

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

PrZYNYZ®

Rétifanimab pour injection

Anticorps monoclonal IgG4 humanisé dirigé contre PD-1 produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant

Concentré pour solution pour perfusion intraveineuse

Flacon de 500 mg/20 ml (25 mg/ml)

Agent antinéoplasique

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

Date d'approbation :
2026-05-28

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

Numéro de contrôle : 298869

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

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

1 Indications	2026-05
4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2026-05
7 Mises en garde et précautions	2026-05

Table des matières

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

Modifications importantes apportées récemment à la monographie	2
Table des matières	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	4
1 Indications	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie	4
2 Contre-indications	4
4 Posologie et administration	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Reconstitution	8
4.4 Administration	9
4.5 Dose oubliée	9
5 Surdose	9
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement	9
7 Mises en garde et précautions	9
Généralités	9
Conduite et utilisation de machines	10
Système immunitaire	10
Surveillance et examens de laboratoire	13
Santé reproductive	13
7.1 Populations particulières	13
7.1.1 Grossesse	13

7.1.2	Allaitement	14
7.1.3	Enfants et adolescents.....	14
7.1.4	Personnes âgées	14
8	Effets indésirables.....	14
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	14
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	15
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	23
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	23
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	25
9	Interactions médicamenteuses.....	25
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	25
10	Pharmacologie clinique	26
10.1	Mode d'action.....	26
10.2	Pharmacodynamie	26
10.3	Pharmacocinétique	26
10.4	Immunogénicité	28
11	Conservation, stabilité et mise au rebut	28
Partie 2 : Renseignements scientifiques.....		29
13	Renseignements pharmaceutiques	29
14	Études cliniques	29
14.1	Études cliniques par indication	29
	Carcinome épidermoïde du canal anal métastatique ou localement récidivant et inopérable...29	
	Carcinome à cellules de Merkel métastatique ou récidivant localement avancé (précédemment non traité)	33
15	Microbiologie	34
16	Toxicologie non clinique.....	34
Renseignements destinés aux patient·e·s		36

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

Carcinome épidermoïde du canal anal

ZYNYZ (rétifanimab pour injection) est indiqué en association avec le carboplatine et le paclitaxel pour le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde du canal anal (CECA) métastatique ou localement récidivant et inopérable.

Carcinome à cellules de Merkel

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

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

1.1 Pédiatrie

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

1.2 Gériatrie

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

2 Contre-indications

Zynyz est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

Administrer Zynyz en perfusion intraveineuse après dilution (voir [4 Posologie et administration, 4.3 Reconstitution](#), et [4.4 Administration](#)).

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

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Carcinome épidermoïde du canal anal

La dose recommandée de Zynyz est de 500 mg toutes les 4 semaines, administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes, en association avec le carboplatine et le paclitaxel pendant 6 cycles, suivie de Zynyz 500 mg en monothérapie toutes les 4 semaines pendant les cycles ultérieurs. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à une progression de la maladie, une toxicité inacceptable ou pendant une période pouvant aller jusqu'à 12 mois.

Administrer Zynyz avant le carboplatine et le paclitaxel lorsqu'ils sont administrés le même jour. De plus amples informations sur la posologie et l'administration du carboplatine et du paclitaxel sont disponibles dans la monographie du produit de ces agents.

Carcinome à cellules de Merkel

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

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

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

Effets indésirables	Intensité ^a	Ajustements de la dose de Zynyz
Pneumopathie	Grade 2	Interrompre le traitement jusqu'à atteindre un grade $\leq 1^b$.
	Grade 3 ou 4	Interrompre définitivement le traitement.
Colite	Grade 2 ou 3	Interrompre le traitement jusqu'à atteindre un grade $\leq 1^b$.
	Grade 4	Interrompre définitivement le traitement.
Hépatite sans atteinte tumorale du foie OU Augmentation de la bilirubine totale	ALAT ou ASAT supérieures à 3 fois mais ne dépassant pas 8 fois la LSN OU Augmentation de la bilirubine totale à plus de 1,5 fois et jusqu'à 3 fois la LSN	Interrompre le traitement jusqu'à atteindre un grade $\leq 1^b$.
	Augmentation de l'ASAT ou de l'ALAT à plus de 8 fois la LSN OU Bilirubine totale supérieure à 3 fois la LSN	Interrompre définitivement le traitement.
Hépatite avec atteinte tumorale du foie	ASAT ou ALAT supérieures à 5 fois et jusqu'à 10 fois la LSN OU	Interrompre le traitement jusqu'à atteindre un grade $\leq 1^b$.

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

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

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

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

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

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

^d Après un événement de tout grade de névrite optique, de myélite transverse ou d'encéphalomyélite démyélinisante aiguë, interrompre définitivement le traitement.

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

Enfants :

L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [1 Indications, 1.1 Pédiatrie](#)).

Insuffisance rénale :

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

Insuffisance hépatique :

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

4.3 Reconstitution

Préparation :

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

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

Ne pas agiter le flacon.

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

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

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

Conservation de la solution diluée de Zynyz :

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

- à température ambiante jusqu'à 25 °C pendant 8 heures au maximum entre le moment de la préparation et la fin de la perfusion.
- OU
- au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C, pendant 24 heures au maximum entre le moment de la préparation et la fin de la perfusion. Si la solution est réfrigérée, la laisser revenir à température ambiante avant de l'administrer. La solution diluée doit être administrée dans les 4 heures (temps de perfusion compris) après sa sortie du réfrigérateur.

Ne pas congeler ni agiter la solution diluée.

4.4 Administration

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

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

4.5 Dose oubliée

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

5 Surdose

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

Pour 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 pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

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

Tableau 2 : Formes posologiques, teneurs, composition et emballage

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

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

7 Mises en garde et précautions

Généralités

Le traitement par Zynyz doit être initié sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.

Conduite et utilisation de machines

Faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse (voir [8 Effets indésirables](#)).

Système immunitaire

Effets indésirables à médiation immunitaire

Des effets indésirables à médiation immunitaire, pouvant être graves ou fatals, peuvent survenir chez les patients traités par des anticorps bloquant la voie du récepteur de mort programmée 1 /ligand de mort programmée 1 (PD-1/PD-L1), dont Zynyz. Les effets indésirables à médiation immunitaire peuvent survenir dans n'importe quel organe ou tissu et peuvent affecter plusieurs systèmes simultanément. Bien que les effets indésirables à médiation immunitaire surviennent généralement pendant le traitement par des anticorps bloquant la voie PD-1/PD-L1, les symptômes peuvent également se manifester après l'arrêt du traitement par des anticorps bloquant la voie PD-1/PD-L1. Les effets indésirables importants à médiation immunitaire énumérés dans cette section ne comprennent pas toutes les réactions possibles à médiation immunitaire.

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

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

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

Pneumopathie à médiation immunitaire

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

Colite à médiation immunitaire

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

Néphrite à médiation immunitaire

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

Hépatite à médiation immunitaire

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

Réactions cutanées à médiation immunitaire

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

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

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

Des cas de syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave (se présentant sous la forme d'un chevauchement de deux ou des trois affections), certains d'issue fatale, ont été rapportés avec des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire, dont Zynyz (voir [8 Effets indésirables](#), [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Il est important de reconnaître les symptômes chevauchants; les patients qui présentent des signes ou des symptômes d'une affection doivent également être surveillés et évalués pour les deux autres affections. L'identification précoce et une prise en charge agressive sont essentielles pour gérer la morbidité associée et le risque de mortalité (voir [4 Posologie et administration](#)).

