Monographie de produit

Avec renseignements destinés aux patient·e·s

PrTEVIMBRA®

tislélizumab pour injection

Anticorps monoclonal recombinant produit dans les cellules d'ovaire de hamster chinois

Solution concentrée pour perfusion par voie intraveineuse

Tislélizumab 10 mg/mL

Fiole à usage unique de 100 mg/10 mL

Antinéoplasique

BeOne Medicines I GmbH
Aeschengraben 27
21e étage
4051 Bâle
www.beonemed.com

Date d'approbation :
2026-04-16

Distributeur au Canada :
Innomar Strategies Inc.
Milton, ON, L9T 6W3

Numéro de contrôle : 297588

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Section	Date
1 Indications	2026-04
4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2026-04
4 Posologie et administration, 4.3 Reconstitution	2026-04
4 Posologie et administration, 4.4 Administration	2026-04
7 Mises en garde et précautions	2026-04

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 3

Table des matières 3

1 Indications 5

1.1 Enfants 5

1.2 Personnes âgées 5

2 Contre-indications 5

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes 5

4 Posologie et administration 6

4.1 Considérations posologiques 6

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 6

4.3 Reconstitution 12

4.4 Administration 12

4.5 Dose oubliée 13

5 Surdose 13

6 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage 13

7 Mises en garde et précautions 14

Généralités 14

Conduite et utilisation de machines 14

Système immunitaire 14

Réactions liées à la perfusion 17

Surveillance et examens de laboratoire 17
Santé reproductive 17
7.1 Populations particulières 18
7.1.1 Grossesse 18
7.1.2 Allaitement 18
7.1.3 Enfants 18
7.1.4 Personnes âgées 18
8 Effets indésirables 18
8.1 Aperçu des effets indésirables 18
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 19
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 29
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives 30
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 33
9 Interactions médicamenteuses 33
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 33
9.4 Interactions médicament-médicament 33
10 Pharmacologie clinique 33
10.1 Mode d'action 33
10.3 Pharmacocinétique 33
10.4 Immunogénicité 35
11 Conservation, stabilité et mise au rebut 36
12 Particularités de manipulation du produit 36
Partie 2 : Renseignements scientifiques 37
13 Renseignements pharmaceutiques 37
14 Essais cliniques 37
14.1 Essais cliniques par indication 37
15 Microbiologie 42
16 Toxicologie non clinique 42
Renseignements destinés aux patient·e·s 44

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

TEVIMBRA (tislélizumab pour injection)

- en association avec la gemcitabine et le cisplatine est indiqué pour le traitement de première ligne des patients adultes présentant un carcinome nasopharyngé (CNP) récurrent ou métastatique.
- en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde œsophagien (CEO), non résécable ou métastatique, après une chimiothérapie systémique antérieure sans inhibiteur de la PD-(L)1.

1.1 Enfants

Enfants et adolescents (< 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 Personnes âgées

Il existe peu de données sur l'innocuité et l'efficacité de TEVIMBRA chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir la section 4, « Posologie et administration »).

2 Contre-indications

TEVIMBRA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6, « Formes posologiques, teneur, composition et emballage ».

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

- TEVIMBRA peut causer des effets indésirables à médiation immunitaire graves et mortels dans tous les organes ou tissus, incluant: colite, endocrinopathies, hépatite, myocardite, myosite, néphrite avec dysfonction rénale, rejet d'organe transplanté, pancréatite, pneumonite et réactions indésirables cutanées graves (SCAR; p. ex., syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique) (voir la section 7, « Mises en garde et précautions »).
- TEVIMBRA peut provoquer des réactions graves ou mettant la vie en danger liées à la perfusion, y compris une hypersensibilité et une anaphylaxie (voir la section 7, « Mises en garde et précautions »)
- 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 avec un anticorps bloquant PD-1/PD-L1 (voir la section 7, « Mises en garde et précautions »).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

TEVIMBRA est administré par perfusion intraveineuse. Veuillez consulter le Tableau 1 pour connaître l'heure d'administration des doses.

Aucune réduction de dose de TEVIMBRA n'est recommandée.

TEVIMBRA doit être administré par perfusion intraveineuse après dilution (voir les sections 4.3, « Reconstitution » et 4.4, « Administration »).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Posologie recommandée pour le carcinome nasopharyngé, récurrent ou métastatique, lorsqu'il est administré en association avec une chimiothérapie

- La dose recommandée de TEVIMBRA est de 200 mg une fois toutes les 3 semaines en association avec la chimiothérapie par cisplatine et gemcitabine pendant 4 à 6 cycles, puis se poursuit en monothérapie jusqu'à une toxicité inacceptable ou une progression de la maladie selon l'intervalle entre les doses privilégiées.

- Si TEVIMBRA est administré en association avec une chimiothérapie, administrer TEVIMBRA avant la chimiothérapie si les deux traitements sont administrés le même jour. Veuillez consulter la monographie de produit des agents thérapeutiques administrés en association avec TEVIMBRA pour connaître les posologies recommandées, le cas échéant.

Posologie recommandée pour le carcinome épidermoïde œsophagien, non résécable ou métastatique, lorsqu'il est administré en monothérapie

- La dose recommandée de TEVIMBRA est de 200 mg une fois toutes les 3 semaines, ou 150 mg une fois toutes les 2 semaines, ou 300 mg une fois toutes les 4 semaines, ou 400 mg une fois toutes les 6 semaines, en monothérapie jusqu'à une toxicité inacceptable ou une progression de la maladie.

TEVIMBRA doit être administré pendant la période de perfusion recommandée selon le schéma posologique choisi (voir la section 4.4, « Administration »).

Les patients doivent être traités par TEVIMBRA jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'un effet toxique inacceptable. Pour les patients pour lesquels il est considéré qu'ils tirent des bénéfices cliniques du traitement malgré des signes initiaux d'une progression de la maladie, il est recommandé de continuer le traitement par TEVIMBRA jusqu'à la confirmation de la progression de la maladie.

Les posologies, la durée de perfusion et la durée du traitement par TEVIMBRA recommandées pour chaque indication autorisée sont indiquées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : La posologie, la durée de perfusion et la durée du traitement recommandés pour TEVIMBRA selon l'indication

<table>
<tr><th>Indication</th><th>Posologies recommandées pour TEVIMBRA</th><th>Durée de perfusion</th><th>Durée du traitement</th></tr>
<tr><td>CNP</td><td>200 mg toutes les 3 semaines</td><td>• 60 minutes pour la première perfusion
• 30 minutes pour les perfusions suivantes si la première est tolérée</td><td rowspan="8">Jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">CEO</td><td>150 mg toutes les 2 semaines</td><td rowspan="3">• 60 minutes pour la première perfusion
• 30 minutes pour les perfusions suivantes si la première est tolérée</td></tr>
<tr><td>OU</td></tr>
<tr><td>200 mg toutes les 3 semaines</td></tr>
<tr><td colspan="2">OU</td></tr>
<tr><td>300 mg toutes les 4 semaines</td><td>• 90 minutes pour la première perfusion
• 60 minutes pour les perfusions suivantes si la première est tolérée</td></tr>
<tr><td colspan="2">OU</td></tr>
<tr><td>400 mg toutes les 6 semaines</td><td>• 120 minutes pour la première perfusion
• 60 minutes pour les perfusions suivantes si la première est tolérée</td></tr>
</table>

Modifications posologiques en cas d'effets indésirables

La réduction de la dose de TEVIMBRA est déconseillée.

Les modifications du traitement recommandées pour la prise en charge des effets indésirables (EI) liés au système immunitaire se trouvent dans le tableau 1.

Les recommandations détaillées pour la prise en charge des EI liés au système immunitaire sont décrites dans la section 7, « Mises en garde et précautions ».

Tableau 2 : Modifications recommandées du traitement par TEVIMBRA

Effets indésirables liés au système immunitaire	**Grade ou gravité**	**Modification du traitement par TEVIMBRA**
Pneumonite	Grade 2	Interruption[2]
	Grade 2 récidivant; Grade 3 ou 4	Arrêt définitif
Hépatite	ALT ou AST > 3 et jusqu'à 8 fois la LSN (ou) bilirubine totale > 1,5 et jusqu'à 3 fois la LSN	Interruption[2]
	ALT ou AST > 8 fois la LSN (ou) bilirubine totale > 3 fois la LSN	Arrêt définitif
Éruptions cutanées	Grade 3	Interruption[2]
	Grade 4	Arrêt définitif
Effets indésirables cutanés graves (EICG)	SCAR soupçonnées, y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET)	Interruption[2] En cas de soupçon d'un EICG (SSJ, NET), le traitement ne doit être repris que si un SSJ/NET a été exclu après consultation d'un spécialiste approprié.
	EICG confirmés, y compris le SSJ ou la NET	Arrêt définitif
Colite	Grade 2 ou 3	Interruption[2]
	Grade 3 récidivant; Grade 4	Arrêt définitif
Myosite/rhabdomyolyse	Grade 2 ou 3	Interruption[2]
	Grade 3 récidivant; Grade 4	Arrêt définitif
Endocrinopathies		

Effets indésirables liés au système immunitaire	Grade ou gravité	Modification du traitement par TEVIMBRA
Hypothyroïdie		L'hypothyroïdie peut être prise en charge par un traitement substitutif sans interruption du traitement
Insuffisance surrénalienne	Insuffisance surrénalienne et hypophysite symptomatique de grade 2	Envisager d'interrompre le traitement jusqu'à ce que l'insuffisance soit contrôlée par un THS
	Insuffisance surrénalienne ou hypophysite symptomatique de grade 3 ou 4	Interruption[2] Pour les grades 3 ou 4 qui ont régressé à un grade ≤ 2 et qui sont contrôlés par THS, si indiqué, la poursuite du traitement par TEVIMBRA peut être envisagée si besoin après réduction progressive de la dose de corticostéroïdes. Si non, le traitement doit être arrêté.
Hyperthyroïdie	Hyperthyroïdie de grade ≥ 3	Interruption[2] Pour les grades 3 ou 4 qui ont régressé à un grade ≤ 2 et qui sont contrôlés par un traitement de la thyroïde, si indiqué, la poursuite du traitement par TEVIMBRA peut être envisagée, si nécessaire, après une réduction progressive de la dose de corticostéroïdes. Si non, le traitement doit être arrêté.
Diabète	Diabète associé à une hyperglycémie de grade ≥ 3 (glucose > 250 mg/dL ou > 13,9 mmol/L) ou à une kétoacidose	Interruption[2] Pour les grades 3 ou 4 qui ont régressé à un grade ≤ 2 avec une insulinothérapie, si indiquée, la poursuite du traitement par TEVIMBRA peut être envisagée si besoin après une amélioration de l'équilibre métabolique. Si non, le traitement doit être arrêté.

Effets indésirables liés au système immunitaire	**Grade ou gravité**	**Modification du traitement par TEVIMBRA**
Néphrite avec dysfonction rénale	Grade 2 (créatinine > 1,5 à 3 fois la valeur initiale ou > 1,5 à 3 fois la LSN)	Interruption[2]
	Grade 3 (créatinine > 3 fois la valeur initiale ou > 3 à 6 fois la LSN), grade 4 (créatinine > 6 fois la LSN)	Arrêt définitif
Myocardite	Grade 2, 3 ou 4	Arrêt définitif
Toxicités neurologiques, c.-à-d. myasthénie grave, syndrome de Guillain-Barré et encéphalite.	Grade 2	Interruption[2]
	Grade 3 ou 4	Arrêt définitif
Pancréatite	Pancréatite de grade 2	Suspendre si cliniquement significatif
	Pancréatite de grade 3 ou amylasémie de grade 3 ou 4 ou lipasémie élevée (> 2 fois la LSN)	Interruption[2]
	Grade 4	Arrêt définitif
Autres EI liés au système immunitaire	Grade 3	Interruption[2]
	Grade 3 récidivant; grade 4	Arrêt définitif

Effets indésirables liés au système immunitaire	Grade ou gravité	Modification du traitement par TEVIMBRA
Autres effets indésirables		
Réactions liées à la perfusion	Grade 1	Envisager l'utilisation d'une prémédication en prophylaxie des réactions aux perfusions subséquentes. Réduire le débit de perfusion de 50 %.
	Grade 2	Interruption de la perfusion[3]
	Grade 3 ou 4	Arrêt définitif
ALT = alanine aminotransférase, AST = aspartate aminotransférase, LSN = limite supérieure de la normale, SC = surface corporelle, THS= traitement hormonal substitutif *[1]Les grades de toxicité sont définis selon les critères communs de terminologie pour les événements indésirables du National Cancer Institute, version 4.03 (NCI CTCAE v4).* *[2] Chez les patients présentant une résolution complète ou partielle (grade 0 à 1), reprendre le traitement après la réduction progressive de la dose de corticostéroïdes. Arrêter définitivement le traitement si une résolution complète ou partielle ne survient pas dans les 12 semaines suivant l'instauration de la corticothérapie ou si la prednisone ne peut pas être réduite à 10 mg/jour ou moins (ou équivalent) dans les 12 semaines suivant l'instauration de la corticothérapie.* *[3] Reprise de la perfusion en cas de disparition de l'effet indésirable ou de régression au grade 1, et réduction du débit de perfusion de 50 %.*		

Populations particulières

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

Personnes âgées (65 ans ou plus) : aucun ajustement posologique du TEVIMBRA n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir la section 10, « Pharmacologie clinique »).

Insuffisance rénale : d'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement posologique du TEVIMBRA n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte légère (Clcr entre 60 et 89 mL/min) ou modérée (Clcr entre 30 et 59 mL/min) de la fonction rénale. Les données des patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale sont trop limitées pour tirer des conclusions pour cette population (voir la section 10, « Pharmacologie clinique »).

Insuffisance hépatique : Selon l'analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement de dose de TEVIMBRA n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine ≤ LSN et AST > LSN ou bilirubine > 1 à 1,5 x LSN et toute AST) ou modérée (bilirubine > 1,5 à 3 fois LSN et toute AST). Les données des patients présentant une déficience hépatique sévère sont trop limitées pour tirer des conclusions pour cette population (voir la section 10, « Pharmacologie clinique »).

4.3 Reconstitution

Préparation pour la perfusion intraveineuse
Chaque fiole est à usage unique seulement. Chaque fiole contient 100 mg de tislélizumab(10 mg/mL). Ce produit ne doit être mélangé avec aucun autre produit excepté le chlorure de sodium, qui est utilisé pour préparer la solution diluée.

