées par la LCMV.

Indications

Contre-indications

Posologie et administration

Surdose

Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Mises en garde et précautions importantes

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Pharmacologie clinique

Conservation, stabilité et mise au rebut

Renseignements pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie non clinique

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET
EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**Rétifanlimab pour injection**

Veuillez lire attentivement ce feuillet avant de commencer à prendre **Zynzyz** et chaque fois que vous renouvez votre ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre état de santé et de votre traitement et demandez si de nouveaux renseignements sur **Zynzyz** sont disponibles.

À quoi sert Zynzyz :

Zynzyz est un médicament délivré sur ordonnance et utilisé chez les adultes pour traiter le carcinome à cellules de Merkel, un type rare de cancer de la peau. Il est administré lorsque le cancer s'est propagé ou est réapparu et qu'il ne peut être traité par chirurgie ou radiothérapie.

Comment fonctionne Zynzyz :

Zynzyz aide votre système immunitaire à combattre votre cancer.

Les ingrédients de Zynzyz sont :

Ingrédients médicinaux : rétifanlimab

Ingrédients non médicinaux : Acide acétique glacial, polysorbate 80, acétate de sodium, saccharose et eau pour injection.

Zynzyz se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Zynzyz est présenté dans un flacon de verre de 20 ml contenant 500 mg de rétifanlimab.

N'utilisez pas Zynzyz dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique au rétifanlimab ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.

Indications

Contre-indications

Posologie et administration

Surdose

Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Mises en garde et précautions importantes

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Pharmacologie clinique

Conservation, stabilité et mise au rebut

Renseignements pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie non clinique

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Zynyz, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- Une maladie auto-immune (une maladie au cours de laquelle le système immunitaire du corps attaque ses propres cellules)
- Des problèmes pulmonaires ou respiratoires
- Des problèmes de foie
- Des problèmes rénaux
- Du diabète
- Une greffe d'organe solide ou une greffe de moelle osseuse (cellules souches) utilisant des cellules souches d'un donneur (greffe de cellules souches hématopoïétiques allogènes)
- Un autre problème de santé, quel qu'il soit

Autres mises en garde :

Grossesse :

- Vous ne devez pas recevoir Zynyz si vous êtes enceinte, sauf si votre médecin vous le recommande expressément.
- Zynyz peut avoir des effets nocifs ou entraîner la mort de l'enfant à naître.
- Si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous prévoyez d'avoir un enfant, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament.
- Les femmes pouvant concevoir doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après la dernière dose de Zynyz.

Allaitement :

- N'allaitez pas pendant le traitement ni pendant au moins 4 mois après la dernière dose de Zynyz.
- On ne sait pas si Zynyz passe dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut pas être exclu.
- Demandez conseil à votre médecin si vous allaitez.

Indications

Contre-indications

Posologie et administration

Surdose

Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Mises en garde et précautions importantes

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Pharmacologie clinique

Conservation, stabilité et mise au rebut

Renseignements pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie non clinique

Enfants et adolescents :

- Les enfants et les adolescents de moins de 18 ans ne doivent pas prendre de Zynyz.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

- Le Zynyz pourrait avoir une influence sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines. En cas de fatigue, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

- Ceci s'applique en particulier aux médicaments qui suppriment votre système immunitaire, tels que les corticostéroïdes, qui peuvent perturber l'effet de Zynyz. Pendant le traitement par Zynyz, votre médecin peut vous prescrire des corticostéroïdes pour réduire les effets secondaires que vous pourriez ressentir pendant le traitement. Cela n'aura pas de répercussions sur l'effet du médicament.

Comment utiliser Zynyz :

- Zynyz vous sera administré dans un hôpital ou une clinique, sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.
- Votre médecin vous administrera Zynyz sous forme de goutte-à-goutte dans une veine (perfusion intraveineuse) pendant environ 30 minutes.

Dose habituelle :

- La dose recommandée de Zynyz est de 500 mg toutes les 4 semaines.
- Votre médecin décidera du nombre de traitements dont vous avez besoin.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Zynyz, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

- Il est très important de ne pas oublier une dose de ce médicament.
- Communiquez immédiatement avec votre médecin ou l'hôpital pour reporter votre rendez-vous.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de Zynyz :

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Zynyz. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Ces effets secondaires peuvent survenir à tout moment pendant le traitement, ou même après la fin du traitement. Vous pouvez présenter plus d'un effet secondaire en même temps, touchant n'importe quel organe ou tissu. Parfois, le ou les effets secondaires peuvent être graves ou mettre en jeu le pronostic vital et, rarement, être fatals. Si vous ressentez des symptômes suffisamment graves pour interférer avec vos activités quotidiennes, avertissez immédiatement votre professionnel de la santé ou rendez-vous aux urgences.