Endocrinopathies à médiation immunitaire

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

Hypothyroïdie et hyperthyroïdie

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

Hypophysite

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

Insuffisance surrénale

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

Diabète de type 1

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

Autres effets indésirables à médiation immunitaire

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

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

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

Rejet de greffe d'organe solide

Des cas de rejet de greffe d'organe solide ont été rapportés après la mise sur le marché chez des patients traités par des inhibiteurs de PD-1. Le traitement par Zynyz peut augmenter le risque de rejet chez les receveurs de greffes d'organes solides. Il convient de prendre en considération le rapport entre les bénéfices du traitement par Zynyz et le risque de rejet d'organe chez ces patients.

Complications de la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques

Des complications fatales et d'autres complications graves peuvent survenir chez les patients qui reçoivent une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) avant ou après avoir été traités par un anticorps bloquant PD-1/PD-L1. Les complications liées à la greffe comprennent la maladie du greffon contre l'hôte (MGCH) suraiguë, la MGCH aiguë, la MGCH chronique, la maladie veino-occlusive hépatique après un conditionnement d'intensité réduite et le syndrome fébrile

nécessitant des stéroïdes (sans cause infectieuse identifiée). Ces complications peuvent survenir malgré un traitement intermédiaire entre le blocage du PD-1/PD-L1 et la GCSH allogénique. Les patients doivent être suivis de près pour déceler les signes de complications liées à la greffe et une intervention rapide peut s'avérer nécessaire. Il convient d'évaluer les avantages et les risques d'un traitement par un anticorps bloquant les récepteurs PD-1/PD-L1 avant ou après une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques.

Réactions liées à la perfusion

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

Surveillance et examens de laboratoire

Les tests de la fonction hépatique (taux de transaminase hépatique et de bilirubine), les tests de la fonction thyroïdienne et les électrolytes sériques doivent être contrôlés au début du traitement, périodiquement pendant le traitement et selon les indications de l'évaluation clinique (voir [4 Posologie et administration](#) et [7 Mises en garde et précautions](#)).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

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

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

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

7.1.2 Allaitement

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

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

7.1.3 Enfants et adolescents

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

7.1.4 Personnes âgées

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

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables cliniquement significatifs suivants ont été observés chez des patients traités par Zynyz et sont détaillés dans la section Mises en garde et précautions:

- Effets indésirables à médiation immunitaire sévères ou fatals (voir [7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Description de certains effets indésirables](#))
- Réactions liées à la perfusion (voir [7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Description de certains effets indésirables](#))

Dans les essais cliniques de Zynyz, les effets indésirables les plus fréquents, apparus durant le traitement, étaient les suivants:

Zynyz en agent unique

Parmi les 101 patients traités par Zynyz en monothérapie dans l'étude POD1UM-201, les effets indésirables les plus fréquents apparus au cours du traitement (≥ 10%) étaient la fatigue, le prurit, la diarrhée, l'éruption cutanée, l'arthralgie, les douleurs musculosquelettiques, la COVID-19, la constipation, la toux et la pyrexie.

Zynyz en association avec le carboplatine et le paclitaxel

Parmi les 154 patients traités par Zynyz en association avec le carboplatine et le paclitaxel dans l'étude POD1UM-303, les effets indésirables apparus au cours du traitement les plus fréquents (≥ 20%) étaient la fatigue, l'anémie, la nausée, la neuropathie périphérique, l'alopecie, la diarrhée, la leucopénie, les douleurs musculosquelettiques, la constipation, l'éruption cutanée, l'hémorragie, les vomissements, la diminution de l'appétit, le prurit et les douleurs abdominales.

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. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Carcinome épidermoïde du canal anal métastatique ou localement récidivant et inopérable

Dans l'étude POD1UM-303, l'innocuité de Zynyz en association avec le carboplatine et le paclitaxel a été évaluée chez 154 patients atteints d'un CECA métastatique ou localement récidivant et inopérable (voir [14 Études cliniques](#)). Les patients ont reçu 500 mg de Zynyz (N = 154) ou un placebo (N = 152) par voie intraveineuse toutes les 4 semaines en association avec du carboplatine et du paclitaxel pendant 6 cycles, suivi de 500 mg de Zynyz ou un placebo toutes les 4 semaines jusqu'à progression de la maladie, une toxicité inacceptable ou jusqu'à 12 mois. Parmi les patients qui ont reçu Zynyz, la durée médiane d'exposition a été de 7,4 mois (intervalle : 1 jour à 14,6 mois). Le nombre médian de perfusions était de 9 (intervalle : 1-13 doses).

Des effets indésirables graves survenus sous traitement ont été observés chez 47,4 % des patients recevant Zynyz en association avec le carboplatine et le paclitaxel et chez 38,8 % des patients du bras placebo en association avec le carboplatine et le paclitaxel. Les effets indésirables graves les plus fréquents (≥ 2 %) dans le bras Zynyz en association avec le carboplatine et le paclitaxel étaient le sepsis (3,2 %), l'embolie pulmonaire (3,2 %), la diarrhée (2,6 %) et les vomissements (2,6 % des patients recevant Zynyz en association avec le carboplatine et le paclitaxel et chez 0,7 % des patients du bras placebo en association avec le carboplatine et le paclitaxel. Les effets indésirables survenus sous traitement et ayant eu une issue fatale dans le bras Zynyz en association avec le carboplatine et le paclitaxel étaient la pancytopénie, la pneumonie et le sepsis (1 patient de chaque).

Une interruption définitive de Zynyz ou du placebo en raison d'effets indésirables apparus au cours du traitement a été observée chez 11 % des patients recevant Zynyz en association avec le carboplatine et le paclitaxel et chez 2,6 % des patients du bras placebo en association avec le carboplatine et le paclitaxel. Dans le bras Zynyz en association avec le carboplatine et le paclitaxel, ces effets comprenaient l'entérocolite à médiation immunitaire (2 patients), l'anémie hémolytique auto-immune à autoanticorps chauds, l'insuffisance surrénalienne, l'hypothyroïdie, le malaise, l'hépatite, la cholangite à médiation immunitaire, la bilirubine sanguine augmentée, l'ASAT augmentée, la phosphatase alcaline augmentée, l'arthrite, l'encéphalopathie, la neuropathie sensitivomotrice périphérique, le prurit et le rash (1 patient de chaque).

Des interruptions du traitement par Zynyz ou placebo en raison d'effets indésirables apparus sous traitement, y compris des interruptions temporaires en raison de réactions liées à la perfusion, ont été observées chez 52,6 % des patients recevant Zynyz en association avec le carboplatine et le paclitaxel et chez 49,3 % des patients du bras placebo en association avec le carboplatine et le paclitaxel. Dans le bras Zynyz en association avec le carboplatine et le paclitaxel, ces effets (≥ 2 %) comprenaient la neutropénie, l'anémie, la thrombocytopénie, la leucopénie, la fatigue, la COVID-19 et l'infection des voies urinaires.

Le [Tableau 3](#) résume les effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients atteints d'un CECA métastatique ou localement récidivant et inopérable recevant Zynyz en association avec le carboplatine et le paclitaxel, comparé au placebo en association avec le carboplatine et le paclitaxel dans le cadre de l'étude POD1UM-303. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organe et sévérité.