1. La solution diluée pour perfusion (à partir de la solution à diluer stérile) doit être préparée par un professionnel de la santé en ayant recours à une technique aseptique. Retirer les fioles du réfrigérateur en prenant soin de ne pas les secouer.
2. Avant administration, inspecter visuellement chaque fiole 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 la fiole si la solution est trouble ou si des particules ou une coloration anormale sont observées.
3. Retourner doucement les fioles pour mélanger sans les secouer. Prélever le volume requis de TEVIMBRA des fioles et l'ajouter à un sac de perfusion intraveineuse contenant environ 100 mL de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), afin de préparer une solution diluée avec une concentration finale de 2 à 5 mg/mL. Mélanger la solution diluée en retournant doucement la poche pour éviter la formation de mousse ou un cisaillement excessif de la solution.

4.4 Administration

TEVIMBRA doit uniquement être utilisé par voie intraveineuse.

Si TEVIMBRA est administré en association avec une chimiothérapie, il doit être administré avant la chimiothérapie si les deux traitements sont administrés le même jour. Veuillez consulter la monographie de produit pour obtenir des renseignements détaillés sur la chimiothérapie administrée en association avec TEVIMBRA.

La solution diluée doit être administrée par le biais d'une ligne de perfusion intraveineuse munie d'un filtre intégré ou ajouté de 0,2 ou 0,22 micron, stérile, non pyrogène et à faible affinité pour les protéines.

- Pour les doses de 150 mg et 200 mg, la perfusion initiale est administrée en 60 minutes. Si elles sont tolérées, toutes les autres perfusions peuvent être administrées en 30 minutes.
- Pour la dose de 300 mg, la perfusion initiale est administrée en 90 minutes. Si elles sont tolérées, toutes les autres perfusions peuvent être administrées en 60 minutes.
- Pour la dose de 400 mg, la perfusion initiale est administrée en 120 minutes. Si elles sont tolérées, toutes les autres perfusions peuvent être administrées en 60 minutes.
- TEVIMBRA ne doit pas être administré par injection intraveineuse rapide ou en bolus unique intraveineux.
- Aucun autre médicament ne peut être administré de façon concomitante par la même ligne de perfusion.
- TEVIMBRA ne contient aucun agent de conservation. Il est recommandé de préparer la solution immédiatement après avoir sorti la fiole du réfrigérateur. Pour des raisons microbiologiques, une fois la perfusion préparée, il est recommandé d'utiliser la solution immédiatement après dilution.
- La solution diluée peut être conservée à une température de 2 °C à 8 °C jusqu'à 20 heures, suivie d'une période allant jusqu'à quatre heures à température ambiante (25 °C et moins). Cela inclut le temps nécessaire pour atteindre la température ambiante ainsi

que pour compléter la perfusion.
- La solution diluée ne doit pas être congelée.
- Chaque fiole de TEVIMBRA est exclusivement à usage unique. Jeter toute solution non utilisée restant dans la fiole.

La ligne de perfusion doit être rincée à la fin de la perfusion.

4.5 Dose oubliée

Si une dose planifiée de TEVIMBRA est manquée, elle doit être administrée dès que possible. Le calendrier d'administration doit être ajusté pour maintenir l'intervalle entre les doses prescrit.

5 Surdose

Aucun renseignement n'est disponible sur une surdose de TEVIMBRA. En cas de surdose, les patients doivent être surveillés afin de déceler tout signe ou symptôme d'effets indésirables, et un traitement symptomatique approprié doit être instauré immédiatement.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

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 du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 3 : Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Solution à diluer pour perfusion Tislélizumab 100 mg/10 mL (10 mg/mL)	Acide citrique monohydraté, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate-20, citrate de sodium dihydraté, tréhalose dihydraté et eau pour injection (EI).

Chaque fiole à usage unique contient 100 mg de tislélizumab dans 10 mL de solution, soit une concentration de 10 mg/mL.

Description

TEVIMBRA est une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune et sans agent de conservation. Une solution concentrée (100 mg/10 mL) de TEVIMBRA est fournie dans une fiole à usage unique, en verre transparent de type 1, avec un bouchon en chlorobutyle gris, un revêtement de FluroTec et un bouchon d'étanchéité muni d'un bouton flip-off.

Chaque boîte contient une fiole.

7 Mises en garde et précautions

Voir la section 3, « Encadré sur les mises en garde et précautions importante ».

Généralités

TEVIMBRA doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté en ce qui concerne le traitement du cancer.

Conduite et utilisation de machines

Les effets sur l'aptitude à conduire un véhicule et à utiliser des machines n'ont pas été évalués par des études. La prudence lors de la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines est à conseiller aux patients qui signalent une sensation vertigineuse, de la fatigue, de l'asthénie, et/ou un malaise pendant le traitement par TEVIMBRA (voir la section 8, « Effets indésirables du médicament ».

Système immunitaire

Des cas de pneumonite et d'hépatite graves, voire mortels, ont été rapportés. La majorité des effets indésirables liés au système immunitaire qui sont survenus pendant le traitement par TEVIMBRA étaient réversibles et ont été contrôlés suite à l'interruption du traitement par TEVIMBRA, à l'administration de corticostéroïdes et/ou l'instauration de soins de soutien. Des effets indésirables liés au système immunitaire se sont également manifestés après la dernière perfusion de TEVIMBRA. Des effets indésirables liés au système immunitaire affectant plusieurs systèmes d'organes peuvent survenir simultanément.

En cas de suspicion d'effets indésirables liés au système immunitaire, il convient de procéder à une évaluation adéquate pour confirmer la cause ou écarter toute autre cause, notamment une infection. En fonction de la gravité de l'effet indésirable, le traitement par TEVIMBRA doit être interrompu et des corticostéroïdes doivent être administrés. L'administration d'autres immunosuppresseurs systémiques peut être envisagée chez les patients pour lesquels les effets indésirables liés au système immunitaire ne sont pas contrôlés par la corticothérapie (voir les sections 4, « Posologie et administration » et 8, « Effets indésirables »).

Pneumonite liée au système immunitaire
Des cas de pneumonite liée au système immunitaire, y compris des cas mortels, ont été rapportés chez des patients sous TEVIMBRA. Les patients doivent être surveillés à la recherche de signes et de symptômes de pneumonite. Une évaluation radiologique doit être réalisée chez les patients pour lesquels une pneumopathie inflammatoire est suspectée, et les causes d'origine infectieuse ou liés à une maladie doivent être écartées. Les patients présentant une pneumopathie inflammatoire liée au système immunitaire doivent être pris en charge conformément aux modifications du traitement recommandées dans le tableau 1 (voir la section 4.2, « Posologie recommandée et ajustement posologique »).

Hépatite liée au système immunitaire
Des cas d'hépatite liée au système immunitaire, y compris des cas mortels, ont été rapportés chez des patients traités par TEVIMBRA. Les patients doivent être surveillés à la recherche de signes et de symptômes d'hépatite ainsi que de 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 liée au système immunitaire doivent être pris en charge conformément aux modifications du

traitement recommandées dans le tableau 1 (voir la section 4.2, « Posologie recommandée et ajustement posologique »).

Effets indésirables cutanés liés au système immunitaire

Des cas d'éruptions cutanées et de dermatite liée au système immunitaire ont été rapportés chez des patients sous TEVIMBRA. Les patients doivent être surveillés à la recherche de signes et de symptômes de réactions cutanées soupçonnées, et les autres causes potentielles doivent être écartées. En fonction de la sévérité des effets indésirables cutanés, le traitement par TEVIMBRA doit être interrompu ou arrêté définitivement comme recommandé dans le tableau 1 (voir la section 4.2, « Posologie recommandée et ajustement posologique »).

Des cas d'effets indésirables cutanés graves (EICG), comme l'érythème polymorphe (EP), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), certains à l'issue fatale, ont été rapportés chez des patients sous TEVIMBRA (voir la section 8, « Effets indésirables »). Les patients doivent être surveillés à la recherche de signes ou de symptômes d'un EICG (fièvre prodromique, symptômes pseudo-grippaux, lésions des muqueuses ou éruption cutanée évolutive, par exemple) et les autres causes potentielles doivent être écartées. Si des EICG sont soupçonnés, le traitement par TEVIMBRA doit être interrompu, et le patient doit être dirigé vers une unité de soins spécialisés afin de réaliser une évaluation et de recevoir un traitement. Si un EICG est confirmé, le traitement par TEVIMBRA doit être arrêté définitivement (voir la section 4.2, « Posologie recommandée et ajustement posologique »).

Colite liée au système immunitaire

Des cas de colite liée au système immunitaire, fréquemment associés à une diarrhée, ont été rapportés chez des patients traités par TEVIMBRA. Les patients doivent être surveillés à la recherche de signes et de symptômes de colite. Les causes d'origine infectieuse et celles liés à une maladie doivent être écartées. Les patients présentant une colite liée au système immunitaire doivent être pris en charge conformément aux modifications du traitement recommandées dans le tableau 1 (voir la section 4.2, « Posologie recommandée et ajustement posologique »).

Endocrinopathies liés au système immunitaire

Des cas d'endocrinopathies liés au système immunitaire, comme des troubles thyroïdiens, l'insuffisance surrénalienne, l'hypophysite et diabète, ont été rapportés chez des patients sous TEVIMBRA. Ces pathologies peuvent nécessiter un traitement symptomatique.

Les patients présentant une endocrinopathie liée au système immunitaire doivent être pris en charge conformément aux modifications du traitement recommandées dans le tableau 1 (voir la section 4.2, « Posologie recommandée et ajustement posologique »).

Troubles thyroïdiens

Des cas de troubles thyroïdiens, comme l'hyperthyroïdie, l'hypothyroïdie et la thyroïdite, ont été rapportés chez des patients traités par TEVIMBRA. La thyroïdite peut être présente avec ou sans endocrinopathie. L'hypothyroïdie peut être consécutive à une hyperthyroïdie. Les patients doivent être surveillés (à l'instauration du traitement, régulièrement au cours du traitement et en fonction de l'évaluation clinique) à la recherche de toute modification de la fonction thyroïdienne et tout signe et symptôme cliniques de troubles thyroïdiens. L'hypothyroïdie peut être prise en charge par un traitement hormonal substitutif sans interruption du traitement et sans corticothérapie. Les symptômes de l'hypothyroïdie peuvent être pris en charge (voir le Tableau 2 : Modifications recommandées du traitement par TEVIMBRA).

Insuffisance surrénalienne

Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été rapportés chez des patients traités par TEVIMBRA. Les patients doivent être surveillés à la recherche de signes et de symptôme d'insuffisance surrénalienne. Une surveillance de la fonction surrénalienne et des taux d'hormones doit être envisagée tel qu'indiqué cliniquement. Des corticostéroïdes et un traitement hormonal substitutif doivent être administrés tel qu'indiqué cliniquement.

Hypophysite/hypopituitarisme

Des cas d'hypophysite/hypopituitarisme ont été rapportés chez des patients traités par TEVIMBRA. L'hypophysite peut causer l'hypopituitarisme. Les patients doivent être surveillés à la recherche de signes et de symptômes d'hypophysite ou d'hypopituitarisme. Une surveillance de la fonction hypophysaire et des taux d'hormones doit être envisagée tel qu'indiqué cliniquement. Des corticostéroïdes et un traitement hormonal substitutif doivent être administrés tel qu'indiqué cliniquement.

Diabète

Des cas de diabète, y compris d'acidocétose diabétique, ont été rapportés chez des patients traités par TEVIMBRA. Il faut surveiller l'apparition d'une hyperglycémie et celle d'autres signes et de symptômes de diabète. En cas de diabète, de l'insuline doit être administrée tel que cliniquement indiqué. Chez les patients présentant une hyperglycémie sévère ou une acidocétose (grade ≥ 3), TEVIMBRA doit être suspendu et un traitement antihyperglycémiant doit être administré. Le traitement par TEVIMBRA devrait être repris lorsque l'équilibre métabolique est atteint (voir la section 4.2, « Posologie recommandée et ajustement posologique »).

Néphrite liée au système immunitaire avec dysfonctionnement rénal

Des cas de néphrite liée au système immunitaire avec dysfonctionnement rénal ont été rapportés chez des patients traités par TEVIMBRA. Les patients doivent être surveillés à la recherche de toute modification de la fonction rénale (créatininémie élevée), et les autres causes de dysfonctionnement rénal doivent être écartées. Les patients présentant une néphrite liée au système immunitaire avec dysfonctionnement rénal doivent être pris en charge conformément aux modifications du traitement recommandées dans le tableau 1 (voir la section 4.2, « Posologie recommandée et ajustement posologique »).

Syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave à médiation immunitaire

Des cas de syndrome de chevauchement myocardite,myosite et myasthénie grave à médiation immunitaire (manifestation simultanée de deux ou trois des maladies), dont certains avec une issue fatale, ont été observés avec d'autres inhibiteurs des points de contrôle immunitaires. Il est important de reconnaître les symptômes qui se chevauchent. Les patients présentant des signes ou symptômes d'une des maladies doivent également être surveillés et évalués pour les deux autres maladies. Une détection précoce et une prise en charge agressive sont essentielles pour traiter la morbidité et le risque de mortalité associés (voir la section 4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique).

Autres RIM liés au système immunitaire

D'autres effets indésirables importants liés au système immunitaire sur le plan clinique ont été rapportés chez les patients traités avec TEVIMBRA : myosite, myocardite, arthrite, polymyalgie rhumatismale, péricardite, thrombocytopénie immune, encéphalite, myasthénie grave, syndrome de Sjögren, syndrome de Guillain-Barré et hémophagocytose lymphohistiocytique (HLH).

Les patients présentant d'autres effets indésirables liés au système immunitaire doivent être pris en charge conformément aux modifications du traitement recommandées dans le tableau 1 (voir la section 4.2, « Posologie recommandée et ajustement posologique »).

Rejet de transplantation 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 TEVIMBRA peut augmenter le risque de rejet chez les receveurs d'une greffe d'organe solide. Le bénéfice du traitement par TEVIMBRA doit être évalué par rapport au risque d'un éventuel rejet d'organe chez ces patients.

Complications de la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques.
Des cas de maladie du greffon contre l'hôte ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de PD-1/PD-L1 en association avec une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques. Cette complication peut survenir malgré une thérapie d'intervention entre le blocage de PD-1/PD-L1 et la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques. Surveiller de près les patients pour détecter des signes de complications liées à la greffe et intervenir rapidement.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions sévères liées à la perfusion (grade 3 ou plus élevé) ont été rapportées chez des patients sous TEVIMBRA. Des cas d'anaphylaxie, y compris des réactions anaphylactiques et des chocs anaphylactiques, ont été reportés après la mise sur le marché. Les patients doivent être surveillés à la recherche de signes et de symptômes 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 la section 4.2, « Posologie recommandée et ajustement posologique »).