Très fréquents (peut concerter plus de 1 patient sur 10) :

- Diarrhée
- Nausées
- Constipation
- Éruption cutanée
- Démangeaisons de la peau (*prurit*)
- Douleurs articulaires (*arthralgie*)
- Fatigue
- Fièvre (*pyrexie*)
- Douleurs musculaires et osseuses (*douleurs musculosquelettiques*)
- Toux

Fréquents (peut concerter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- Diminution du nombre de globules rouges (*anémie*)
- Problèmes de la glande thyroïde (*hypothyroïdie, hyperthyroïdie, thyroïdite auto-immune*)

Indications

Contre-indications

Posologie et administration

Surdose

Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Mises en garde et précautions importantes

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Pharmacologie clinique

Conservation, stabilité et mise au rebut

Renseignements pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie non clinique

- Diminution de la sécrétion des hormones produites par les glandes surrénales (*insuffisance surrénale*)
- Baisse de l'appétit
- Sensations anormales telles que des picotements ou engourdissement des mains ou des pieds (paresthésie)
- Augmentation du taux sanguin des enzymes hépatiques, y compris l'alanine aminotransférase et l'aspartate aminotransférase
- Augmentation du taux sanguin de créatinine
- Augmentation du taux sanguin d'hormone thyroïdienne
- Réactions liées à la perfusion pouvant entraîner des symptômes tels que des frissons, des tremblements ou de la fièvre, des démangeaisons ou des éruptions cutanées, des bouffées de chaleur ou un gonflement du visage, un essoufflement ou une respiration sifflante, des vertiges ou des nausées
- inflammation du foie (*hépatite*)
- inflammation des poumons (*pneumopathie*)
- accumulation de liquide dans le corps ou les extrémités provoquant un gonflement (*œdème*)
- infection des voies urinaires
- haute pression (*hypertension*)
- douleurs abdominales
- sécheresse buccale
- troubles du sommeil (*insomnie*)
- rougeur de la peau (*érythème*)
- essoufflement (*dyspnée*)
- vomissements
- céphalées
- douleur musculaire (*myalgie*)
- sécheresse de la peau
- inflammation de la bouche ou plaies buccales (*stomatite*)
- infection pulmonaire (*pneumonie*)
- inflammation des nerfs provoquant des picotements, des engourdissements, des faiblesses ou des douleurs brûlantes dans les bras ou les jambes (*neuropathie périphérique*)

Indications

Contre-indications

Posologie et administration

Surdose

Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Mises en garde et précautions importantes

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Pharmacologie clinique

Conservation, stabilité et mise au rebut

Renseignements pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie non clinique

Peu fréquent (peut concerter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- Inflammation du pancréas (*pancréatite*)
- Acidocétose diabétique qui peut provoquer des symptômes tels que des difficultés à penser clairement, de la somnolence, des douleurs à l'estomac, une respiration rapide et profonde, une haleine à l'odeur sucrée ou fruitée, un goût sucré ou métallique dans la bouche ou une odeur différente de l'urine ou de la sueur
- Inflammation des yeux (*uvéite*)
- Inflammation du tissu situé entre le muscle et la peau, pouvant entraîner un gonflement de la peau (*fasciite éosinophile*)
- Inflammation des articulations (*polyarthrite*)
- Atteinte des nerfs et des enveloppes nerveuses (*polyneuropathie démyélinisante*)
- Inflammation des reins (*néphrite tubulo-interstitielle*)

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament (au besoin) et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT (peut concerter jusqu'à 1 patient sur 10)			
Inflammation des poumons (<i>pneumopathie</i>) : difficultés respiratoires, douleurs thoraciques, apparition ou aggravation de la toux.		X	
Inflammation de l'intestin (<i>colite</i>) : diarrhée fréquente souvent accompagnée de sang et/ou de mucus, selles plus abondantes que d'habitude, selles sanguinolentes, noires ou goudronneuses et douleur ou sensibilité abdominale sévère.		X	
Atteinte soudaine des reins (<i>lésion rénale aiguë</i>) : diminution du volume des urines, urine mousseuse, présence de sang ou de traces de sang dans les urines qui peuvent changer de couleur, chevilles enflées ou perte d'appétit.		X	

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament (au besoin) et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Réaction liée à la perfusion : frissons, tremblements ou fièvre, démangeaisons ou éruption cutanée, rougeur ou gonflement du visage, essoufflement ou respiration sifflante, vertiges ou sensation d'évanouissement, douleurs dorsales ou cervicales, nausées, vomissements ou douleurs abdominales.		X	
Inflammation de la glande pituitaire située à la base du cerveau (<i>hypophyse</i>) : maux de tête, nausées, vomissements, soif accrue, troubles de la vision.		X	
PEU FRÉQUENT (peut concerner jusqu'à 1 patient sur 100)			
Inflammation du foie (<i>hépatite</i>) : nausées ou vomissements persistants, perte d'appétit, douleur sur le côté droit de l'estomac, jaunissement des yeux et/ou de la peau, somnolence, urine de couleur foncée, saignements ou ecchymoses plus facilement que d'habitude.		X	
Acide dans le sang produit par le diabète (<i>acidocétose diabétique</i>)		X	
Pincement d'un nerf causé par une lésion de la racine du ou des nerfs dans la colonne vertébrale (<i>radiculopathie</i>)		X	
Inflammation du pancréas (<i>pancréatite</i>)		X	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Indications

Contre-indications

Posologie et administration

Surdose

Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Mises en garde et précautions importantes

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Pharmacologie clinique

Conservation, stabilité et mise au rebut

Renseignements pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie non clinique

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffetcanada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Il est peu probable que l'on vous demande de stocker vous-même le médicament Zyny. Il sera stocké dans l'hôpital ou la clinique où il vous sera administré.

À conserver dans un réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière. Le produit doit être tenu hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur Zyny :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicamentsproduits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et sur le site Web du fabricant, www.incytebiosciences.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1833-309-2759..

Le présent feuillet a été rédigé par Incyte Corporation, Wilmington, Delaware 19803 É.-U.

Dernière révision le 06 février 2025

Indications

Contre-indications

Posologie et administration

Surdose

Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Mises en garde et précautions importantes

Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Pharmacologie clinique

Conservation, stabilité et mise au rebut

Renseignements pharmaceutiques

Essais cliniques

Microbiologie

Toxicologie non clinique