Tableau 3 : Effets indésirables (≥ 5 %) survenus chez les patients atteints d'un CECA métastatique ou localement récidivant et inopérable recevant Zynyz en association avec le carboplatine et le paclitaxel dans le cadre de l'étude POD1UM-303

	Zynyz en association avec le carboplatine et le paclitaxel (N = 154)		Placebo en association avec le carboplatine et le paclitaxel (N = 152)	
	Tous les grades n (%)	Grades 3-4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grades 3-4 n (%)
Effets indésirables				
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique				
Anémie ^a	104 (67,5)	31 (20,1)	107 (70,4)	31 (20,4)
Leucopénie ^b	76 (49,4)	55 (35,7)	71 (46,7)	50 (32,9)
Thrombocytopénie	22 (14,3)	4 (2,6)	31 (20,4)	5 (3,3)
Lymphopénie	17 (11,0)	6 (3,9)	9 (5,9)	3 (2)
Leucocytose ^c	8 (5,2)	2 (1,3)	2 (1,3)	1 (0,7)
Troubles cardiaques				
Tachycardie	9 (5,8)	2 (1,3)	2 (1,3)	0
Troubles endocriniens				
Dysfonctionnement thyroïdien ^d	29 (18,8)	2 (1,3)	6 (3,9)	0
Insuffisance surrénalienne	8 (5,2)	2 (1,3)	0	0
Troubles gastro-intestinaux				
Nausée	87 (56,5)	3 (1,9)	87 (57,2)	6 (3,9)
Diarrhée ^e	77 (50)	9 (5,8)	62 (40,8)	10 (6,6)
Constipation	55 (35,7)	1 (0,6)	61 (40,1)	1 (0,7)
Vomissements	38 (24,7)	4 (2,6)	31 (20,4)	6 (3,9)
Douleur abdominale ^f	35 (22,7)	2 (1,3)	39 (25,7)	1 (0,7)
Proctalgie	15 (9,7)	3 (1,9)	19 (12,5)	1 (0,7)
Stomatite ^g	28 (18,2)	0	16 (10,5)	0
Maladie de reflux gastro-œsophagien	9 (5,8)	0	6 (3,9)	0
Dyspepsie	8 (5,2)	0	5 (3,3)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue ^h	119 (77,3)	9 (5,8)	114 (75)	11 (7,2)
Œdème ⁱ	26 (16,9)	0	33 (21,7)	1 (0,7)
Pyrexie ^j	24 (15,6)	1 (0,6)	20 (13,2)	2 (1,3)
Infections et contaminations				
COVID-19	22 (14,3)	2 (1,3)	19 (12,5)	0
Infection des voies urinaires ^k	20 (13,0)	6 (3,9)	25 (16,4)	6 (3,9)
Infection des voies respiratoires supérieures ^l	13 (8,4)	0	10 (6,6)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	37 (24,0)	3 (1,9)	39 (25,7)	3 (2,0)
Hypomagnésémie	13 (8,4)	2 (1,3)	16 (10,5)	2 (1,3)
Hypophosphatémie	12 (7,8)	2 (1,3)	8 (5,3)	1 (0,7)

Hypoalbuminémie	10 (6,5)	1 (0,6)	6 (3,9)	1 (0,7)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Douleurs musculosquelettiques ^m	65 (42,2)	5 (3,2)	57 (37,5)	0
Spasmes musculaires	11 (7,1)	1 (0,6)	11 (7,2)	0
Troubles du système nerveux				
Neuropathie périphérique ⁿ	86 (55,8)	8 (5,2)	79 (52)	4 (2,6)
Céphalée	25 (16,2)	0	17 (11,2)	1 (0,7)
Dysgueusie	20 (13)	0	13 (8,6)	0
Sensation vertigineuse	12 (7,8)	1 (0,6)	10 (6,6)	0
Neurotoxicité	9 (5,8)	0	13 (8,6)	3 (2,0)
Troubles psychiatriques				
Anxiété	9 (5,8)	1 (0,6)	10 (6,6)	0
Insomnie	8 (5,2)	0	10 (6,6)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Dyspnée	23 (14,9)	3 (1,9)	19 (12,5)	4 (2,6)
Toux ^o	18 (11,7)	0	17 (11,2)	0
Embolie pulmonaire	8 (5,2)	5 (3,2)	7 (4,6)	5 (3,3)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Alopécie	79 (51,3)	4 (2,6)	75 (49,3)	4 (2,6)
Rash ^p	49 (31,8)	2 (1,3)	27 (17,8)	1 (0,7)
Prurit	37 (24,0)	1 (0,6)	10 (6,6)	0
Sécheresse cutanée	10 (6,5)	0	6 (3,9)	0
Troubles vasculaires				
Hémorragie ^q	46 (29,9)	5 (3,2)	39 (25,7)	1 (0,7)
Hypertension	11 (7,1)	4 (2,6)	11 (7,2)	3 (2,0)

Classés selon la norme NCI CTCAE v5.0.

^a Comprend l'anémie, l'anémie macrocytique, l'anémie ferriprive et l'anémie hémolytique auto-immune à autoanticorps chauds.

^b Comprend la neutropénie fébrile, la leucopénie et la neutropénie.

^c Comprend l'hyperleucocytose et la leucocytose.

^d Comprend la thyroïdite auto-immune, l'hyperthyroïdie et l'hypothyroïdie.

^e Comprend la colite, la diarrhée, les selles fréquentes et l'entérocite à médiation immunitaire.

^f Comprend la gêne abdominale, la distension abdominale, la douleur abdominale, la douleur abdominale basse, la douleur abdominale haute et la douleur gastro-intestinale.

^g Comprend l'ulcère aphteux, la chéilite, l'ulcération buccale, l'inflammation muqueuse et la stomatite.

^h Comprend l'asthénie, la fatigue et le malaise.

ⁱ Comprend l'œdème du visage, l'œdème généralisé, l'œdème localisé, l'œdème, l'œdème génital, l'œdème périphérique, l'œdème périorbitaire, le gonflement périphérique, l'œdème scrotal et le gonflement.

^j Comprend l'hyperpyrexie, l'hyperthermie, la pyrexie.

^k Comprend la pyélonéphrite bactérienne, la cystite, la pyélonéphrite, l'infection des voies urinaires et l'infection bactérienne des voies urinaires.

^l Comprend la rhinopharyngite, la pharyngite, la rhinite, la sinusite et l'infection des voies respiratoires supérieures.

^m Comprend l'arthralgie, l'arthrite, la dorsalgie, la douleur osseuse, la douleur du flanc, la douleur inguinale, la métatarsalgie, la douleur musculosquelettique du thorax, la gêne musculosquelettique, la raideur musculosquelettique, la myalgie, la cervicologie, la douleur thoracique non cardiaque, les extrémités douloureuses, la douleur de la mâchoire, la sacralgie et la douleur rachidienne.

ⁿ Comprend la dysesthésie, l'hyperesthésie, l'hypoesthésie, la névralgie, la neuropathie périphérique, la

paresthésie, la neuropathie motrice périphérique, la neuropathie sensitivomotrice périphérique et la neuropathie périphérique sensitive.

^o Comprend la toux et la toux productive.

^p Comprend la dermatite acnéiforme, la dermatite, l'eczéma, l'érythème, le rash, le rash érythémateux, le rash maculopapuleux, le rash papuleux, le rash prurigineux, le rash pustuleux, la dermite séborrhéique et l'urticaire.

^q Comprend l'hémorragie anale, l'hémorragie conjonctivale, l'épistaxis, l'hémorragie gastro-intestinale, l'hémorragie génitale, l'émission de selles sanglantes, l'hématurie, l'hématospermie, l'hémoptysie, le saignement menstruel abondant, l'hémorragie, l'hémorragie hémorroïdale, l'hémorragie intermenstruelle, l'hémorragie gastrointestinale basse, l'hémorragie du nœud lymphatique, le méléna, l'hémorragie rectale, l'hémorragie au site de stomie, l'hémorragie tumorale, l'hémorragie d'ulcère, l'hémorragie de la vessie urinaire, l'hémorragie utérine, l'hémorragie vaginale et l'hémorragie de plaie.

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

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

Des événements indésirables graves liés au traitement sont survenus chez 25,7 % des patients recevant Zynyz, notamment une asthénie (3 %), une pneumopathie et une fibrillation auriculaire (2 % chacune).

Des événements indésirables survenant sous traitement et ayant eu une issue fatale ont été observés chez 4 % des patients : progression concomitante de la leucémie lymphoïde chronique, asthénie, insuffisance respiratoire aiguë et COVID-19 (1 % chacun).