Surveillance et examens de laboratoire

Surveillez la fonction hépatique, y compris l'AST, l'ALT et la bilirubine, la fonction rénale, ainsi que les fonctions pituitaire, surrénale et thyroïdienne avant le début du traitement et en fonction de l'évaluation clinique. Consulter la section 4, « Posologie et administration » pour les recommandations d'ajustement de posologie.

Santé reproductive

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets possibles du TEVIMBRA sur la fertilité.

Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été réalisée avec le tislélizumab. Sur la base d'une étude de toxicité à doses répétées sur trois mois, aucun effet notable n'a été observé sur les organes reproducteurs mâle et femelle chez des singes cynomolgus lorsqu'ils ont reçu du tislélizumab (voir la section 16, « Toxicologie non clinique »).

Contraception

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 par TEVIMBRA et pendant au moins 4 mois après la dernière administration de TEVIMBRA.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation du TEVIMBRA chez la femme enceinte. Compte tenu de son mécanisme d'action, TEVIMBRA est susceptible de provoquer des effets nocifs chez le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Des études réalisées sur des animaux ont démontré que l'inhibition de la voie PD-1/PD-L1 augmente le risque de rejet à médiation immunitaire du fœtus en développement, ce qui conduit à la mort du fœtus.

Il est connu que les IgG4 (immunoglobulines) humaines traversent la barrière placentaire. Par conséquent, TEVIMBRA étant un variant d'IgG4, il peut être transmis de la mère au fœtus en développement.

Vérifier si les femmes en âge de procréer sont enceintes avant d'instaurer le traitement par TEVIMBRA. Les femmes doivent utiliser une méthode hautement efficace de contraception (méthodes entraînant un taux de grossesse inférieur à 1 %) et prendre des mesures appropriées pour éviter une grossesse durant le traitement par TEVIMBRA et pendant au moins 4 mois après la dernière administration de TEVIMBRA (voir la section 16, « Toxicologie non clinique »).

Si TEVIMBRA est utilisé au cours de la grossesse ou si la patiente devient enceinte pendant le traitement par TEVIMBRA, cette dernière doit être informée des risques pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

On ignore si TEVIMBRA est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Les effets du tislélizumab chez les nouveau-nés/nourrissons allaités et sur la production de lait sont également inconnus.

Compte tenu du risque d'effets indésirables graves chez l'enfant allaité potentiellement induits par TEVIMBRA, il convient de conseiller aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après la dernière administration de TEVIMBRA.

7.1.3 Enfants

Enfants et adolescents (< 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

Il existe peu de données sur l'innocuité et l'efficacité de TEVIMBRA chez les patients âgés de 65 ans et plus. Par conséquent, l'efficacité et l'innocuité ne sont pas bien établies chez ces patients.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les événements indésirables cliniquement significatifs survenus durant le traitement suivants, ont été observés chez les patients traités avec TEVIMBRA et sont détaillés sous la section 7, « Mises en garde et précautions » :

• Effets indésirables graves et fatales à médiation immunitaire (voir les sections 7, « Mises en garde

et précautions, Système immunitaire » et 8.2, « Effets indésirables observés dans les essais cliniques »).

• Réactions liées à la perfusion (voir les sections 7, « Mises en garde et précautions, Système immunitaire » et 8.2, « Effets indésirables observés au cours des essais cliniques »).

Le profil d'innocuité global de TEVIMBRA est basé sur des données regroupées de 1952 patients recevant TEVIMBRA en monothérapie pour divers types de tumeurs et de 133 patients recevant TEVIMBRA en association avec la gemcitabine et le cisplatine pour le carcinome nasopharyngé.

Tislélizumab en monothérapie

Dans le groupe de monothérapie, les événements indésirables les plus fréquents survenus durant le traitement (EIT) (≥ 10 %) étaient l'anémie (26 %), l'augmentation de l'AST (25 %), l'augmentation de l'ALT (22 %), la pyrexie (16 %), la toux (15 %), la diminution de l'appétit (15%), la perte de poids (15%), l'augmentation de la bilirubine dans le sang (13%), l'hypoalbuminémie (13%), l'hypothyroïdie (13%), 'a constipation (12%), le prurit (11%), l'asthénie (11 %), une éruption cutanée (10 %), la diarrhée (10 %) et des nausées (10 %).

Tislélizumab en association avec la gemcitabine and et le cisplatine

Dans le cadre d'une thérapie combinée avec la gemcitabine et le cisplatine, les événements indésirables survenus durant le traitement (EIT) les plus fréquents (≥ 20 %) étaient l'anémie (87 %), la diminution du nombre de neutrophiles (62 %), la diminution du nombre de globules blancs (62 %), les nausées (59 %), la diminution du nombre de plaquettes (54 %), la diminution de l'appétit (48 %), les vomissements (41 %), la neutropénie (35 %), la constipation (35 %), la leucopénie (35 %), l'hyponatrémie (31 %), l'hypothyroïdie (31 %), l'augmentation de l'AST (29 %), l'augmentation de l'ALT (29 %), la pyrexie (26 %), l'éruption cutanée (26 %), l'augmentation de la créatinine sanguine (24 %), l'hypokaliémie (23 %), la toux (22 %), le malaise (22 %) et le prurit (22 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études 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.

Carcinome nasopharyngé (CNP)

L'innocuité de TEVIMBRA a été évaluée chez des patients atteints d'un CNP métastatique ou récidivant dans l'étude RATIONALE-309. Les patients ont reçu 200 mg de tislélizumab une fois toutes les 3 semaines en association avec de la gemcitabine plus du cisplatine (bras T+GC). La durée médiane de l'exposition au tislélizumab était de 10,51 mois (étendue de 0,3 à 53,1 mois).

De graves événements indésirables survenus durant le traitement (EIT) sont survenus chez 35 % des patients ayant reçu du tislélizumab. Les effets indésirables graves les plus fréquentes (≥ 2 %) étaient une diminution du nombre de plaquettes (6,8 %), une septicémie (3 %), une thrombocytopénie (3 %), une anémie, une diminution du nombre de neutrophiles et une diminution du nombre de globules blancs (2 %). Dans le groupe placebo plus chimiothérapie, de graves EIT sont survenus chez 35,4 % des patients. Les EIT les plus fréquents (> 2 %) étaient une diminution du nombre de plaquettes, une diminution du nombre de neutrophiles, une diminution du nombre de globules blancs, une anémie, une thrombocytopénie, une leucopénie, une pneumonie, et une hypokaliémie. Il y a eu 6 EIT fatals dans le groupe tislélizumab : une diminution du niveau de conscience (1), une hémorragie pharyngée (1),

une pneumonie par aspiration et hypoxie (1), un syndrome myélodysplasique (1), un décès accidentel (1) et un décès (1), et 2 dans le groupe placebo de l'essai : une arythmie (1) et une hypernatrémie (1).

Des EIT entraînant l'interruption du tislélizumab ont été observés chez 9 % des patients. L'EIT le plus fréquent (>1 %) entraînant une interruption permanente était une myocardite (1,5 %). Des EIT entraînant l'interruption du placebo ont été observés chez 5 % des patients dans le groupe placebo plus chimiothérapie, aucun EIT n'est survenu avec une incidence supérieure à 1 %.

Des EIT entraînant une interruption de dose de tislélizumab ont été observés chez 50 % des patients. Les EIT les plus fréquents entraînant des interruptions de dose de tislélizumab (≥2 %) étaient l'anémie (10 %), la neutropénie (9 %), la diminution du nombre de globules blancs (9 %), la leucopénie (8 %), la diminution du nombre de neutrophiles (7 %), la diminution du nombre de plaquettes (6 %), l'augmentation de l'ALT (3 %), l'augmentation de l'AST (3 %) et la pneumonie (2 %). Dans le groupe placebo plus chimiothérapie, 41 % des patients ont subi une réduction de dose en raison des EIT, les plus fréquents (≥2 %) étant l'anémie (12 %), la diminution du nombre de globules blancs (11 %), la diminution du nombre de neutrophiles (11 %), la diminution du nombre de plaquettes (9 %), la leucopénie (8 %), la neutropénie (6 %), la diminution du nombre de lymphocytes (2 %) et la pneumonie (2 %).

Les événements indésirables survenus durant le traitement sont répertoriés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Événements indésirables survenus durant le traitement de l'étude RATIONALE-309 avec une incidence ≥ 5 %, classés par système et organe et par terme privilégié (ensemble d'analyse de l'innocuité).

	Tislélizumab + gemcitabine + cisplatine (N = 133)		**Placebo + gemcitabine + cisplatine (N = 130)**	
Classification par système et organe Terme privilégié	**Tous les grades n (%)**	**Grade 3 - 4 n (%)**	**Tous les grades n (%)**	**Grade 3 - 4 n (%)**
Troubles hématologiques et du système lymphatique	120 (90)	63 (47)	122 (94)	63 (49)
Anémie	116 (87)	41 (31)	118 (91)	43 (33)
Neutropénie	47 (35)	30 (23)	38 (29)	23 (18)
Leucopénie	46 (35)	29 (22)	45 (35)	20 (15)
Thrombocytopénie	15 (11)	6 (5)	17 (13)	10 (8)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	18 (14)	1 (1)	20 (15)	1 (1)
Acouphènes	11 (8)	1 (1)	8 (6)	0 (0)
Troubles endocriniens	51 (38)	1 (1)	27 (21)	0 (0)
Hypothyroïdie*	47 (35)	1 (1)	26 (20)	0 (0)
Troubles gastro-intestinaux	114 (86)	2 (2)	118 (91)	6 (5)
Nausées	78 (59)	0 (0)	94 (72)	2 (2)
Vomissements	55 (41)	1 (1)	69 (53)	2 (2)
Constipation	46 (35)	0 (0)	60 (46)	0 (0)
Diarrhée*	22 (17)	0 (0)	14 (11)	1 (1)
Douleur abdominale*	19 (14)	0 (0)	23 (18)	0 (0)
Distension abdominale	18 (14)	0 (0)	15 (12)	0 (0)
Sécheresse buccale	17 (13)	0 (0)	6 (5)	0 (0)

	Tislélizumab + gemcitabine + cisplatine (N = 133)		Placebo + gemcitabine + cisplatine (N = 130)	
Classification par système et organe Terme privilégié	**Tous les grades n (%)**	**Grade 3 - 4 n (%)**	**Tous les grades n (%)**	**Grade 3 - 4 n (%)**
Ulcération buccale	10 (8)	0 (0)	3 (2)	0 (0)
Douleur dentaire	9 (7)	0 (0)	4 (3)	0 (0)
Douleur gingivale	7 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stomatite	5 (4)	0 (0)	8 (6)	1 (1)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	90 (68)	5 (4)	77 (59)	3 (2)
Fatigue*	57 (43)	2 (2)	54 (42)	2 (2)
Pyrexie	35 (26)	2 (2)	13 (10)	0 (0)
Malaises thoraciques	9 (7)	0 (0)	8 (6)	0 (0)
Œdème périphérique	5 (4)	0 (0)	8 (6)	1 (1)
Infections et infestations	62 (47)	14 (11)	35 (27)	9 (7)
Infection des voies respiratoires supérieures	22 (17)	0 (0)	12 (9)	1 (1)
Pneumonie*	13 (10)	3 (2)	7 (5)	4 (3)
Otite de l'oreille moyenne	7 (5)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
Investigations	122 (92)	69 (52)	114 (88)	75 (58)
Poids abaissé	19 (14)	0 (0)	14 (11)	0 (0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	115 (87)	22 (17)	106 (82)	14 (11)
Appétit diminué	64 (48)	1 (1)	65 (50)	1 (1)
Hyponatrémie	41 (31)	4 (3)	37 (29)	1 (1)
Hypokaliémie	30 (23)	7 (5)	30 (23)	8 (6)
Hypocalcémie	25 (19)	1 (1)	17 (13)	0 (0)
Hyperuricémie	24 (18)	2 (2)	25 (19)	1 (1)
Hypoalbuminémie	22 (17)	1 (1)	29 (22)	0 (0)
Hypomagnésémie	22 (17)	3 (2)	16 (12)	3 (2)
Hypochlorémie	16 (12)	0 (0)	22 (17)	0 (0)
Hypertriglycéridémie	12 (9)	3 (2)	6 (5)	0 (0)
Hypoprotéinémie	12 (9)	0 (0)	7 (5)	0 (0)
Hypophosphatémie	8 (6)	0 (0)	8 (6)	0 (0)
Hyperglycémie	7 (5)	0 (0)	4 (3)	0 (0)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	48 (36)	2 (2)	48 (37)	1 (1)
Douleur musculo-squelettique*	41 (31)	1 (1)	42 (32)	1 (1)
Faiblesse musculaires	10 (8)	0 (0)	5 (4)	0 (0)
Troubles du système nerveux	54 (41)	7 (5)	49 (38)	5 (4)
Étourdissements	23 (17)	1 (1)	19 (15)	0 (0)
Hypoesthésie	20 (15)	0 (0)	20 (15)	0 (0)
Maux de tête	15 (11)	1 (1)	23 (18)	0 (0)
Troubles psychiatriques	17 (13)	0 (0)	20 (15)	0 (0)
Insomnie	14 (11)	1 (1)	17 (13)	0 (0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	66 (50)	1 (1)	40 (31)	1 (1)
Toux*	43 (32)	0 (0)	19 (15)	0 (0)
Hoquet	17 (13)	0 (0)	10 (8)	0 (0)
Douleurs oropharyngées	12 (9)	0 (0)	10 (8)	0 (0)

	Tislélizumab + gemcitabine + cisplatine (N = 133)		Placebo + gemcitabine + cisplatine (N = 130)	
Classification par système et organe Terme privilégié	**Tous les grades n (%)**	**Grade 3 - 4 n (%)**	**Tous les grades n (%)**	**Grade 3 - 4 n (%)**
Rhinorrhée	8 (6)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
Congestion nasale	7 (5)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	61 (46)	6 (5)	53 (41)	0 (0)
Éruptions cutanées*	40 (30)	6 (5)	40 (31)	0 (0)
Prurit	29 (22)	0 (0)	18 (14)	0 (0)
Alopécie	10 (8)	0 (0)	11 (9)	0 (0)
Troubles vasculaires	37 (28)	1 (1)	33 (25)	4 (3)
Hémorragies*	19 (14)	0 (0)	17 (13)	0 (0)

*Termes groupés
Les douleurs abdominales comprennent l'inconfort abdominal, la douleur abdominale, la douleur dans la partie inférieure de l'abdomen et la douleur dans la partie supérieure de l'abdomen
La toux comprend la toux et la toux productive.
La diarrhée comprend la colite et la diarrhée.
La fatigue comprend l'asthénie, la fatigue et le malaise.
L'hémorragie comprend l'épistaxis, un saignement de gencive, l'hématurie, l'hémoptysie et l'hémorragie de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal
L'hypothyroïdie comprend l'augmentation du taux de thyréostimuline dans le sang et l'hypothyroïdie.
Les douleurs musculo-squelettiques comprennent l'arthralgie, l'arthrite, les maux de dos, les douleurs aux os, les douleurs musculo-squelettiques thoraciques, les douleurs musculo-squelettiques, la myalgie, la douleur cervicale, la douleur thoracique non cardiaque, les douleurs aux extrémités et les douleurs dans la colonne vertébrale.
La pneumonie comprend la pneumonie et la pneumonie par aspiration.
L'éruption cutanée comprend la dermatite, la dermatite acnéiforme, la dermatite allergique, l'eczéma, l'érythème, l'éruption cutanée et l'éruption maculo-papuleuse.

Carcinome épidermoïde œsophagien (CEO), non résécable ou métastatique, traité précédemment

L'innocuité de TEVIMBRA a été évaluée dans l'étude RATIONALE-302 chez 255 patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) non résécable ou métastatique.

Les patients ont reçu soit 200 mg de TEVIMBRA par perfusion intraveineuse, soit la chimiothérapie choisie par l'investigateur (CCI) : paclitaxel à 135-175 mg/m^2 toutes les 3 semaines ou 80-100 mg/m^2 une fois par semaine, 75 mg/m^2 de docétaxel toutes les 3 semaines ou 125 mg/m^2 d'irinotécan. La durée médiane de l'exposition était de 2,8 mois (intervalle : 0,2 à 28,3 mois) chez les patients traités par TEVIMBRA et de 1,5 mois (intervalle : 0,2 à 19,2 mois) chez les patients traités par paclitaxel, docétaxel ou irinotécan.

Des effets indésirables graves sont survenus chez 42,7 % des patients traités par TEVIMBRA et 44,2% des patients traités par le CCI. Les effets indésirables graves les plus fréquents survenus chez ≥ 2 % des patients du groupe du TEVIMBRA étaient la pneumonie (7,5 %), la dysphagie (5,1 %), l'obstruction œsophagienne (2,0 %) et la pneumonite (2,0 %).

Des effets indésirables fatals sont survenus chez 7 % des patients du groupe du TEVIMBRA, y compris les suivants survenus chez plus d'un patient : pneumonie/pneumonite (5 patients), hémorragie (3 patients) et décès de cause inconnue (3 patients). Des effets indésirables fatals sont survenus chez 5,8 % des

patients du groupe du CCI, y compris les suivants survenus chez plus d'un patient : choc septique (3 patients) et décès de cause inconnue (3 patients).

Des effets indésirables entraînant l'interruption du traitement ont été rapportés chez 19,2 % des patients du groupe du TEVIMBRA par rapport à 26 % des patients du groupe du CCI. Les effets indésirables les plus fréquents (≥1 %) ayant entraîné l'interruption du traitement dans le groupe du TEVIMBRA étaient la pneumonie (2,0 %), la pneumonite (1,2 %), la pneumonite à médiation immunitaire (1,2 %) et l'hémorragie de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal (1,2 %). Les effets indésirables les plus fréquents (≥1 %) ayant entraîné l'interruption du traitement dans le groupe du CCI étaient la diarrhée (2,1 %), l'asthénie (1,7 %), la pneumonie (1,7 %), la neutropénie fébrile (1,7 %), le malaise (1,3 %), la fistule trachéo-œsophagienne acquise (1,3 %), l'épanchement pleural (1,3 %), le choc septique (1,3 %) et la diminution de l'appétit (1,3 %).

L'incidence des effets indésirables entraînant l'interruption de la dose était de 22,7 % dans le groupe du TEVIMBRA par rapport à 47 % dans le groupe du CCI. Les effets indésirables les plus fréquents rapportés (≥ 2 %) entraînant l'interruption de la dose dans le groupe du TEVIMBRA étaient la pneumonie (4,7 %) et la pneumonite (2,7 %). Les effets indésirables rapportés les plus fréquents (≥ 2 %) entraînant l'interruption de la dose dans le groupe du CCI étaient une diminution du nombre de neutrophiles (16,7 %), une diminution du nombre de globules blancs (8,3 %), une diminution de l'appétit (5,0 %), des nausées (4,6 %), des vomissements (4,2 %), la neutropénie (4,2 %), la diarrhée (4,2 %), l'asthénie (4,2 %), le malaise (3,8 %), la leucopénie (3,3 %), la neuropathie sensorielle périphérique (2,5 %), la fatigue (2,5 %) et la pneumonie (2,1 %).

Les événements indésirables survenus durant le traitement sont répertoriés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Événements indésirables survenus durant le traitement avec une incidence ≥ 5 % chez les patients atteints d'un CEO non résécable ou métastatique dans l'étude RATIONALE-302 (ensemble d'analyse de l'innocuité).

	Tislélizumab (N = 255) n (%)		**CCI[#] (N = 240) n (%)**	
Classification par système et organe Terme privilégié	**Tout grade**	**Grade 3 - 4**	**Tout grade**	**Grade 3 - 4**
Troubles hématologiques et du système lymphatique	95 (37)	18 (7)	140 (58)	55 (23)
Anémie	80 (31)	15 (6)	109 (45)	26 (11)
Leucopénie	9 (4)	0 (0,0)	30 (13)	17 (7)
Neutropénie	2 (1)	1 (0,4)	31 (13)	16 (7)
Neutropénie fébrile	0 (0)	0 (0)	12 (5)	10 (4)
Troubles endocriniens	45 (18)	1 (0,4)	3 (1)	0 (0)
Hypothyroïdie*	35 (14)	1 (0,4)	2 (1)	0 (0)
Troubles gastro-intestinaux	148 (58)	34 (13)	170 (71)	38 (16)
Constipation	41 (16)	0 (0)	45 (19)	1 (0,4)
Nausées	37 (15)	1 (0,4)	72 (30)	8 (3)
Diarrhée*	33 (13)	3 (1)	76 (32)	16 (7)
Dysphagie	30 (12)	17 (7)	20 (8)	7 (3)

	Tislélizumab (N = 255) n (%)		CCI[#] (N = 240) n (%)	
Classification par système et organe Terme privilégié	**Tout grade**	**Grade 3 - 4**	**Tout grade**	**Grade 3 - 4**
Douleur abdominale*	28 (11)	2 (1)	39 (16)	4 (2)
Vomissements	27 (11)	2 (1)	48 (20)	9 (4)
Maladie du reflux gastro-œsophagien	14 (6)	1 (0,4)	12 (5)	0 (0)
Stomatite	9 (4)	1 (0,4)	14 (6)	0 (0)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	118 (46)	10 (4)	148 (62)	18 (8)
Fatigue*	75 (29)	6 (2)	111 (46)	15 (6)
Pyrexie	41 (16)	1 (0,4)	34 (14)	0 (0,0)
Infections et infestations	80 (31)	21 (8)	77 (32)	26 (11)
Pneumonie*	44 (17)	16 (6)	29 (12)	16 (7)
Investigations	133 (52)	25 (10)	165 (69)	90 (38)
Poids abaissé	62 (24)	3 (1)	45 (19)	0 (0,0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	123 (48)	29 (11)	141 (59)	31 (13)
Appétit diminué	42 (17)	2 (1)	84 (35)	10 (4)
Hypoalbuminémie	36 (14)	2 (1)	30 (13)	2 (1)
Hyponatrémie	32 (13)	14 (6)	33 (14)	10 (4)
Hypokaliémie	22 (9)	2 (1)	22 (9)	6 (3)
Hyperglycémie	17 (7)	0 (0)	8 (3)	1 (0,4)
Hypoprotéinémie	13 (5)	0 (0)	8 (3)	1 (0,4)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	70 (28)	5 (2)	64 (27)	4 (2)
Douleur musculo-squelettique*	66 (26)	3 (1)	59 (25)	3 (1)
Troubles du système nerveux	31 (12)	6 (2)	62 (26)	8 (3)
Étourdissements	11 (4)	0 (0)	19 (8)	2 (1)
Neuropathie sensorielle périphérique	2 (1)	0 (0)	23 (10)	2 (1)
Troubles psychiatriques	28 (11)	0 (0,0)	27 (11)	1 (0,4)
Insomnie	21 (8)	0 (0,0)	17 (7)	0 (0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	98 (38)	19 (8)	79 (33)	14 (6)
Toux*	56 (22)	1 (0,4)	39 (16)	1 (0,4)
Dyspnée	25 (10)	6 (2)	19 (8)	3 (1)
Pneumonite	13 (5)	5 (2)	4 (2)	2 (1)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	62 (24)	2 (1)	67 (28)	0 (0,0)
Éruptions cutanées*	38 (15)	2 (1)	15 (6)	0 (0,0)
Prurit	25 (10)	0 (0)	11 (5)	0 (0,0)
Alopécie	1 (0,4)	0 (0)	42 (18)	0 (0,0)
Troubles vasculaires	28 (11)	9 (4)	17 (7)	0 (0)
Hémorragies*	30 (12)	4 (2)	23 (10)	6 (3)
Hypertension	13 (5)	5 (2)	6 (3)	0 (0)

[#]CCI = chimiothérapie choisie par l'investigateur

*Termes groupés

Les douleurs abdominales comprennent l'inconfort abdominal, la douleur abdominale, la douleur dans la partie inférieure de l'abdomen, la douleur dans la partie supérieure de l'abdomen et la douleur gastro-intestinale.

La toux comprend la toux et la toux productive.

La diarrhée comprend la colite et la diarrhée.

La fatigue comprend l'asthénie, la fatigue et le malaise.

L'hémorragie comprend l'épistaxis, l'hémorragie gastrique, l'hémorragie gastro-intestinale, le saignement des gencive, l'hématurie, l'hémoptysie, l'hémorragie œsophagienne, l'hémorragie liée à une intervention, l'hémorragie pulmonaire,

l'hémorragie rectale, l'hémorragie au site de stomie, l'hémorragie trachéale et l'hémorragie de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal.
L'hypothyroïdie comprend l'augmentation du taux de thyréostimuline dans le sang et l'hypothyroïdie.
Les douleurs musculo-squelettiques comprennent l'arthralgie, l'arthrite, les maux de dos, les douleurs aux os, les douleurs musculo-squelettiques thoraciques, les douleurs musculo-squelettiques, la myalgie, la douleur cervicale, la douleur thoracique non cardiaque, les douleurs dans les extrémités et les douleurs dans la colonne vertébrale.
La pneumonie comprend l'infection des voies respiratoires inférieures, la pneumonie, la pneumonie par aspiration et la pneumonie bactérienne.
L'éruption cutanée comprend la dermatite, la dermatite acnéiforme, la dermatite allergique, l'eczéma, l'érythème, le psoriasis, l'éruption cutanée, l'éruption folliculaire, l'éruption maculo-papuleuse et l'éruption prurigineuse.

Renseignements supplémentaires sur les effets indésirables sélectionnées

Les effets indésirables sélectionnées décrites ci-dessous sont basées sur l'innocuité de TEVIMBRA 200 mg une fois toutes les 3 semaines (Q3W) en association avec la gemcitabine et le cisplatine chez 133 patients atteints de carcinome nasopharyngé métastatique ou récurrent, localement avancé, traités dans l'essai RATIONALE 309, et sur l'innocuité de TEVIMBRA 200 mg/kg Q3W en tant qu'agent unique dans le groupe de monothérapie composé de 1 952 patients ayant divers types de tumeurs. (voir la section 8.1, « Aperçu des effets indésirables » pour d'autres détails). Pour obtenir plus de renseignements sur la gestion de ces effets indésirables, voir les sections 4.2, « Posologie recommandée et ajustement posologique » et 7, « Mises en garde et précautions ».

Pneumonite à médiation immunitaire

TEVIMBRA en association avec la gemcitabine et le cisplatine :

Une pneumonite à médiation immunitaire est survenue chez 2,3 % des patients recevant TEVIMBRA. Tous les événements indésirables (EI) étaient de grade ≤ 2. Un patient a reçu un traitement par corticostéroïdes et la pneumonite a été résolue chez l'un de ces patients. Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'événements indésirables à médiation immunitaire.

TEVIMBRA en monothérapie :

Chez les patients traités avec tislélizumab en monothérapie, une pneumonite liée au système immunitaire est survenue chez 5,1 % des patients, y compris des événements de grade 1 (1,3 %), grade 2 (2,1 %), grade 3 (1,3 %), grade 4 (0,3 %) et grade 5 (0,1 %).

Chez les patients traités avec tislélizumab en monothérapie après une radiothérapie, une pneumonite liée au système immunitaire est survenue chez 8,4 % des patients, y compris des événements de grade 1 (1,9 %), grade 2 (3,5 %), grade 3 (2,7 %), grade 4 (0,2 %) et grade 5 (0,2 %).

Le traitement par tislélizumab a été définitivement interrompu chez 1,8 % des patients, le traitement par tislélizumab a été suspendu chez 1,9 % des patients et l'événement de pneumonite a été résolu chez 47,0 % des patients.

Colite à médiation immunitaire

TEVIMBRA en association avec la gemcitabine et le cisplatine :

Une colite à médiation immunitaire est survenue chez 0,8 % des patients recevant TEVIMBRA. L'unique événement indésirable à médiation immunitaire rapporté était de grade ≤ 2. Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'événements indésirables à médiation immunitaire.

TEVIMBRA en monothérapie :

Chez les patients traités par tislélizumab en monothérapie, une colite liée au système immunitaire est survenue chez 0,6 % des patients, y compris des événements de grade 2 (0,4 %) et de grade 3 (0,2 %).

Le tislélizumab a été définitivement suspendu chez 0,1 % des patients, le traitement par tislélizumab a été interrompu chez 0,4 % des patients et l'événement a été résolu chez 81,8 % des patients.

Hépatoxicité et hépatite à médiation immunitaire

TEVIMBRA en association avec la gemcitabine et le cisplatine :

L'hépatite à médiation immunitaire est survenue chez 0,8 % des patients recevant TEVIMBRA, l'événement indésirable à médiation immunitaire rapporté était de grade 1. Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'événements indésirables à médiation immunitaire.

TEVIMBRA en monothérapie :

Chez les patients traités par tislélizumab en monothérapie, une hépatite liée au système immunitaire est survenue chez 1,2 % des patients, y compris des événements de grade 1 (0,1 %), grade 2 (0,2 %), grade 3 (0,6 %) et grade 4 (0,3 %).