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

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

Le [Tableau 4](#) résume les effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients atteints de CCM métastatique ou récidivant à un stade localement avancé qui ont reçu Zynyz dans le cadre de l'essai POD1UM-201. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organe et sévérité.

Tableau 4 : Effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients atteints de CCM métastatique ou localement avancé récidivant ayant reçu Zynyz dans le cadre de l'essai POD1UM-201

Effets indésirables	Zynyz (N = 101)	
	Tous les grades n (%)	Grade 3-4 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique		
Anémie ^a	7 (6,9)	2 (2)
Troubles endocriniens		
Hypothyroïdie	8 (7,9)	0
Hyperthyroïdie	6 (5,9)	0
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	19 (18,8)	0
Constipation	12 (11,9)	0
Nausées	10 (9,9)	0
Douleur abdominale ^b	6 (5,9)	0
Sécheresse buccale	6 (5,9)	0
Vomissements	5 (5)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue ^c	31 (30,7)	1 (1)
Pyrexie	11 (10,9)	0
Œdème ^d	7 (6,9)	0
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		
Réactions liées à la perfusion ^e	4 (4)	2 (2)
Infections et contaminations		
COVID-19	14 (13,9)	2 (2)
Infection des voies urinaires	7 (6,9)	1 (1)
Augmentation des transaminases ^f	9 (8,9)	3 (3)
Augmentation de la créatinine sanguine	7 (6,9)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Baisse de l'appétit	6 (5,9)	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	17 (16,8)	1 (1)
Douleurs musculosquelettiques ^g	17 (16,8)	2 (2)
Myalgie	5 (5)	0

Effets indésirables	Zynyz (N = 101)	
	Tous les grades n (%)	Grade 3-4 n (%)
Affections du système nerveux		
Céphalées	5 (5)	0
Troubles psychiatriques		
Insomnie	6 (5,9)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux ^h	11 (10,9)	0
Dyspnée ⁱ	6 (5,9)	0
Pneumopathie ^j	5 (5)	2 (2)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Prurit	22 (21,8)	0
Éruption cutanée ^k	18 (17,8)	2 (2)
Érythème	6 (5,9)	0
Sécheresse de la peau	5 (5)	0
Troubles vasculaires		
Hypertension	7 (6,9)	1 (1)

Classés selon la norme NCI CTCAE v5.0.

^a Comprend l'anémie et l'anémie ferriprive.

^b Comprend les douleurs abdominales et les douleurs abdominales hautes.

^c Comprend la fatigue et l'asthénie.

^d Comprend l'œdème et l'œdème périphérique.

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

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

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

^h Comprend la toux et la toux grasse.

ⁱ Comprend la dyspnée et la dyspnée d'effort.

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

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

Description de certains effets indésirables

Les effets indésirables sélectionnés décrits ci-dessous sont basés sur la sécurité du rétifanlimab en monothérapie dans une population de sécurité regroupée de 452 patients atteints de tumeurs malignes solides avancées, y compris 107 patients atteints de CCM métastatique ou récidivant localement avancé. Les détails de certains effets indésirables observés avec le rétifanlimab en association avec le carboplatine et le paclitaxel chez les 154 patients atteints de CECA métastatique ou localement récidivant et inopérable sont présentés lorsque des différences cliniquement pertinentes avec le rétifanlimab en monothérapie ont été identifiées. Les lignes directrices de prise en charge de ces effets indésirables sont décrites dans le [Tableau 1](#).

Réactions indésirables à médiation immunitaire (voir [4 Posologie et administration](#), [Tableau 1](#), et [7 Mises en garde et précautions](#))

Pneumopathie à médiation immunitaire

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

Colite à médiation immunitaire

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

Une colite est survenue chez 10,4 % des patients atteints de CECA traités par rétifanlimab en association avec le carboplatine et le paclitaxel, de grade 2 pour 3,2 % des patients, de grade 3 pour 2,6 % des patients et de grade 4 pour 0,6 % des patients.

Néphrite à médiation immunitaire

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

Hépatite à médiation immunitaire

Une hépatite à médiation immunitaire est survenue chez 3,5 % des patients recevant Zynyz, de grade 2 chez 0,9 % des patients, de grade 3 chez 2,4 % des patients et de grade 4 chez 0,2 % des patients. Le délai médian d'apparition de l'hépatite était de 70,5 jours (intervalle : 8-580 jours). L'hépatite a conduit à une interruption du traitement par Zynyz chez 1,5 % des patients. Parmi les patients atteints d'hépatite, 81,3 % ont reçu des corticostéroïdes systémiques et 6,3 % ont reçu un autre immunosuppresseur (mycophénolate mofétil). L'hépatite s'est résorbée chez 56,3 % des patients, avec un délai médian de 22 jours (intervalle : 6-104 jours).

Réactions cutanées à médiation immunitaire

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

corticostéroïdes systémiques. Les réactions cutanées se sont résorbées chez 72,1 % des patients, avec un délai médian de 37 jours (intervalle : 3-470 jours).

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Hypothyroïdie

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

Hyperthyroïdie

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

Hypophysite

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

Insuffisance surrénale

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

Une insuffisance surrénale est survenue chez 5,8 % des patients atteints de CECA traités par rétifanimab en association avec le carboplatine et le paclitaxel, de grade 2 pour 1,9 % des patients et de grade 3 pour 1,9 % des patients.

Diabète de type 1

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

Réactions liées à la perfusion

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

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables cliniquement importants suivants ont été signalés chez < 5 % des patients atteints de CECA métastatique ou localement récidivant et inopérable traités par Zynyz en association avec le carboplatine et le paclitaxel dans le cadre de l'essai POD1UM-303. Les effets indésirables présentés par ailleurs dans cette section ne sont pas inclus.

Troubles endocriniens : hypophysite, insuffisance corticosurrénalienne secondaire

Troubles oculaires : vision trouble

Troubles hépatobiliaires : hépatite, cholangite à médiation immunitaire

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité

Infections et contaminations : pneumonie, sepsis

Investigations : gamma-glutamyltransférase augmentée

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : réaction liée à la perfusion

Troubles du métabolisme et nutritionnels : hyperglycémie

Troubles du système nerveux : syndrome myasthénique

Troubles rénaux et urinaires : dysurie, insuffisance rénale

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pneumopathie inflammatoire

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez < 5 % des patients atteints de CCM métastatique n'ayant jamais reçu de traitement ou récidivant localement avancé qui ont reçu Zynyz dans le cadre de l'essai POD1UM-201. Les effets indésirables présentés par ailleurs dans cette section ne sont pas inclus.

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

Troubles gastro-intestinaux : colite, pancréatite, stomatite.

Troubles hépatobiliaires : hépatite

Infections et contaminations : pneumonie.

Investigations : augmentation de la thyroéostimuline dans le sang.

Troubles métaboliques et nutritionnels : acidocétose diabétique, hyperglycémie.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : fasciite éosinophile, polyarthrite

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

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

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

Conclusions des essais cliniques

Le [Tableau 5](#) résume les anomalies biologiques observées chez les patients atteints de CECA métastatique ou localement récidivant et inopérable qui ont reçu Zynyz en association avec le carboplatine et le paclitaxel dans le cadre de l'essai POD1UM-303.

Tableau 5 : Anomalies biologiques qui se sont aggravées par rapport aux valeurs initiales jusqu'au grade 3 ou 4 chez ≥ 1 % des patients atteints de CECA métastatique ou localement récidivant et inopérable ayant reçu Zynyz en association avec du carboplatine et du paclitaxel dans le cadre de l'essai POD1UM-303

Anomalie biologique	Zynyz en association avec le carboplatine et le paclitaxel ^a		Placebo en association avec le carboplatine et le paclitaxel ^a	
	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)
Hématologie				
Hémoglobine diminuée	91	20	92	24
Leucocytes diminués	88	44	90	40
Neutrophiles diminués	79	52	78	39
Lymphocytes diminués	77	40	69	38
Plaquettes diminuées	55	6	52	4
Chimie				
Albumine diminuée	37	2	29	1,3
Alanine aminotransférase augmentée	35	3,9	23	0,7
Sodium diminué	30	4,5	26	1,3
Aspartate aminotransférase augmentée	26	3,9	16	0
Phosphatase alcaline augmentée	26	2	25	0
Potassium diminué	24	5	16	2,6
Calcium augmenté	23	2	20	1,3
Lipase augmentée	18	4,9	15	0,7
Bilirubine augmentée	10	1,3	4,6	1,3

Classés selon la norme NCI CTCAE v5.0.