Le traitement par tislélizumab a été définitivement suspendu chez 0,3 % des patients, le traitement par tislélizumab a été interrompu chez 0,8 % des patients en raison d'une hépatite liée au système immunitaire, et l'événement d'hépatite a été résolu chez 60,9 % des patients.

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Insuffisance surrénalienne

TEVIMBRA en association avec la gemcitabine et le cisplatine :

Aucun effet indésirable d'insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire n'a été rapporté.

TEVIMBRA en monothérapie :

Chez les patients traités par tislélizumab en monothérapie, une insuffisance surrénalienne est survenue chez 0,5 % des patients, y compris des événements de grade 2 (0,3 %), de grade 3 (0,2 %) et de grade 4 (0,1 %).

Le traitement par tislélizumab n'a été définitivement suspendu chez aucun patient, le traitement par tislélizumab a été interrompu chez 0,4 % des patients et l'événement d'insuffisance surrénalienne a été résolu chez 30,0 % des patients.

Hypophysite

TEVIMBRA en association avec la gemcitabine et le cisplatine :

Une hypophysite est survenue chez 0,8 % des patients recevant une association de traitements. Le seul effet indésirable à médiation immunitaire rapporté était de grade 2. Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'événements indésirables à médiation immunitaire.

TEVIMBRA en monothérapie :

Chez les patients traités par tislélizumab en monothérapie, une hypophysite (grade 2) est survenue chez 0,3 % des patients.

Le tislélizumab n'a été définitivement interrompu chez aucun patient et le traitement par tislélizumab n'a pas été interrompu chez aucun patient. Vingt pour cent (20 %) des patients atteints d'hypophysite ont vu l'événement se résoudre.

Troubles thyroïdiens

TEVIMBRA en association avec la gemcitabine et le cisplatine :

La thyroïdite n'a pas été rapportée comme un effet indésirable à médiation immunitaire.

L'hyperthyroïdie est survenue chez 4,5 % des patients recevant TEVIMBRA en association avec la gemcitabine et le cisplatine. Tous les EI étaient de grade ≤ 2, un patient a dû recevoir un traitement hormonal, et chez 5 des 6 patients les événements ont été complètement résolus. Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'événements indésirables à médiation immunitaire.

Une hypothyroïdie est survenue chez 29,3 % des patients recevant TEVIMBRA en association avec la gemcitabine et le cisplatine. Il y avait 38 patients qui ont présenté des événements indésirables de grade 1 ou 2. Un patient a présenté un EI de grade 3 qui entraîné une modification du traitement, 29/39 des patients ont nécessité une thérapie de remplacement hormonal, l'événement a été complètement résolu chez 16 patients et 2 patients ont suspendu le traitement. Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'événements indésirables à médiation immunitaire.

TEVIMBRA en monothérapie :

La thyroïdite est survenue chez 1,1 % des patients traités par tislélizumab en monothérapie, y compris des événements de grade 1 (0,5 %) et de grade 2 (0,6 %).

Le tislélizumab n'a été définitivement suspendu chez aucun patient, le traitement par tislélizumab a été interrompu chez 0,2 % des patients et chez 38,1 % des patients atteints de thyroïdite, l'événement s'est résolu.

L'hyperthyroïdie est survenue chez 5,1 % des patients traités par tislélizumab en monothérapie, y compris des événements de grade 1 (4,4 %) et de grade 2 (0,7 %).

Le tislélizumab a été définitivement suspendu chez 0,1 % des patients, le traitement par tislélizumab a été interrompu chez 0,3 % des patients et chez 77.0 % des patients atteints de thyroïdite, l'événement s'est résolu.

L'hypothyroïdie est survenue chez 13,8 % des patients traités par tislélizumab en monothérapie, y compris des événements de grade 1 (6,4 %), de grade 2 (7,3 %), de grade 3 (0,1 %) et de grade 4 (0,1 %).

Le tislélizumab a été définitivement suspendu chez 0,1 % des patients, le traitement par tislélizumab a été interrompu chez 0,6 % des patients et chez 36,4 % des patients atteints d'hypothyroïdie, l'événement s'est résolu.

Diabète de type 1

TEVIMBRA en association avec la gemcitabine et le cisplatine :

Aucun effet indésirable de diabète à médiation immunitaire n'a été rapporté.

TEVIMBRA en monothérapie :

Chez les patients traités par tislélizumab en monothérapie, le diabète de type 1 est survenu chez 0,6 % des patients, y compris des événements de grade 1 (0,1 %), grade 2 (0,3 %), grade 3 (0,2 %) et grade 4 (0,1 %).

Tislélizumab a été définitivement suspendu chez 0,2 % des patients et le traitement par tislélizumab a été interrompu chez 0,2 % des patients et chez 8,3 % des patients atteints de diabète de type 1, l'événement s'est résolu.

Néphrite à médiation immunitaire avec dysfonctionnement rénal

TEVIMBRA en association avec la gemcitabine et le cisplatine :

Aucun effet indésirable de néphrite à médiation immunitaire n'a été rapporté.

TEVIMBRA en monothérapie :

Chez les patients traités par tislélizumab en monothérapie, une néphrite liée au système immunitaire et une dysfonction rénale sont survenues chez 0,2 % des patients, y compris des événements de grade 1 (0,1 %), de grade 2 (0,1 %) et de grade 3 (0,1 %).

Le tislélizumab a été définitivement suspendu chez 0,1 % des patients, le traitement par tislélizumab a été interrompu chez 0,1 % des patients et chez 50,0 % des patients atteints de néphrite d'origine immunitaire et de dysfonction rénale, l'événement s'est résolu.

Myocardite à médiation immunitaire

TEVIMBRA en association avec la gemcitabine et le cisplatine :

Une myocardite à médiation immunitaire est survenue chez 1,5 % des patients recevant TEVIMBRA et un patient a nécessité un traitement par corticostéroïdes. Les deux événements indésirables à médiation immunitaire étaient de grade 2, et les deux patients ont interrompu le traitement.

TEVIMBRA en monothérapie :

Chez les patients traités par tislélizumab en monothérapie, une myocardite liée au système immunitaire est survenue chez 0,8 % des patients, y compris des événements de grade 1 (0,4 %), grade 2 (0,2 %), grade 3 (0,2 %) et grade 4 (0,1 %).

Le tislélizumab a été définitivement suspendu chez 0,4 % des patients, le traitement par tislélizumab a été interrompu chez 0,4 % des patients et chez 60,0 % des patients atteints de myocardite, l'événement s'est résolu.

Myosite à médiation immunitaire

TEVIMBRA en association avec la gemcitabine et le cisplatine.

Une myosite à médiation immunitaire est survenue chez 1,5 % des patients recevant TEVIMBRA, et tous les événements indésirables étaient de grade ≤ 2. Un patient a nécessité un traitement par corticostéroïdes. Un patient (0,8 %) a eu une suspension du traitement.

TEVIMBRA en monothérapie :

Chez les patients traités par tislélizumab en monothérapie, des myosites/rhabdomyolyses liés au système immunitaire sont survenues chez 0,8 % des patients, y compris des événements de grade 1 (0,3 %), grade 2 (0,3 %), grade 3 (0,2 %) et grade 4 (0,1 %).

Le tislélizumab a été définitivement suspendu chez 0,2 % des patients, le traitement par tislélizumab a été interrompu chez 0,5 % des patients, et chez 75,0 % des patients atteints de myosite/rhabdomyolyse, l'événement s'est résolu.

Pancréatite à médiation immunitaire

TEVIMBRA en association avec la gemcitabine et le cisplatine :

Aucun effet indésirable de pancréatite à médiation immunitaire n'a été rapporté.

TEVIMBRA en monothérapie :

Une pancréatite à médiation immunitaire est survenue chez 0,3 % des patients recevant TEVIMBRA, tous les effets indésirables à médiation immunitaire étaient de grade 3. Le tislélizumab a été interrompu chez 0,3 % des patients, et chez 100 % des patients, l'événement s'est résolu.

Réactions cutanées à médiation immunitaire

TEVIMBRA en association avec la gemcitabine et le cisplatine :

Les effets indésirables dermatologiques à médiation immunitaire sont survenus chez 29,3 % des patients recevant du TEVIMBRA, avec deux patients nécessitant une modification de traitement, 3,8 % des patients ayant subi une réaction de grade ≥ 3, et 12,8 % des patients nécessitant un traitement aux corticostéroïdes. Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'événements indésirables à médiation immunitaire. Les effets indésirables cutanées ont été résolus chez 92,3 % des patients.

TEVIMBRA en monothérapie :

Chez les patients traités par tislélizumab en monothérapie, des réactions cutanées indésirables liés au système immunitaire sont survenues chez 12,6 % des patients, y compris des événements de grade 1 (7,7 %), grade 2 (3,7 %), grade 3 (1,0 %) et grade 4 (0,1 %).

Le tislélizumab a été définitivement suspendu chez 0,1 % des patients, le traitement par tislélizumab a été interrompu chez 1,3 % des patients et l'événement de réaction cutanée indésirable a été résolu chez 76,6 % des patients.

Réaction liée à la perfusion

TEVIMBRA en association avec la gemcitabine et le cisplatine :

Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées chez 5,3 % des patients recevant TEVIMBRA en association avec la gemcitabine et le cisplatine, aucune réaction de grade ≥ 3 n'a été rapportée.

TEVIMBRA en monothérapie :

Chez les patients traités par tislélizumab en monothérapie, des réactions liées à la perfusion sont survenues chez 3,0 % des patients, y compris des événements de grade 3 (0,1 %). Le tislélizumab a été définitivement interrompu chez 0,1 % des patients et le traitement par tislélizumab a été suspendu chez 0,1 % des patients.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets suivants sont des effets indésirables peu fréquents, mais cliniquement importants, rapportés chez < 5 % des patients traités par TEVIMBRA dans l'étude RATIONALE-309.

Troubles hématologiques et du système lymphatique : Myélosuppression

Troubles cardiaques : myocardite

Troubles endocriniens : hypothyroïdie centrale, hyperthyroïdie

Troubles gastro-intestinaux : gastrite chronique, colite, duodénite, entérite

Troubles hépatobiliaires : lésion hépatique induite par des médicaments, anomalie de la fonction hépatique

Infections et infestations : COVID-19, parodontite, sepsie

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypoglycémie, diabète de type 2

Troubles musculo-squelettiques et troubles du tissu conjonctif : myosite

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes) : syndrome myélodysplasique

Troubles du système nerveux : neuropathie sensorielle périphérique

Troubles du rein et des voies urinaires : lésion rénale aiguë

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pneumonite

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : vitiligo

Troubles vasculaires : thrombose veineuse des membres

Les effets suivants sont des effets indésirables peu fréquents, mais cliniquement importants, rapportés chez < 5 % des patients traités par TEVIMBRA dans l'étude RATIONALE-302.

Troubles hématologiques et du système lymphatique : thrombocytopénie

Troubles cardiaques : myocardite auto-immune, myocardite à médiation immunitaire

Troubles endocriniens : hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne, hypopituitarisme, thyroïdite, hypophysite

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : syndrome de défaillance multiviscérale

Troubles hépatobiliaires : hépatite, hépatite à médiation immunitaire

Infections et infestations : rhinopharyngite, septicémie, choc septique

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypoglycémie, diabète de type 1, diabète de type 2

Troubles musculo-squelettiques et troubles du tissu conjonctif : myosite, myosite à médiation immunitaire

Troubles du rein et des voies urinaires : insuffisance rénale

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pneumonite à médiation immunitaire, embolie pulmonaire

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : érythème polymorphe

Troubles oculaires : uvéite

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions des essais cliniques

Carcinome nasopharyngé

Le tableau 6 résume les anomalies hématologiques et de laboratoire chimique de l'étude RATIONALE-309.

Tableau 6 : Anomalies de résultats d'examens biologiques qui s'aggravent depuis le début du traitement par TEVIMBRA dans l'étude RATIONALE-309

	Tislélizumab gemcitabine + cisplatine N = 133		**Placebo gemcitabine + cisplatine N = 130**	
Paramètres biologiques anormaux*	**Tous les grades n (%)**	**Grade 3 - 4 n (%)**	**Tous les grades n (%)**	**Grade 3 - 4 n (%)**
Hématologie				
Augmentation du taux d'hémoglobine	5 (3,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)
Baisse du taux d'hémoglobine	130 (99,2)	43 (32,8)	125 (97,7)	47 (36,7)
Baisse du nombre de neutrophiles	123 (93,9)	69 (52,7)	121 (94,5)	73 (57,0)
Hausse du nombre de lymphocytes	8 (6,1)	1 (0,8)	4 (3,2)	0 (0,0)
Baisse du nombre de lymphocytes	111 (84,7)	76 (58,0)	119 (94,4)	72 (57,1)
Baisse du nombre de neutrophiles	118 (90,1)	66 (50,4)	116 (92,1)	77 (61,1)
Diminution du nombre de plaquettes	90 (68,7)	34 (26,0)	99 (77,3)	41 (32,0)
Propriétés chimiques				
Augmentation de l'alanine aminotransférase	53 (40,8)	3 (2,3)	46 (36,2)	2 (1,6)
Diminution du taux d'albumine	51 (39,2)	1 (0,8)	62 (48,8)	0 (0,0)
Augmentation du taux de phosphatase alcaline	34 (26,2)	0 (0,0)	31 (24,6)	0 (0,0)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	53 (40,5)	1 (0,8)	45 (35,4)	2 (1,6)
Augmentation du taux de bilirubine	18 (13,8)	3 (2,3)	12 (9,4)	1 (0,8)
Augmentation du taux de créatine kinase	42 (32,6)	5 (3,9)	21 (16,5)	2 (1,6)
Augmentation du taux de créatinine	49 (37,7)	0 (0,0)	42 (33,1)	0 (0,0)
Augmentation du taux de glycémie	57 (43,8)	0 (0,0)	51 (40,5)	0 (0,0)
Diminution du taux de glycémie	30 (23,1)	1 (0,8)	23 (18,3)	1 (0,8)
Augmentation du taux de potassium	11 (8,4)	1 (0,8)	10 (7,8)	0 (0,0)
Diminution du taux de potassium	50 (38,2)	12 (9,2)	38 (29,7)	11 (8,6)
Élévation du taux de sodium	4 (3,1)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)

Diminution du taux de sodium	78 (59,5)	16 (12,2)	80 (62,5)	16 (12,5)

*La fréquence pour chaque paramètre analysé est basée sur le nombre de patients pour lesquels un résultat d'analyse réalisée au début du traitement et au moins un résultat d'analyse réalisée après le début du traitement étaient disponibles.
n est le nombre de patients pour lesquels les anomalies dans les résultats de laboratoire se sont détériorées d'au moins un grade de toxicité CTCAE par rapport à la valeur de référence.