^a Le dénominateur utilisé pour calculer le taux variait de 142 à 153 en fonction du nombre de patients disposant d'une valeur de référence et d'au moins une valeur post-traitement.

Le [Tableau 6](#) résume les anomalies biologiques observées chez les patients atteints de CCM métastatique ou récidivant à un stade localement avancé qui ont reçu Zynyz dans le cadre de l'essai POD1UM-201.

Tableau 6 : Anomalies biologiques qui se sont aggravées par rapport aux valeurs initiales jusqu'au grade 3 ou 4 chez ≥ 1 % des patients atteints de CCM métastatique ou récidivant localement avancé ayant reçu Zynyz dans le cadre de l'essai POD1UM-201

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

Classés selon la norme NCI CTCAE v5.0.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Troubles du système immunitaire : syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave à médiation immunitaire

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

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

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

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

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

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

10.2 Pharmacodynamie

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

10.3 Pharmacocinétique

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

Tableau 7 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de Zynyz chez des patients atteints de diverses tumeurs solides (analyse pharmacocinétique non compartimentale)

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

1x/4 s. = une fois toutes les 4 semaines; C_{max} = concentration sérique maximale; T_{max} = temps écoulé jusqu'à la concentration sérique maximale; $t_{1/2}$ = demi-vie d'élimination en phase terminale de la première dose; ASC_{inf} = aire sous la courbe

concentration-temps du temps 0 à l'infini; CL = clairance; V_d = volume de distribution; $C_{min, ss}$ = concentration minimale à l'état d'équilibre; $C_{max, ss}$ = concentration maximale à l'état d'équilibre.

^a Valeurs présentées sous forme de moyenne $\pm$ SD (moyenne géométrique, coefficient de variation %)

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

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

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

Absorption

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

Distribution

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

Métabolisme

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

Élimination

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

Populations et états pathologiques particuliers

L'analyse des covariables du modèle pharmacocinétique de population suggère que les facteurs suivants à la référence n'ont pas d'effet significatif sur les paramètres PK estimant la pharmacocinétique d'exposition du rétifanlimab : âge (18 à 94 ans), sexe, poids corporel (33 à 133 kg), origine ethnique (caucasienne, noire, asiatique), taux d'albumine (17 à 54 g/l), score ECOG (0 à 2), charge tumorale (somme des diamètres des lésions cibles : 0 à 360 mm), statut VIH, fonction rénale (débit de filtration glomérulaire estimé ≥ 26 ml/min/1,73 m²), ou insuffisance hépatique légère.

- **Insuffisance hépatique** : L'effet de l'insuffisance hépatique sur le paramètre de clairance dans le modèle pharmacocinétique de population du rétifanlimab a été évalué chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère ($n = 93$; bilirubine totale [BT] $>$ LSN à 1,5 LSN ou ASAT $>$ LSN) par rapport à des patients présentant une fonction hépatique normale ($n = 692$; BT et ASAT $\leq$ LSN). Aucune différence statistique n'a été constatée dans le paramètre de clairance du rétifanlimab. Il existe des données limitées chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ($n = 1$; BT entre 1,5 et 3,0 fois la LSN et toute ASAT). Le rétifanlimab n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (BT entre 3 et 10 $\times$ LSN et toute ASAT).
- **Insuffisance rénale** : L'effet de l'insuffisance rénale sur le paramètre de clairance dans le modèle pharmacocinétique de population du rétifanlimab a été évalué chez des patients présentant une insuffisance rénale légère ($n = 354$) ou modérée ($n = 151$) (DFGe compris entre 89 et 30 ml/min/1,73 m²; $n = 505$) par rapport à des patients présentant une fonction rénale normale (DFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m²; $n = 263$). Aucune différence statistique n'a été constatée dans le paramètre de clairance du rétifanlimab. Les données sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ($n = 4$, DFGe le plus bas 26,0 ml/min/1,73 m²). Le

rétifanlimab n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal.

10.4 Immunogénicité

Comme pour toutes les protéines thérapeutiques, Zynyz présente un risque d'immunogénicité.

La présence d'anticorps anti-médicaments (AAM) a été testée chez 153 patients atteints de CECA et ayant reçu Zynyz dans le cadre de l'essai POD1UM-303. Aucun des patients n'a été testé positif à l'apparition d'AAM sous traitement par rétifanlimab.

La présence d'AAM a été testée chez 106 patients atteints de CCM et ayant reçu Zynyz dans le cadre de l'essai POD1UM-201. L'incidence des AAM apparus sous traitement par le rétifanlimab était de 2,8 % (3/106) à l'aide d'un test immunoenzymatique de transition après une durée médiane d'exposition de 312 jours. Des anticorps neutralisants ont été détectés chez 2 des 3 patients présentant des AAM apparus sous traitement. L'effet de ces anticorps sur la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, l'innocuité et/ou l'efficacité des produits à base de rétifanlimab ne sont pas connues.

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

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

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

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

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation après reconstitution ou dilution du médicament, voir [4 Posologie et administration, 4.3 Reconstitution](#).

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

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Rétifanlimab en injection

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

Masse moléculaire : 148 kDa

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

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

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

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Carcinome épidermoïde du canal anal métastatique ou localement récidivant et inopérable

Conception et caractéristiques démographiques de l'étude

L'efficacité de Zynyz (rétifanlimab pour injection) en association avec le carboplatine et le paclitaxel a été étudiée dans le cadre de l'essai POD1UM-303/InterAACT-2, une étude de phase III randomisée, multicentrique, en double aveugle qui incluait 308 patients atteints d'un carcinome épidermoïde du canal anal (CECA) métastatique ou localement récidivant et inopérable et n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur pour leur maladie à un stade avancé.

Tableau 8 : Résumé et caractéristiques démographiques de l'essai clinique portant sur le CECA métastatique ou localement récidivant et inopérable

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge (tranche)	Sexe
POD1UM-303	Essai randomisé, multicentrique, en double aveugle	• 500 mg de rétifanlimab toutes les 4 semaines le Jour 1, ASC de 5 du carboplatine le Jour 1, et 80 mg/m² de paclitaxel les Jours 1, 8 et 15 pendant 6 cycles, suivi de 500 mg de rétifanlimab toutes les 4 semaines. • Placebo toutes les 4 semaines le Jour 1, ASC de 5 du carboplatine le Jour 1, et 80 mg/m² de paclitaxel les Jours 1, 8 et 15 pendant 6 cycles, suivi de placebo toutes les 4 semaines.	308	61,3 ans (29 à 86 ans)	Hommes : 27,9 % Femmes : 72,1 %

Les patients atteints d'une maladie auto-immune active ou d'une affection médicale active nécessitant une immunosuppression, d'une insuffisance hépatique ou rénale sévère, d'une maladie cardiaque cliniquement significative, d'antécédents de greffe d'organe, de signes de pneumopathie interstitielle ou de pneumopathie non infectieuse ou d'un score de performance (PS) de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 n'étaient pas admissibles. Les patients qui n'avaient pas reçu d'autre traitement systémique qu'un agent radio-sensibilisant ou un traitement néoadjuvant ou adjuvant achevé > 6 mois avant l'entrée dans l'étude étaient admissibles, tout comme les patients séropositifs au VIH s'ils présentaient une charge virale indétectable et une numération des CD4+ ≥ 200 cellules/microlitre et recevaient un traitement antirétroviral. L'étude n'incluait pas de patients ayant précédemment reçu des traitements dirigés contre PD-(L)1.

La randomisation était stratifiée par expression de PD-L1 (< 1 % versus ≥ 1 %), région et ampleur de la maladie (localement récidivante ou métastatique). Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir soit Zynyz, soit le placebo, en association avec le carboplatine et le paclitaxel (Tableau 8). L'expression de PD-L1 n'a pas été utilisée pour le choix du traitement.

Le traitement par Zynyz s'est poursuivi jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, décès ou retrait de consentement, pendant une durée allant jusqu'à 12 mois. Les évaluations de la réponse tumorale étaient réalisées toutes les 8 semaines tout au long de la période de traitement. Les patients qui recevaient le placebo en association avec le carboplatine et le paclitaxel et qui présentaient une progression de la maladie documentée (vérifiée par un comité d'évaluation central indépendant en aveugle [BICR]) avaient la possibilité de recevoir 500 mg de Zynyz en monothérapie dans le cadre d'une période de traitement croisée.

Parmi les 308 patients inclus, l'âge médian était de 62 ans ; 31 (10,1 %) étaient âgés de 75 ans ou plus, 27,9 % des patients étaient des hommes, 87,3 % des patients étaient caucasiens ; le score de performance ECOG était de 0 (54,5 %) ou 1 (45,1 %) ; 3,6 % des patients étaient positifs au VIH ; 82,5 %

des patients présentaient une maladie métastatique et 15,3 % des patients présentaient une maladie localement récidivante à la référence ; une expression de PD-L1 de ≥ 1 % était présente dans 90,6 % des tumeurs. L'expression de PD-L1 dans l'étude POD1UM-303 a été évaluée dans un laboratoire central par immunohistochimie basée sur l'anticorps SP263. L'expression de PD-L1 a été évaluée séparément dans les cellules tumorales (TC%) et les cellules immunitaires (IC%) à l'aide d'un algorithme de cotation prédéfini spécifique à l'étude. Il a été rapporté que 71 % des patients avaient reçu une radiothérapie antérieure et 34,7 % avaient fait l'objet d'une intervention chirurgicale.

La mesure d'évaluation de l'efficacité principale était la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité d'évaluation central indépendant en aveugle conformément aux paramètres d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST) v1.1 et le paramètre d'évaluation secondaire principal était la survie globale (SG). L'analyse de la SG était basée sur une conception séquentielle à 2 groupes d'évaluation prédéfinis. L'analyse intérimaire de la SG a été réalisée au moment de la première analyse de la SSP.

Résultats de l'étude

Les résultats d'efficacité de l'analyse de la SSP et de l'analyse intérimaire de la SG sont résumés dans le [Tableau 9](#), la [Figure 1](#) et la [Figure 2](#). Parmi les patients randomisés au bras placebo et chimiothérapie, 45 % ont permuté et ont ensuite reçu un traitement par Zynyz en monothérapie au moment de l'analyse.

Tableau 9 : Résultats d'efficacité dans POD1UM-303/InterAACT-2 chez des patients atteints de CECA métastatique ou localement récidivant et inopérable

Paramètre d'évaluation	Zynyz en association avec le carboplatine et le paclitaxel (N = 154)	Placebo en association avec le carboplatine et le paclitaxel (N = 154)
Survie sans progression ^a		
Événements, n (%)	92 (59,7)	110 (71,4)
Médiane en mois (IC à 95 %)	9,3 (7,5, 11,3)	7,4 (7,1, 7,7)
Risque relatif ^b (IC à 95 %); valeur de p ^c	0,63 (0,47, 0,84); 0,0006	
Survie globale		
Décès, n (%)	53 (34,4)	73 (47,4)
Médiane en mois (IC à 95 %)	29,2 (24,2, NE)	23 (15,1, 27,9)
Risque relatif ^b (IC à 95 %) ^d	0,70 (0,49, 1,01)	

IC = intervalle de confiance ; NE = non évaluable.

^a Durée médiane du suivi de la SSP : Zynyz en association avec le carboplatine et le paclitaxel = 7,6 mois (intervalle : 0 – 33,9 mois) ; placebo en association avec le carboplatine et le paclitaxel = 7,1 mois (intervalle : 0 – 27,4 mois).

^b Sur la base du modèle de régression de Cox stratifié.

^c SSP, évaluée au niveau de signification de 0,025.

^d Analyse intérimaire de la SG, évaluée à une limite d'efficacité de 0,012. La SG n'a pas atteint la signification statistique lors de l'analyse intérimaire.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier pour la SSP dans POD1UM-303/InterAACT-2

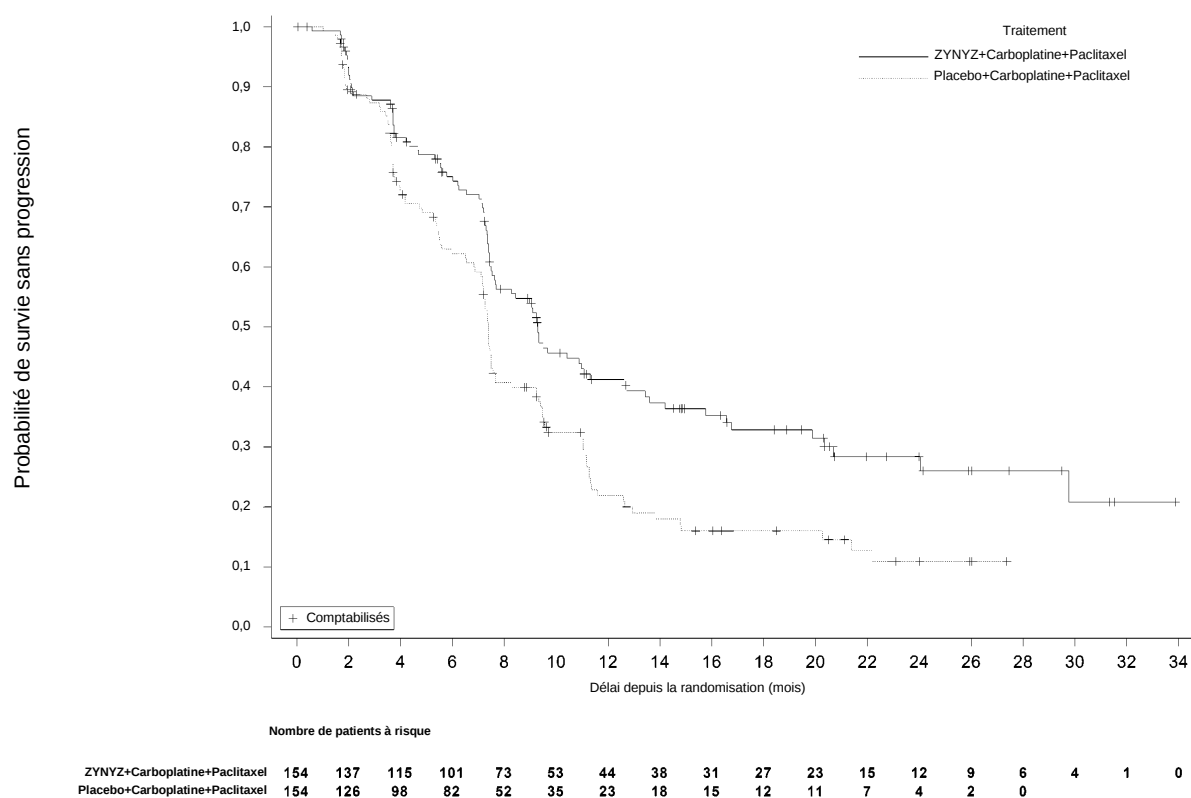
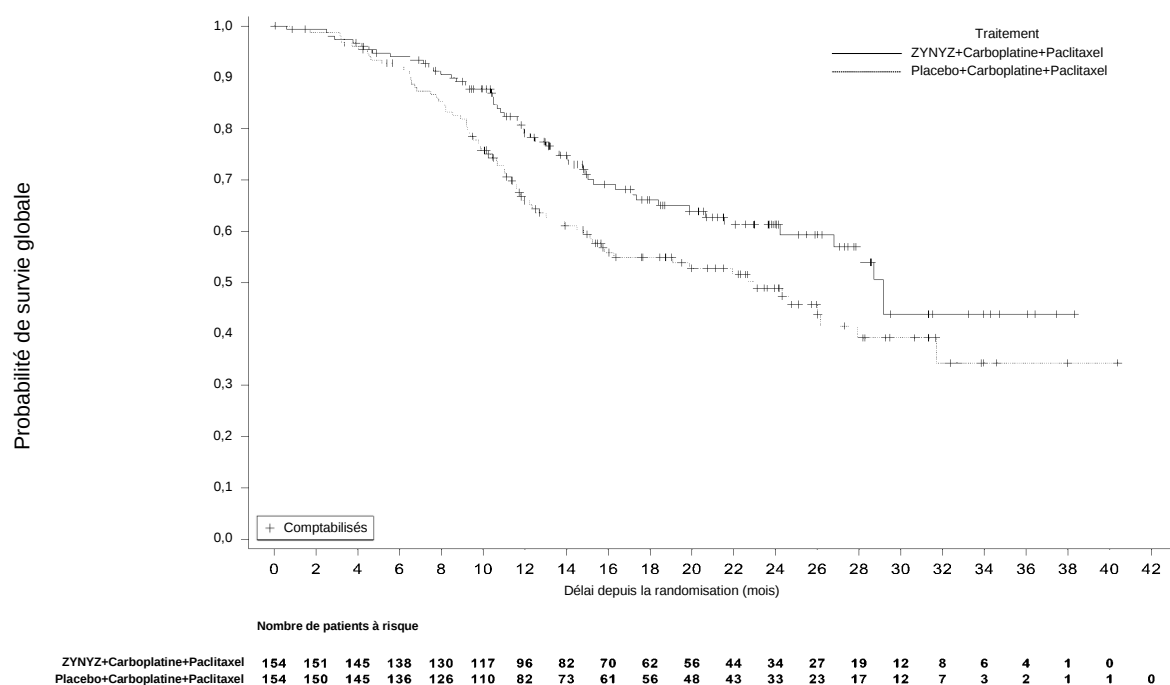