Carcinome épidermoïde œsophagien (CEO), non résécable ou métastatique, traité précédemment

Tableau 7 : Anomalies dans les résultats de laboratoire qui se sont aggravées, par rapport à la valeur initiale, chez ≥10 % des patients traités dans l'étude RATIONALE-302

	TEVIMBRA[a] (N = 255)		**CCC[a] (N = 240)**	
Anomalie dans les résultats de laboratoire	**Tous les grades n (%)**	**Grade 3 ou 4 n (%)**	**Tous les grades n (%)**	**Grade 3 ou 4 n (%)**
Propriétés chimiques				
Augmentation du taux de glycémie	110 (45,8)	9 (3,8)	83 (39,7)	4 (1,9)
Diminution du taux de sodium	82 (34,2)	22 (9,2)	76 (36,4)	17 (8,1)
Diminution du taux d'albumine	79 (32,9)	2 (0,8)	77 (36,8)	2 (1,0)
Augmentation du taux de phosphatase alcaline	76 (31,7)	7 (2,9)	32 (15,3)	1 (0,5)
Augmentation du taux d'AST	64 (26,7)	2 (0,8)	25 (11,9)	1 (0,5)
Augmentation du taux d'ALT	54 (22,5)	2 (0,8)	32 (15,2)	3 (1,4)
Diminution du taux de phosphate	35 (14,8)	9 (3,8)	41 (19,8)	7 (3,4)
Augmentation du taux de créatine kinase	28 (13,4)	3 (1,4)	3 (2,2)	0
Diminution du taux de potassium	30 (12,5)	3 (1,3)	31 (14,8)	7 (3,3)
Augmentation du taux de bilirubine	26 (11,1)	4 (1,7)	16 (7,8)	1 (0,5)
Diminution du taux de glycémie	24 (10,0)	1 (0,4)	20 (9,6)	1 (0,5)
Hématologie				
Baisse du taux d'hémoglobine	108 (45,0)	14 (5,8)	130 (61,3)	21 (9,9)
Baisse du nombre de lymphocytes	102 (43,4)	26 (11,1)	126 (59,7)	59 (28,0)
Diminution du nombre de plaquettes	27 (11,3)	3 (1,3)	24 (11,3)	2 (0,9)

[a] Le dénominateur utilisé pour calculer le taux variait de 136 à 240 en fonction du nombre de patients disposant d'une valeur initiale et d'au moins une valeur post-traitement.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors de l'administration post-approbation de TEVIMBRA. Comme il s'agit d'effets déclarés à titre volontaire par une population avec un nombre imprécis de patients, il n'est pas toujours possible d'évaluer leur fréquence avec fiabilité ni d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition au médicament.

- Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (comprenant des cas fatals),
- Troubles du système immunitaire : cystite à médiation immunitaire, réaction anaphylactique, choc anaphylactique et syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave à médiation immunitaire.

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude formelle d'interaction médicamenteuse pharmacocinétique n'a été réalisée. Étant donné que le tislélizumab est éliminé de la circulation par catabolisme, aucune interaction médicamenteuse métabolique n'est attendue.

9.4 Interactions médicament-médicament

L'utilisation de corticostéroïdes systémiques et d'autres immunosuppresseurs, avant de commencer TEVIMBRA, doit être évitée en raison de leur potentiel d'interférence avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité. Toutefois, des corticostéroïdes systémiques et d'autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés après le début du traitement par TEVIMBRA dans le cadre de la prise en charge des effets indésirables liés au système immunitaire (voir la section 7, « Mises en garde et précautions »).

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

Tislélizumab est un anticorps monoclonal humanisé de variante immunoglobuline G4 (IgG4) dirigé contre PD-1. La liaison au domaine extracellulaire du récepteur PD-1 bloque l'interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2, inhibant ainsi la prolifération des cellules T et la production de cytokines. Dans certaines tumeurs, une régulation à la hausse des ligands de PD-1 se produit, et la signalisation par le biais de cette voie peut contribuer à l'inhibition de la surveillance immunitaire active des tumeurs par les lymphocytes T.

Le tislélizumab ne se liant pas aux récepteurs Fc gamma (FcγR) et à *C1q*, il n'induit pas la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (ADCP) ou la cytotoxicité dépendante du complément (CDC).

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique (PK) du tislélizumab a été évaluée suite à son administration en monothérapie et en association avec une chimiothérapie. La PK du tislélizumab a été caractérisée à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population avec les données de concentration de 2 596 patients atteints d'une tumeur maligne avancée, qui ont reçu des doses de tislélizumab 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 (Q3W). La pharmacocinétique du tislélizumab chez les patients recevant 200 mg une fois toutes les 3 semaines (Q3W) est décrite ci-dessous.

Tableau 8 : Pharmacocinétique du tislélizumab chez les patients recevant 200 mg une fois toutes les 3 semaines (Q3W)

200 mg Q3W	**C_{max}** (mg/mL) (% CV)	**C_{min}** (mg/mL) (% CV)	**ASC** (mg/mL/jour) (% CV)	**CL** (mL/jour) (% CV)	**Vd** (L) (% de CV)	**$T_{1/2}$** (d) (% de CV)
Première dose	67.8 (18,1)	16.5 (27,0)	601.0 (17,7)	153.0 (26,3)	6.5 (32,6)	23.8 (31,0)
État d'équilibre	110.0 (22,2)	41.0 (38,3)	1283.0 (28,7)			

[a] Les paramètres de pharmacocinétique sont rapportés en tant que moyenne géométrique (% de CV) basée sur une analyse pharmacocinétique de population. ASC : aire sous la courbe de concentration-temps depuis la dernière dose jusqu'à la prochaine dose ; CL : clairance ; C_{max} : concentration maximale ; C_{min} : concentration minimale ; $T_{1/2}$: demi-vie d'élimination terminale ; Vd : volume de distribution.

La concentration maximale a été observée à la fin de la perfusion. Le temps nécessaire pour atteindre 90 % du niveau de l'état d'équilibre est d'environ 84 jours (12 semaines) pour des doses de 200 mg administrées une fois toutes les 3 semaines, et le taux d'accumulation du tislélizumab à l'état d'équilibre après administration répétée est approximativement 2,1 fois plus élevé.

Absorption

Le tislélizumab étant administré par voie intraveineuse, il est immédiatement et complètement biodisponible.

Distribution

Une analyse pharmacocinétique (PK) de population indique que 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.

Métabolisme

Le tislélizumab devrait être dégradé en petits peptides et acides aminés par les voies cataboliques.

Élimination

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, la clairance du tislélizumab était de 0,153 litre/jour avec une variabilité interindividuelle de 26,3 %, et la moyenne géométrique de la demi-vie terminale était d'environ 23,8 jours avec un coefficient de variation (CV) de 31 %. Une clairance variable au cours du temps n'a pas été observée dans la pharmacocinétique du tislélizumab.

Aux schémas posologiques 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 tislélizumab était linéaire et que l'exposition était proportionnelle à la dose, ce qui suggère la saturation de la disposition du médicament médiée par la cible.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :** La pharmacocinétique du tislélizumab n'a pas été évaluée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Santé Canada n'a pas autorisé l'utilisation dans la population pédiatrique.
  Personnes âgées : Dans une analyse pharmacocinétique de population, aucune différence cliniquement pertinente en matière de pharmacocinétique du tislélizumab n'a été observée entre les patients âgés de < 65 ans (n = 1750), de 65 à 75 ans (n = 737) et de > 75 ans (n = 109) (voir la section 4, « Posologie et administration »).
- **Origine ethnique :** Une analyse pharmacocinétique de population a démontré que l'exposition chez les patients d'origine asiatique était de 12 % à 21 % supérieure à celle des patients d'origine caucasienne; cependant, ces différences n'ont pas été considérées comme étant cliniquement pertinentes.
- **Insuffisance hépatique :** Aucune étude portant sur le tislélizumab n'a été réalisée chez des patients atteints d'une déficience hépatique. Dans les analyses pharmacocinétiques de population du tislélizumab, aucune différence cliniquement significative quant à la clairance du tislélizumab n'a été mise en évidence entre les patients présentant une déficience hépatique légère (bilirubine ≤ LSN et AST > LSN ou bilirubine > 1,0 à 1,5 × LSN et un taux d'AST quelconque, n=396) ou une insuffisance hépatique modérée (bilirubine > 1,5 à 3 × LSN et un taux d'AST quelconque, n=12) et les patients présentant une fonction hépatique normale (bilirubine ≤ LSN et AST ≤ LSN, n = 2 182). Les données des patients avec insuffisance hépatique sévère (bilirubine > 3 fois la limite supérieure de la normale et AST quelconque, n = 2) étaient trop limitées pour en tirer des conclusions (voir la section 4, « Posologie et administration »).
- **Insuffisance rénale :** Aucune étude portant sur le tislélizumab n'a été réalisée chez des patients avec atteinte de la fonction rénale. Dans les analyses pharmacocinétiques de population du tislélizumab, aucune différence cliniquement pertinente quant à la clairance du tislélizumab n'a été mise en évidence entre les patients présentant une atteinte de la fonction rénale légère (Clcr entre 60 et 89 mL/min, n = 1 046) ou une atteinte de la fonction rénale modérée (Clcr entre 30 et 59 mL/min, n = 320) et les patients présentant une fonction rénale normale (Clcr ≥ 90 mL/min, n = 1 223). Une atteinte de la fonction rénale légère ou modérée n'avait aucun effet sur l'exposition à TEVIMBRA. Les données des patients avec insuffisance rénale sévère (CLcr entre 15 et 29 mL/min, n = 5) étaient trop limitées pour en tirer des conclusions (voir la section 4, « Posologie et administration »).
- **Poids corporel :** L'analyse pharmacocinétique de population a montré qu'un poids corporel accru était associé à une augmentation de la clairance (CL et Vc), entraînant une diminution de l'exposition. Cependant, aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du tislélizumab en fonction du poids corporel (32 à 130 kg) n'a été observée.

10.4 Immunogénicité

Toutes les protéines thérapeutiques sont potentiellement immunogènes. La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de l'analyse. En outre, l'incidence observée de la positivité aux anticorps (y compris les anticorps neutralisants) dans un test peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la méthodologie du test, 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 dans les études décrites ci-dessous avec l'incidence des anticorps dans d'autres études ou à d'autres produits peut être trompeuse.

Parmi les 3034 patients évaluables pour les anticorps anti-médicaments (AAM) traités par 200 mg une fois toutes les 3 semaines en monothérapie, ou en association avec une chimiothérapie, l'incidence des AAM et des anticorps neutralisants (AcN) étaient de 16,5 % (236/1427) et 0,8 % (11/1427) en monothérapie, et de 22,2 % (357/1607) et 1,0 % (16/1607) en association, respectivement.

L'incidence des AAM et des AcN observée chez les patients atteints d'un CNP traités par tislélizumab en association avec une chimiothérapie dans l'étude 309, et chez les patients atteints d'un CEO traités par tislélizumab en monothérapie dans l'étude 302, est résumée ci-dessous :

Tableau 9 : Incidence des AAM et des AcN dans les études 309 et 302

Schéma thérapeutique	Indication	Incidence des AAM	Incidence des AcN
Tislélizumab + chimiothérapie	CNP	8,8 % (11/125)	0,0 % (0/125)
Tislélizumab en monothérapie	CEO	14,5 % (32/221)	0,5 % (1/221)

Une incidence plus élevée des effets indésirables (EI) a été observée chez les patients positifs aux AAM, par rapport aux patients négatifs aux AAM, dans les études suivantes :

Dans l'étude 309, où les patients atteints d'un CNP étaient traités par tislélizumab en association avec une chimiothérapie, une incidence plus élevée d'effets indésirables graves (63,6 % vs 30,7 %) et de réactions à la perfusion (18,2 % vs 4,4 %) a été observée chez les patients positifs aux AAM que chez les patients négatifs aux AAM, respectivement.

Dans l'étude 302, où les patients atteints d'un CEO étaient traités par tislélizumab en monothérapie, une incidence plus élevée d'effets indésirables de grade ≥ 3 (62,5% vs 39,2%) et d'effets indésirables graves (50,0% vs 34,4%) a été observée chez les patients positifs aux AAM que chez les patients négatifs aux AAM, respectivement.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver réfrigéré entre 2 °C et 8 °C dans sa boîte d'origine pour protéger la solution de la lumière. Ne pas congeler. Ne pas secouer.

Pour les conditions de conservation après dilution du médicament (voir la section 4, « Posologie et administration »).

12 Particularités de manipulation du produit

Tout produit inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales en vigueur.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Nom propre : tislélizumab

Nom chimique : anticorps monoclonal de type variant d'immunoglobuline G4 (IgG4) anti-PD-1 humain

Formule moléculaire et masse moléculaire : La masse moléculaire de la molécule de tislélizumab intacte, calculée à partir de la séquence de son ADN complémentaire (ADNc), est de 144 044 Daltons sans la partie glycanique ou de 146 972 Daltons avec les deux chaînes glycaniques A2FG1.

Structure :

Le tislélizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type variant d'IgG4. La cible à laquelle le tislélizumab se lie est le récepteur PD-1. Le tislélizumab est constitué de deux hétérodimères. Chacun des hétérodimères est composé d'une chaîne polypeptidique lourde et d'une chaîne polypetidique légère. Les chaînes lourdes (CL) de la molécule d'anticorps sont liées entre elles par deux ponts disulfures, et les chaînes légères (CL) sont chacune liée à l'une des chaînes lourdes par un pont disulfure.

Propriétés physicochimiques : 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.

Caractéristiques du produit :

TEVIMBRA (tislélizumab pour injection) est un anticorps monoclonal humanisé de type variant d'immunoglobuline IgG4 avec un fragment Fc modifié produit dans des cellules recombinantes d'ovaire de hamster chinois suivi d'une purification et d'une formulation.

14 Essais cliniques

14.1 Essais cliniques par indication

Carcinome nasopharyngé (CNP)

Tableau 10 : Résumé des données démographiques des patients pour l'étude RATIONALE-309

Nº de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (min - max)	Sexe (%)
RATIONALE-309	Étude de phase III multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo et randomisée (1:1)	Perfusion intraveineuse Groupe A Tislélizumab 200mg Q3S + GC Groupe B Placebo + GC	Tout: 263 Groupe A : 131 Groupe B : 132	50 (23-74) 50 (26-74) 50 (23-73)	M (78,3) F (21,7)

L'étude RATIONALE-309 (NCT03924986) était une étude de phase III comparative avec placebo, randomisée, multicentrique et menée en double aveugle, visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de TEVIMBRA associé à la gemcitabine et au cisplatine à celles d'un placebo associé à la gemcitabine et au cisplatine en traitement de première intention chez des patients atteints d'un carcinome du nasopharynx (CNP) récurrent ou métastatique.