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier pour la SG dans POD1UM-303/InterAACT-2



Les autres paramètres d'évaluation de l'efficacité comprenaient le taux de réponse globale (TRG) et la durée de la réponse (DR), qui étaient de 55,8 % (IC à 95 % : 47,6, 63,8) et de 14 mois (IC à 95 % : 8,6, 22,2), respectivement, dans le groupe Zynyz et de 44,2 % (IC à 95 % : 36,2, 52,4) et de 7,2 mois (IC à 95 % : 5,6, 9,3), respectivement, dans le groupe placebo.

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

Conception et caractéristiques démographiques de l'essai

L'efficacité de ZYNYZ (rétifanimab pour injection) a été étudiée dans le cadre de l'essai POD1UM-201, un essai multirégional, en ouvert, à un seul bras qui a recruté 101 patients atteints d'un CCM métastatique ou récidivant à un stade localement avancé et n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur pour leur maladie à un stade avancé.

Tableau 10 : Résumé des caractéristiques démographiques pour le CCM métastatique ou récidivant à un stade localement avancé

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

Les patients atteints d'une maladie auto-immune active ou d'une affection médicale nécessitant une immunosuppression, d'une insuffisance hépatique ou rénale sévère, de signes de pneumopathie interstitielle, d'une maladie cardiaque cliniquement significative, d'antécédents de greffe d'organe, de métastases connues du système nerveux central ou d'un score de performance ECOG (PS) ≥ 2 n'étaient pas admissibles. Les patients séropositifs, ayant une charge virale indétectable, un taux de CD4+ ≥ 300 cellules/microlitre et recevant un traitement antirétroviral étaient admissibles.

Les patients ont reçu 500 mg de Zynyz toutes les 4 semaines jusqu'à une progression de la maladie ou une toxicité inacceptable, pendant une durée maximale de 2 ans. L'évaluation de la réponse tumorale a été réalisée toutes les 8 semaines pendant la première année de traitement et toutes les 12 semaines par la suite. Le principal critère d'efficacité, à savoir le TRO confirmée, a été évalué par un comité d'évaluation central indépendant conformément aux critères RECIST v1.1. La DR était un résultat secondaire clé.

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

concernait 18,8 % des patients et < 1 % chez 75,2 % d'entre eux; 5,9 % des patients n'avaient pas soumis de tissus ou avaient des tissus non évaluables.

Résultats de l'essai

Les résultats d'efficacité sont résumés dans le [Tableau 11](#). La durée médiane du suivi a été de 17,6 mois (intervalle : 1,1; 38,7 mois).

Tableau 11: Résultats de POD1UM-201 chez des patients atteints de CCM localement avancé métastatique ou récidivant

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

IC = intervalle de confiance

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

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

15 Microbiologie

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

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

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

Cancérogénicité

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

Génotoxicité

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Aucun essai de toxicité sur la reproduction et le développement chez l'animal n'a été réalisé avec le rétifanlimab. Une fonction centrale de la voie PD-1/PD-L1 est de préserver la grossesse en maintenant la tolérance immunitaire maternelle vis-à-vis du fœtus. Dans des modèles de gestation chez la souris, il a été démontré que le blocage de la signalisation PD-L1 perturbe la tolérance maternelle vis-à-vis du fœtus, ce qui se traduit par une augmentation des pertes fœtales. Par conséquent, les risques

potentiels de l'administration du rétifanimab pendant la grossesse comprennent des risques accrus d'avortement ou de mortinatalité. Comme indiqué dans la littérature, il n'y a pas eu de malformations liées au blocage de la signalisation PD-1/PDL1 dans la progéniture de ces souris; cependant, des troubles à médiation immunitaire sont apparus chez les souris dont le gène PD-1/PD-L1 est inactivé. En raison de son mécanisme d'action, l'exposition du fœtus au rétifanimab peut augmenter le risque de développer des troubles à médiation immunitaire ou d'altérer la réponse immunitaire normale.

Toxicologie particulière

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

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

Pr **ZYNYZ®**

Rétifanlimab pour injection

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

À quoi sert Zynyz :

Zynyz est un médicament délivré sur ordonnance pour traiter :

Carcinome épidermoïde du canal anal

- Les adultes atteints d'un carcinome épidermoïde du canal anal. Il est administré lorsque le cancer s'est propagé ou est réapparu et qu'il ne peut être traité par chirurgie. Lorsqu'il est utilisé pour traiter ce type de cancer, Zynyz est administré en association avec les médicaments de chimiothérapie carboplatine et paclitaxel.

Carcinome à cellules de Merkel

- Les adultes atteints d'un carcinome à cellules de Merkel, un type rare de cancer de la peau. Il est administré lorsque le cancer s'est propagé ou est réapparu et qu'il ne peut être traité par chirurgie ou radiothérapie. Lorsqu'il est utilisé pour traiter ce type de cancer, Zynyz est administré seul.

Comment fonctionne Zynyz :

Zynyz aide votre système immunitaire à combattre votre cancer.

Les ingrédients de Zynyz sont :

Ingrédients médicinaux : rétifanlimab

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

Zynyz se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

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

N'utilisez pas Zynyz dans les cas suivants :

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

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

- Une maladie auto-immune (une maladie au cours de laquelle le système immunitaire du corps attaque ses propres cellules)
- Des problèmes pulmonaires ou respiratoires
- Des problèmes de foie

- Des problèmes rénaux
- Du diabète
- Une myasthénie grave active ou antérieure ou un syndrome myasthénique actif ou antérieur (des affections qui impactent la force musculaire)
- Une myocardite active ou antérieure (une inflammation du muscle cardiaque)
- Une myosite active ou antérieure (une inflammation des muscles)
- Une greffe d'organe solide ou une greffe de moelle osseuse (cellules souches) utilisant des cellules souches d'un donneur (greffe de cellules souches hématopoïétiques allogènes)
- Un autre problème de santé, quel qu'il soit

Autres mises en garde :

Grossesse :

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

Allaitement :

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

Enfants et adolescents :

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

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

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

Comment utiliser Zynyz :

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

Dose habituelle :

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

Surdose :

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

Dose oubliée :

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

Effets secondaires possibles de l'utilisation de Zynyz :

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

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

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans un essai clinique mené auprès de patients atteints d'un carcinome épidermoïde du canal anal et traités par Zynyz en association avec la chimiothérapie :

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

- Diarrhée
- Inflammation de la bouche ou plaies buccales (*stomatite*)
- Inflammation des nerfs provoquant des picotements, des engourdissements, des faiblesses ou des douleurs brûlantes dans les bras ou les jambes (*neuropathie périphérique*)
- Douleur musculaire et osseuse (*douleurs musculosquelettiques*)
- Saignement
- Éruption cutanée
- Démangeaisons de la peau (*prurit*)

- Glande thyroïde hypoactive (*hypothyroïdie*)
- Diminution du nombre de globules rouges dans votre sang (*anémie*)
- Diminution du nombre de globules blancs (*leucopénie*)
- Diminution du nombre de plaquettes dans votre sang (*thrombocytopénie*)
- Vomissements
- Fatigue
- Fièvre

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

- Diminution de la sécrétion d'hormones produites par les glandes surrénales (*insuffisance surrénalienne et insuffisance corticosurrénalienne secondaire*)
- Glande thyroïde hyperactive (*hyperthyroïdie*)
- Inflammation de l'hypophyse à la base du cerveau (*hypophysite*)
- Diminution du taux de sodium dans le sang (*hyponatrémie*)
- Inflammation du foie (*hépatite*)
- Augmentation du taux d'enzymes hépatiques dans le sang, notamment l'aspartate aminotransférase, l'alanine aminotransférase et la gamma-glutamyltransférase
- Réactions liées à la perfusion pouvant entraîner des symptômes tels que des frissons, des tremblements ou de la fièvre, des démangeaisons ou un rash, des bouffées vasomotrices ou un gonflement du visage, un essoufflement ou une respiration sifflante, des étourdissements ou des nausées
- Vision trouble

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

- Inflammation de la glande thyroïde (*thyroïdite*)
- Inflammation des voies biliaires (*cholangite*)

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans des essais cliniques menés auprès de patients atteints d'un carcinome à cellules de Merkel et traités par Zynyz seul :

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

- Diarrhée
- Nausées
- Constipation
- Éruption cutanée
- Démangeaisons de la peau (*prurit*)
- Douleurs articulaires (*arthralgie*)
- Fatigue

- Fièvre (*pyrexie*)
- Douleurs musculaires et osseuses (*douleurs musculosquelettiques*)
- Toux

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

- Diminution du nombre de globules rouges (*anémie*)
- Problèmes de la glande thyroïde (*hypothyroïdie, hyperthyroïdie, thyroïdite auto-immune*)
- Diminution de la sécrétion des hormones produites par les glandes surrénales (*insuffisance surrénale*)
- Baisse de l'appétit
- Sensations anormales telles que des picotements ou engourdissement des mains ou des pieds (*paresthésie*)
- Augmentation du taux sanguin des enzymes hépatiques, y compris l'alanine aminotransférase et l'aspartate aminotransférase
- Augmentation du taux sanguin de créatinine
- Augmentation du taux sanguin d'hormone thyroïdienne
- Réactions liées à la perfusion pouvant entraîner des symptômes tels que des frissons, des tremblements ou de la fièvre, des démangeaisons ou des éruptions cutanées, des bouffées de chaleur ou un gonflement du visage, un essoufflement ou une respiration sifflante, des vertiges ou des nausées
- Inflammation du foie (*hépatite*)
- Inflammation des poumons (*pneumopathie*)
- Accumulation de liquide dans le corps ou les extrémités provoquant un gonflement (œdème)
- Infection des voies urinaires
- Haute pression (*hypertension*)
- Douleurs abdominales
- Sécheresse buccale
- Troubles du sommeil (*insomnie*)
- Rougeur de la peau (érythème)
- Essoufflement (*dyspnée*)
- Vomissements
- Céphalées
- Douleur musculaire (*myalgie*)
- Sécheresse de la peau
- Inflammation de la bouche ou plaies buccales (*stomatite*)

- Infection pulmonaire (*pneumonie*)
- Inflammation des nerfs provoquant des picotements, des engourdissements, des faiblesses ou des douleurs brûlantes dans les bras ou les jambes (neuropathie périphérique)

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

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

Inflammation des reins (*néphrite tubulo-interstitielle*)

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard		
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé	
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas
Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10)		
Inflammation des poumons (<i>pneumopathie</i>) : difficultés respiratoires, douleurs thoraciques, apparition ou aggravation de la toux.		x
Inflammation de l'intestin (<i>colite</i>) : diarrhée fréquente souvent accompagnée de sang et/ou de mucus, selles plus abondantes que d'habitude, selles sanguinolentes, noires ou goudronneuses et douleur ou sensibilité abdominale sévère.		x
Atteinte soudaine des reins (<i>lésion rénale aiguë</i>) : diminution du volume des urines, urine mousseuse, présence de sang ou de traces de sang dans les urines qui peuvent changer de couleur, chevilles enflées ou perte d'appétit.		x
Réaction liée à la perfusion : frissons, tremblements ou fièvre, démangeaisons ou éruption cutanée, rougeur ou gonflement du visage, essoufflement ou respiration sifflante, vertiges ou sensation d'évanouissement, douleurs dorsales ou cervicales, nausées, vomissements ou douleurs abdominales.		x

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard		
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé	
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas
Inflammation de la glande pituitaire située à la base du cerveau (<i>hypophysite</i>) : maux de tête, nausées, vomissements, soif accrue, troubles de la vision.		x
Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100)		
Inflammation du foie (<i>hépatite</i>) : nausées ou vomissements persistants, perte d'appétit, douleur sur le côté droit de l'estomac, jaunissement des yeux et/ou de la peau, somnolence, urine de couleur foncée, saignements ou ecchymoses plus facilement que d'habitude.		x
Acide dans le sang produit par le diabète (<i>acidocétose diabétique</i>)		x
Pincement d'un nerf causé par une lésion de la racine du ou des nerfs dans la colonne vertébrale (<i>radiculopathie</i>)		x
Inflammation du pancréas (<i>pancréatite</i>)		x
Inflammation du muscle cardiaque (<i>myocardite</i>) : douleur thoracique, essoufflement, fatigue, gonflement rapide des jambes, des chevilles ou des pieds		x
Inflammation des muscles (<i>myosite</i>) : faiblesse musculaire progressive au niveau des hanches, des cuisses, des épaules et du cou, douleur/sensibilité musculaire, fatigue		x
Affections impactant la force musculaire (<i>myasthénie grave/syndrome myasthénique</i>) : paupières tombantes, vision double, difficultés à parler, à avaler ou à mâcher		x

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

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 souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

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

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

Pour en savoir plus sur Zynyz :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et sur le site Web du fabricant, www.incytebiosciences.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1 833-309-2759.

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

Date d'approbation : 2026-05-28