263 patients au total ont été randomisés (1:1) pour recevoir TEVIMBRA en association à de la gemcitabine et du cisplatine (N = 131) ou du placebo en association à de la gemcitabine et du cisplatine (N = 132). La randomisation a été stratifiée par sexe et par statut métastatique (basé sur la présence ou l'absence de métastases hépatiques). Les patients ont reçu 200 mg de TEVIMBRA ou du placebo plus 80 mg/m^2 de cisplatine au jour 1 plus 1 g/m^2 de gemcitabine au jour 1 et au jour 8 de chaque cycle de 21 jours pendant 4 à 6 cycles. TEVIMBRA ou le placebo ont été administrés jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Étaient inclus dans l'étude les patients atteints d'un CNP métastatique ou récidivant pathologiquement confirmé qui n'avait jamais reçu de traitement systémique et qui avait un indice de performance ECOG de 0 ou 1. Étaient exclus de l'étude RATIONALE-309 les patients qui avaient reçu un traitement anticancéreux systémique approuvé comprenant une hormonothérapie dans les 28 jours précédant l'instauration du traitement de l'étude, des traitements ciblant PD-1 ou PD-L1 ou qui avaient une maladie leptoméningée active ou des métastases cérébrales non traitées ou non contrôlées.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP) déterminée par le comité d'examen indépendant (CEI) selon RECIST v1.1 dans l'ensemble d'analyse en intention de traiter (ITT). Les critères d'évaluation secondaires étaient de nature descriptive et comprenaient la survie globale (SG), les taux de réponse objective (TRO) et la durée de la réponse (DR). Au moment de l'analyse primaire de la survie sans progression (SSP), la durée médiane de suivi était de 10,2 mois.

Les caractéristiques à l'inclusion pour la population de l'étude étaient un âge médian de 50 ans (min, max : 23, 74); 91,6 % de patients < 65 ans; 78,3 % d'hommes; 63,1 % de patients avec un indice de performance ECOG de 1; 100 % d'Asiatiques (Chine, Thaïlande et Taiwan); et 95 % d'anciens fumeurs ou d'individus sans antécédent de tabagisme.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 11 et dans la figure 1.

Tableau 11 : Résultats sur l'efficacité de l'étude RATIONALE-309

Paramètre d'évaluation	Tislélizumab + gemcitabine + cisplatine (N = 131)	Placebo + gemcitabine + cisplatine (N = 132)
SSP		
Événements, n (%)	65 (49,6)	87 (65,9)
SSP médiane (mois) (IC à 95 %) [a]	9,2 (7,6 ; 10,1)	7,4 (5,6 ; 7,5)
Rapport de risques (IC à 95 %) [b, c]	0,52 (0,38 ; 0,73)	
Valeur p [c, d]	< 0,0001	

Abréviations : SSP = Survie sans progression

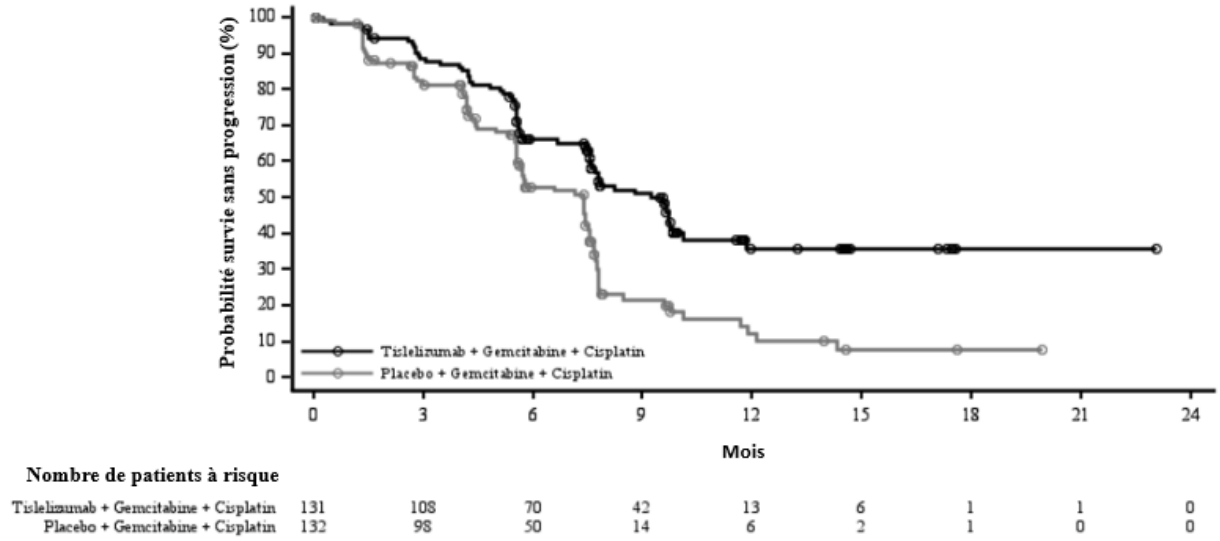
[a] Les valeurs médianes ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier avec des IC à 95 % estimés par la méthode de Brookmeyer et Crowley

[b] Estimé sur la base du modèle de Cox stratifié

[c] Stratifiée par sexe et par statut quant à la présence ou l'absence de métastases hépatiques

[d] Valeur p unilatérale à partir du test logarithmique par rangs

Figure 1 : **Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression dans l'étude RATIONALE-309**



De plus, le TRO était de 69,5 % (IC à 95 % : 60,8 %-77,2 %) dans le groupe du TEVIMBRA association avec la gemcitabine et le cisplatine et de 55,3 % (IC à 95 % : 46,4 %-64,0 %) dans le groupe du placebo en association avec la gemcitabine et le cisplatine.

Parmi les répondeurs, la DR médiane était de 8,5 mois (IC à 95 % : 6,5 - non estimable) dans le groupe du TEVIMBRA en association avec la gemcitabine et le cisplatine et de 6,1 mois (IC à 95 % : 4,7-6,2) dans le groupe du placebo en association avec la gemcitabine et le cisplatine.

Carcinome épidermoïde œsophagien (CEO), non résécable ou métastatique, traité précédemment

Tableau 12 : Résumé des données démographiques des patients de l'étude BGB-A317-302 (RATIONALE-302)

Nº de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
BGB-A317-302	Répartition aléatoire, contrôlée, ouverte	TEVIMBRA 200 mg i.v. Q3W Ou CCI : Paclitaxel : 135 à 175 mg/m^2 i.v. Q3W Ou Docétaxel : 75 mg/m^2 i.v. Q3W Ou Irinotécan : 125 mg/m^2 i.v. les jours 1 et 8 Q3W	256	61,8 (40 - 86)	217 H 39 F
			256	61,8 (35 - 81)	215 H 41 F

RATIONALE-302 (NCT03430843) était une étude multicentrique, randomisée (1 :1), en ouvert comparant l'efficacité et l'innocuité de TEVIMBRA en monothérapie à la chimiothérapie choisie par l'investigateur (paclitaxel, docétaxel ou irinotécan) chez des patients adultes atteints d'un CEO avancé ou métastatique, non résécable, ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie systémique antérieure.

Les patients ont été inclus indépendamment de leur niveau d'expression de PD-L1 dans la tumeur. L'expression de PD-L1 a été évaluée de manière prospective dans un laboratoire central à l'aide du test VENTANA PD-L1 (SP263), qui a détecté la coloration de PD-L1 sur les cellules tumorales et les cellules immunitaires associées à la tumeur (positivité de la zone tumorale ou TAP). L'étude a exclu les patients ayant reçu un inhibiteur de point de contrôle immunitaire antérieur, présentant des métastases cérébrales ou leptoméningées symptomatiques ou nécessitant un traitement, une maladie auto-immune active, un état médical nécessitant des corticostéroïdes ou des immunosuppresseurs systémiques, ou une invasion tumorale apparente d'organes adjacents à la tumeur œsophagienne.

Au total, 512 patients ont été répartis de manière aléatoire (1:1) soit dans le groupe traité par 200 mg de TEVIMBRA toutes les 3 semaines, soit dans le groupe traité par la chimiothérapie choisie par l'investigateur (CCI, tous administrés par voie intraveineuse : paclitaxel à 135-175 mg/m^2 toutes les

3 semaines ou 80-100 mg/m^2 une fois par semaine, 75 mg/m^2 de docétaxel toutes les 3 semaines ou 125 mg/m^2 d'irinotécan aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 3 semaines. Les patients ont été traités jusqu'à la progression de la maladie évaluée par le chercheur ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction de la région géographique (Asie [hors Japon] vs Japon vs États-Unis/UE), l'indice de performance ECOG (0 vs 1) et l'option de la CCI (paclitaxel vs docétaxel vs irinotécan). Les évaluations tumorales ont été effectuées toutes les 6 semaines pendant les 6 premiers mois, puis toutes les 9 semaines jusqu'à la progression de la maladie.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la survie globale (SG) dans la population en intention de traiter (IDT). Les autres critères d'évaluation de l'efficacité étaient la survie sans progression (SSP), le taux de réponses global (TRG) et la durée de réponse (DR) évalués par le chercheur selon RECIST v1.1.

Les caractéristiques à l'inclusion pour la population de l'étude étaient un âge médian de 62 ans (intervalle : 35 à 86 ans), 38 % de patients âgés de ≥ 65 ans, 84 % d'hommes, 19 % de Blancs, 80 % d'Asiatiques et 95 % de patients atteints d'une maladie métastatique. L'indice de performance ECOG initial était de 0 (25 %) ou de 1 (75 %).

Au total, 512 patients ont été inclus et répartis de manière aléatoire soit dans le groupe traité par TEVIMBRA (n=256) ou la CCI (n=256) (irinotécan [46 %], paclitaxel [33 %] ou docétaxel [21 %]). Sur les 512 patients, 142 (28 %) avaient un score de PD-L1 ≥10 %, 222 (43 %) avaient un score de PD-L1 <10 % et 148 (29 %) avaient un score de PD-L1 inconnu à l'inclusion.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 13 et dans la figure 2.

Tableau 13 : Résultats sur l'efficacité de l'étude RATIONALE-302

Paramètre d'évaluation	**TEVIMBRA (N = 256)**	**CCI (N = 256)**
Survie globale		
Décès, n (%)	197 (77)	213 (83,2)
Médiane (mois)[a] (IC à 95 %)	8,6 (7,5 ; 10,4)	6,3 (5,3 ; 7,0)
Rapport de risques[b] (IC à 95 %)	0,70 (0,57 ; 0,85)	
Valeur p[c]	0.0001	

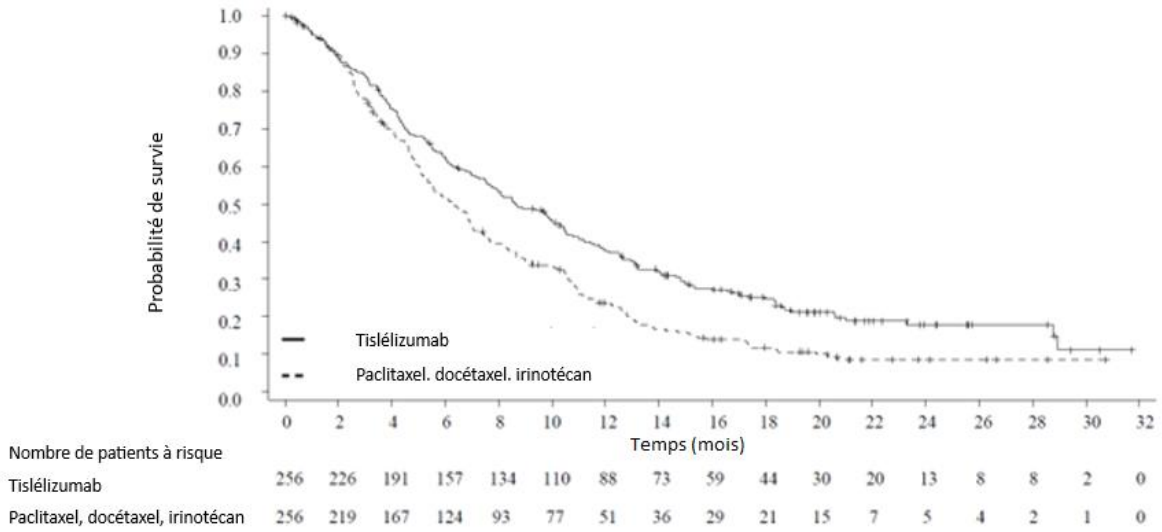
IC = intervalle de confiance

[a] Estimé par la méthode de Kaplan-Meier.

[b] Basé sur le modèle de régression de Cox stratifié en fonction de l'indice ECOG initial et l'option de la CCI.

[c] La valeur de p unilatérale est basée sur le test logarithmique par rangs stratifié en fonction de l'indice ECOG initial et l'option de la CCI.

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale dans l'étude RATIONALE-302



15 Microbiologie

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

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale :

Dans des études de toxicologie non cliniques chez des singes cynomolgus, aucune toxicité liée au traitement n'a été notée à des doses uniques allant jusqu’à 100 mg/kg. Dans des études de toxicologie à doses répétées chez des singes cynomolgus, après une perfusion intraveineuse à 3, 10, 30 ou 60 mg/kg (une fois toutes les deux semaines (Q2W), 7 administrations de dose) pendant 13 semaines, aucune toxicité apparente liée au traitement ou changements histopathologiques n'ont été observés dans les tissus ou organes, y compris le système reproducteur mâle et femelle jusqu'à 30 mg/kg Q2W, correspondant à une exposition humaine de 4 à 7 fois supérieure à celle observée à la dose clinique de 200 mg. Une dose plus élevée (60 mg/kg) était associée à des résultats histopathologiques indésirables liés à l'article dans les reins et à des changements vasculaires dans plusieurs tissus correspondant à des réactions immunogéniques modérées à sévères chez plusieurs animaux, ce qui pourrait être dû au développement d’anticorps anti-médicament.

Génotoxicité :

Aucune étude animale à long terme n’a été menée pour évaluer le potentiel génotoxique du tislélizumab

Cancérogenèse :

aucune étude à long terme n’a été menée chez les animaux pour évaluer le potentiel cancérogène du

tislélizumab.

Toxicité pour la reproduction et le développement :

Aucune étude de la toxicité du tislélizumab sur la reproduction et le développement ni aucune étude de toxicité du tislélizumab sur la fertilité animale n'ont été réalisées. Dans une étude de toxicologie à doses répétées de 13 semaines chez des singes cynomolgus, il n'y a eu aucun effet notable sur les organes reproducteurs mâle et femelle. Cependant, la plupart des animaux de l'étude n'étaient pas sexuellement matures.

Des études réalisées sur des animaux ont démontré que l'inhibition de la voie PD-1/PD-L1 augmente le risque de rejet à médiation immunitaire du fœtus en développement, ce qui conduit à la mort du fœtus. On sait également que l'IgG4 traverse la barrière placentaire. Par conséquent, le tislélizumab a le potentiel de traverser le placenta pendant la grossesse et de nuire au fœtus.

Toxicologie particulière :

Dans des modèles animaux, l'inhibition de la signalisation PD-L1/PD-1 entraîne une augmentation de la gravité de certaines infections et une amplification des réponses inflammatoires. Des souris knockout pour PD-1 infectées par Mycobacterium tuberculosis présentent une survie nettement réduite par rapport à des souris témoins de type sauvage, ce qui est en corrélation avec une augmentation de la prolifération bactérienne et des réponses inflammatoires dans ces animaux. Il a également été montré que le blocage de PD-1 à l'aide d'un anticorps anti-PD-1 de primate exacerbe l'infection à M. tuberculosis chez des singes Macacus rhesus. Il a aussi été montré que des souris knockout pour PD-L1 et PD-1 ont une survie réduite après une infection à virus de la chorioméningite lymphocytaire.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **TEVIMBRA**™

tislélizumab pour injection

Ces renseignements destinés aux patients sont rédigés pour la personne qui prendra **TEVIMBRA**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patients sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de la maladie traitée par ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **TEVIMBRA**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les mises en garde et précautions importantes :

- TEVIMBRA peut causer des effets indésirables à médiation immunitaire graves et mortels dans tous les organes ou tissus, incluant: colite, endocrinopathies, hépatite, myocardite, myosite, néphrite avec dysfonction rénale, rejet d'organe transplantée, pancréatite, pneumonite et effets indésirables cutanées graves (EICG) (voir la section 7, « Mises en garde et précautions »)
- TEVIMBRA peut provoquer des réactions graves ou mettant la vie en danger liées à la perfusion, y compris une hypersensibilité et une anaphylaxie (voir la section 7, « Mises en garde et précautions »)
- 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 avec un anticorps bloquant PD-1/PD-L1 (voir la section 7, « Mises en garde et précautions »).

À quoi sert TEVIMBRA?

- TEVIMBRA, en association à la gemcitabine et au cisplatine, est utilisé pour traiter les patients atteints d'un type de cancer de la tête et du cou appelé cancer du nasopharynx qui s'est propagé à d'autres parties du corps et/ou qui est réapparu après un traitement précédent.
- en monothérapie est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde œsophagien (CEO) localement avancé, non résécable, métastatique ou récidivant après une chimiothérapie antérieure.

Comment TEVIMBRA agit-il?

TEVIMBRA est un médicament contre le cancer qui fonctionne en aidant votre système immunitaire à combattre le cancer. Il peut aider à ralentir ou à arrêter la croissance du cancer et peut diminuer la taille des tumeurs.

Si vous avez des questions sur la façon dont TEVIMBRA agit ou sur les raisons pour lesquelles ce médicament vous a été prescrit, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Quels sont les ingrédients dans TEVIMBRA?

Ingrédients médicinaux : tislélizumab

Ingrédients non médicinaux : acide citrique monohydraté, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate-20, citrate de sodium dihydraté, tréhalose dihydraté et eau pour injection (EI).

TEVIMBRA se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :
TEVIMBRA est fourni dans des fioles en verre qui contiennent 10 mL de tislélizumab à une concentration de 10 mg/mL.

N'utilisez pas TEVIMBRA dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au tislélizumab ou à l'un des autres ingrédients de TEVIMBRA. Si vous n'êtes pas certain(e), parlez avec votre professionnel de la santé avant de prendre TEVIMBRA.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser TEVIMBRA, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé actuels ou antérieurs, notamment :

- une maladie auto-immune (une affection dans laquelle le système de défense du corps attaque les cellules normales) tels que maladie de Crohn, colite ulcéreuse ou lupus
- une inflammation du foie (hépatite) ou d'autres problèmes au niveau du foie
- une inflammation des reins (néphrite) ou d'autres problèmes au niveau des reins
- une pneumonie ou une inflammation des poumons (pneumonite) ou d'autres problèmes au niveau des poumons
- une inflammation du gros intestin (colite) ou d'autres problèmes au niveau de l'intestin
- inflammation du cœur (myocardite) ou de la membrane du cœur (péricardite) ou d'autres problèmes cardiaques.
- toute condition affectant votre système nerveux, telle que la myasthénie grave ou le syndrome de Guillain-Barré.
- des troubles des glandes hormonales (notamment, les glandes surrénales, l'hypophyse et la thyroïde)
- le diabète
- une éruption cutanée grave ou une affection cutanée
- une transplantation d'organe solide ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH)
- des réactions liées à la perfusion
- une infection virale chronique du foie (hépatite).
- infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)
- prendre des médicaments qui affectent le système immunitaire, tels que des stéroïdes
- prendre des médicaments pour traiter une infection
- avoir récemment reçu un vaccin vivant atténué
- une douleur ou raideur musculaire (myosite)

Autres mises en garde à connaître :

Grossesse
Si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous planifiez une grossesse, demandez conseil à votre professionnel de la santé avant de recevoir ce médicament.

Vous ne devez pas recevoir TEVIMBRA si vous êtes enceinte, sauf si votre professionnel de la santé le prescrit spécifiquement pour vous. Les effets de TEVIMBRA chez la femme enceinte ne sont pas connus, mais il est possible que la substance active, le tislélizumab, 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 TEVIMBRA et pendant au moins 4 mois après la dernière dose administrée de TEVIMBRA.

Allaitement
On ignore si TEVIMBRA passe dans le lait maternel. Un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu. Si vous allaitez ou si vous prévoyez d'allaiter, veuillez en aviser votre professionnel de la santé. Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par TEVIMBRA et pendant au moins 4 mois après la dernière dose administrée de TEVIMBRA.

Enfants et adolescents
TEVIMBRA n'est pas destiné à être utilisé chez des patients de moins de 18 ans.

Conduite et utilisation de machines
On sait que TEVIMBRA peut causer des sensations vertigineuses, de fatigue ou de faiblesse, alors assurez-vous de prêter une grande attention à la façon dont vous réagissez à TEVIMBRA avant de conduire ou d'utiliser une machinerie lourde.

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.

Comment utiliser TEVIMBRA

TEVIMBRA doit vous être administré par un professionnel de la santé qui a l'expérience du traitement du cancer.

- TEVIMBRA est administré directement dans votre circulation sanguine par perfusion (le médicament est administré dans une veine).
- La première dose de TEVIMBRA est administrée pendant 1 à 2 heures selon la dose, et les perfusions suivantes peuvent être plus courtes si vous tolérez bien TEVIMBRA.
- Si vous devez recevoir une chimiothérapie le même jour que TEVIMBRA, TEVIMBRA est administré avant la chimiothérapie.
- Votre professionnel de la santé déterminera le nombre de doses de TEVIMBRA dont vous avez besoin.

Dose habituelle :

La dose recommandée de TEVIMBRA pour le traitement d'un carcinome nasopharyngé (CPN) est de 200 mg une fois toutes les 3 semaines.

La dose recommandée de TEVIMBRA pour le traitement du carcinome épidermoïde œsophagien (CEO) après une chimiothérapie antérieure est de 200 mg une fois toutes les 3 semaines, ou de 150 mg une fois toutes les 2 semaines, ou de 300 mg une fois toutes les 4 semaines, ou de 400 mg une fois toutes les 6 semaines.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de TEVIMBRA, contactez immédiatement un professionnel de santé, le service des urgences d'un hôpital, un centre antipoison régional ou Santé Canada au numéro sans frais 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Il est très important de vous rendre à tous vos rendez-vous pour recevoir TEVIMBRA. Si vous ne pouvez pas vous rendre à votre rendez-vous pour recevoir TEVIMBRA, contactez votre professionnel de santé pour déplacer votre rendez-vous à une autre date.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TEVIMBRA?

En prenant TEVIMBRA, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets indésirables très fréquents lors de l'utilisation de TEVIMBRA en association avec une chimiothérapie (peuvent affecter plus d'une personne sur 10) :

- éruptions cutanées
- faiblesse musculaire, spasmes musculaires, rythme cardiaque anormal (hypokaliémie)
- glande thyroïdienne sous-active avec fatigue, prise de poids, modifications de la peau et des cheveux (hypothyroïdie).
- augmentation des taux d'enzymes hépatiques dans le sang
- toux
- diarrhée
- démangeaisons
- fatigue
- fièvre

Effets indésirables fréquents lors de l'utilisation de TEVIMBRA en association avec une chimiothérapie (peuvent affecter jusqu'à une personne sur 10) :

- thyroïde trop active pouvant entraîner une hyperactivité, des sueurs, de la soif et une perte de poids (hyperthyroïdie)
- 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, difficulté respiratoire et peau sèche ou rouge symptômes (hyperglycémie)
- aphtes ou ulcères buccaux s'accompagnant d'une inflammation des gencives (stomatite)

- douleur intense dans le haut de l'estomac, nausées, vomissements, fièvre, abdomen sensible – symptômes possibles de problèmes au niveau du pancréas (pancréatite)
- démangeaisons ou desquamation de la peau, plaies cutanées (érythème polymorphe)
- rougeur, douleur et gonflement de l'œil – symptômes possibles de problèmes au niveau de l'uvée, la couche située sous le blanc du globe oculaire (uvéite)
- frissons ou tremblements, démangeaisons ou éruptions cutanées, bouffées de chaleur, essoufflement ou respiration sifflante, étourdissements ou fièvre pouvant survenir pendant la perfusion ou jusqu'à 24 heures après la perfusion (symptômes possibles de réactions liées à la perfusion).

Effets secondaires peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- apparition de taches blanches sur la peau (vitiligo)
  Trouble dans lequel les glandes surrénales ne produisent pas suffisamment certaines hormones (insuffisance surrénale)
- maux de tête fréquents, changements de la vision (vision basse ou double), fatigue et/ou faiblesse, confusion, diminution de la tension artérielle, étourdissements – symptômes possibles de problèmes de l'hypophyse (hypophysite)

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Diarrhée/colite (inflammation des intestins) : qui peut provoquer une augmentation du nombre de selles, des selles aqueuses, molles ou liquides, des selles avec du sang ou du mucus, des douleurs abdominales et/ou des crampes		✓	
Hypothyroïdie (glande thyroïdienne sous-active) : fatigue, prise de poids, changements de la peau et des cheveux, constipation, sensation de froid		✓	
FRÉQUENT			
Arthrite (inflammation des articulations) : qui peut provoquer des douleurs articulaires, de la raideur, un gonflement ou une rougeur,		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
une diminution de l'amplitude des mouvements dans les articulations			
Hépatite (inflammation du foie) : jaunissement de la peau ou des blancs des yeux, douleur au ventre (abdominale), nausées, vomissements, perte d'appétit, confusion, fatigue, urine plus foncée		✓	
Hyperthyroïdie (thyroïde trop active) pouvant entraîner une hyperactivité, un rythme cardiaque rapide, des sueurs, une perte de poids et de la soif		✓	
Réaction liée à la perfusion : 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		✓	
Myocardite (inflammation du muscle cardiaque) : elle peut provoquer des douleurs thoraciques, un rythme cardiaque rapide ou anormal, un essoufflement au repos ou lors d'une activité, une accumulation de liquide avec un gonflement des jambes, des chevilles et des pieds, de la fatigue		✓	
Pneumonite (inflammation des poumons) : elle peut provoquer de la difficulté à		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
respirer, de la toux sèche, une douleur thoracique			
Thyroïdite (inflammation de la thyroïde) : elle peut provoquer de la fatigue, un gonflement à la base du cou, une douleur à l'avant de la gorge		✓	
Diabète (Problème affectant le taux de sucre dans le sang): qui peut provoquer la faim ou la soif, un besoin d'uriner plus souvent ou une perte de poids		✓	
PEU FRÉQUENT			
Insuffisance surrénalienne (Trouble dans lequel les glandes surrénales ne produisent pas suffisamment de certaines hormones) ce qui peut entraîner une possible faiblesse et/ou une tension artérielle basse		✓	
Hypophysite (inflammation de la glande pituitaire) : qui peut provoquer des maux de tête fréquents, des changements de vision (soit une vision réduite, soit une vision double), de la fatigue et/ou de la faiblesse, de la confusion, une diminution de la tension artérielle, des étourdissements		✓	
Myosite (inflammation des muscles) : qui peut provoquer des douleurs musculaires, de la raideur, de la faiblesse, des douleurs thoraciques ou une fatigue sévère		✓	
Néphrite (inflammation des reins) : qui peut provoquer des changements dans la quantité ou la couleur de l'urine (urine		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
de couleur thé foncé), un gonflement des extrémités (œdème).			
RARE			
Myasthénie grave (faiblesse musculaire et fatigue sans atrophie) qui peut provoquer un affaissement des paupières, une faiblesse dans les bras, les mains, les jambes et le cou		✓	
Réactions cutanées intenses, incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ, ou nécrose épidermique toxique) (éruption et rougeur intenses de la peau de la partie supérieure du corps, qui se propagent rapidement aux autres parties du corps), qui peuvent causer des cloques sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, desquamation de la peau, parfois avec des symptômes semblables à la grippe comme de la fièvre, une gorge douloureuse, de la toux et des douleurs articulaires		✓	
Syndrome de Guillain-Barré (inflammation des nerfs) : les symptômes peuvent inclure douleur, faiblesse et paralysie des extrémités		✓	
Péricardite (inflammation de la membrane autour du cœur/péricarde) : elle peut provoquer des douleurs thoraciques, de la fièvre, une toux et des palpitations.		✓	
Inconnue			
Syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
(inflammation des muscles, y compris les muscles cardiaques) : peut entraîner des douleurs thoraciques, un rythme cardiaque rapide ou anormal, un essoufflement au repos ou pendant l'activité, des paupières tombantes, une faiblesse des bras, des mains, des jambes et du cou, ainsi que des douleurs et raideurs musculaires			

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-en à votre professionnel de la santé.

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 (canada.ca/medicament-instrument-declaration) 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 avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Pour en savoir davantage au sujet de TEVIMBRA

- 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 patients. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données) et sur le site Web du fabricant www.beonemedicines.ca/fr/ ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-828-5598.

Le présent feuillet été rédigé par BeOne Medicines I GmbH

Distribué par Innomar Strategies Inc.

Milton, ON, L9T 6W3

Date d’approbation : 2026-04-16