YERVOY®
(ipilimumab)

solution à diluer pour perfusion

Bristol Myers Squibb®

© 2025 Bristol Myers Squibb Company, tous droits réservés. 731-FR-2500014-PR - Juin 2025 - 24/10/66532840/PM/001

• Indication Mélanome :

Yervoy® en monothérapie ou en association à nivolumab est indiqué dans le traitement des patients adultes et adolescents de 12 ans et plus atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique) (voir section Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi pour plus d'informations).

Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (voir rubriques Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques).

Yervoy® en monothérapie :

Place dans la stratégie thérapeutique [1,2] :

Chez les adultes : Depuis l'arrivée de l'immunothérapie et des thérapies dites ciblées, la monothérapie par YERVOY® n'a plus de place dans le traitement de première ligne du mélanome au stade avancé quel que soit le statut B-RAF de la tumeur ou en 2ème ligne chez les patients B-RAF mutés.

La monothérapie par YERVOY® reste toutefois un traitement de :

- 2ème ligne en l'absence de mutation B-RAF ;
- 3ème ligne en présence de mutation B-RAF.

En fonction du profil du patient (état général, comorbidités, taux de LDH, toxicités liées aux lignes antérieures de traitement, etc.) les alternatives de la monothérapie par YERVOY® sont la chimiothérapie et les soins de support.

Chez les adolescents de 12 ans et plus : YERVOY® (ipilimumab) en monothérapie dans le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) (avis de la transparence du 27/06/2018) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle.

Prise en charge :

Chez les adultes : Agréé aux collectivités sous condition que l'initiation du traitement soit subordonnée aux résultats d'un test garantissant que la tumeur ne présente pas de mutation du gène B-RAF. Depuis le 1er mars 2018, YERVOY® ne fait plus l'objet d'une prise en charge en sus des prestations d'hospitalisation (JORF du 24/11/2017).

Chez les adolescents âgés de 12 ans et plus : non agréé aux collectivités

Yervoy® en association à nivolumab :

Place dans la stratégie thérapeutique :

Chez les adultes [3,4,5] : Au regard des données de l'étude CheckMate067 et de l'évolution de la stratégie thérapeutique, la Commission considère que l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) est une option thérapeutique en 1ère ligne, qui ne peut être proposée que dans le cadre d'une RCP à une population sélectionnée atteinte d'un mélanome au stade avancé : patients ECOG 0 ou 1, quel que soit le statut de mutation B-RAF, sans métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent. »

La Commission souligne l'importance de sélectionner les patients pouvant bénéficier de cette association (au choix en RCP) selon l'agressivité de la maladie du fait du délai de réponse connu sous les immunothérapies, ainsi que le profil de tolérance de cette association.

Chez les adolescents âgés de 12 ans et plus [6] : Compte-tenu de la rareté du mélanome en pédiatrie et de la complexité de sa prise en charge, il n'existe actuellement aucun standard de traitement. La prise en charge des patients pédiatriques suit généralement les mêmes principes que celle des patients adultes. Selon les recommandations européennes du groupe EXPeRT publiées en 2021, la prise en charge des patients pédiatriques doit être discutée en équipe pluridisciplinaire incluant à la fois des onco-pédiatres et des spécialistes du mélanome de l'adulte.

Ainsi, au même titre que chez les patients adultes : OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) en association est un traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique), ECOG 0 ou 1 et sans métastase cérébrale active.

*RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

1. HAS - Avis de la Commission de Transparence YERVOY® du 7 juin 2017 dans le mélanome avancé chez les patients adultes.
2. HAS - Avis de la Commission de Transparence YERVOY® du 27 juin 2018 dans le mélanome avancé chez les adolescents de 12 à 17 ans.
3. HAS - Avis de la Commission de Transparence YERVOY® du 25 juillet 2018 en association à nivolumab dans le mélanome avancé.
4. HAS - Avis de la Commission de Transparence OPDIVO® du 03 mai 2017 en association à l'ipilimumab dans le mélanome avancé.
5. HAS - Avis de la Commission de la Transparence Opdivo®/Yervoy® du 22 novembre 2023 dans le mélanome avancé dans le sous-groupe B-RAF muté.
6. HAS - Avis de la Commission de la Transparence Opdivo®/Yervoy® du 22 novembre 2023 dans le mélanome avancé chez les adolescents.

Prise en charge :

Chez les adultes :

- Agréé aux collectivités et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS en association à nivolumab, en 1ère ligne de traitement du mélanome au stade avancé chez des patients adultes ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est BRAF non mutée, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent (JO du 30/04/2019).
- Agréé aux collectivités et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS en association à nivolumab dans le traitement des adultes atteints d'un mélanome avancé en 1ère ligne chez les patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est BRAF muté, sans métastase cérébrale active (JORF du 18/02/2025).
- Agréé aux collectivités et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS en association à nivolumab dans le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) ECOG 0 ou 1 et sans métastase cérébrale active (JORF du 18/02/2025).

- **Indication Carcinome à Cellules Rénales (CCR) :** YERVOY® est indiqué en association à nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques).

  Place dans la stratégie thérapeutique CCR en association[7,8,9,10,11]**:** L'association OPDIVO® / YERVOY® est un traitement de 1ère ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires de pronostic intermédiaire ou défavorable. Sa supériorité a été établie vis-à-vis d'un comparateur acceptable dans cette situation (sunitinib) en termes de survie globale. La Commission souligne que l'apport de l'ipilimumab, autorisé pour la première fois dans le carcinome rénal, à l'efficacité et à la tolérance de cette bithérapie ne peut être déterminé sur la base des données disponibles. Une étude clinique comparant l'efficacité et la tolérance du nivolumab en association à l'ipilimumab au nivolumab en monothérapie chez des patients adultes atteint d'un carcinome à cellules rénales avancé a été requise par l'EMA.
  Dans la sous-population ayant un pronostic intermédiaire ou défavorable et compte tenu du développement concomitant avec l'association OPDIVO® (nivolumab) / YERVOY® (ipilimumab), la place de KEYTRUDA® (pembrolizumab) associé à l'axitinib n'est pas connue vis-à-vis de cette autre association. Par conséquent, la Commission propose que le choix de traitement se fasse dans le cadre de la proposition d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, en fonction du profil de tolérance de ces médicaments et des préférences des patients.
  De même, pour le choix entre BAVENCIO® (avélumab) / axitinib et OPDIVO® (nivolumab) / YERVOY® (ipilimumab) dans leur indication commune, à savoir chez les patients ayant un pronostic intermédiaire ou défavorable, dans l'attente des résultats de l'analyse finale sur la survie globale pour BAVENCIO® (avélumab) / axitinib, la Commission considère que le meilleur niveau de preuve de OPDIVO® (nivolumab) / YERVOY® (ipilimumab) sur la survie globale devra être privilégié tout en tenant compte également des profils de tolérance de ces associations et des préférences des patients.
  Les données disponibles ne permettent pas de définir la place de l'association de CABOMETYX (cabozantinib) et OPDIVO (nivolumab) vis-à-vis des autres associations disponibles :
  • OPDIVO®/YERVOY® (nivolumab/ipilimumab) dans la sous-population de patients avec un pronostic intermédiaire ou mauvais.
  Les données disponibles ne permettent pas de définir la place de l'association KISPLYX (lenvatinib) et KEYTRUDA (pembrolizumab) vis-à-vis des autres associations disponibles:
  • OPDIVO®/YERVOY® (nivolumab/ipilimumab) dans la sous-population de patients avec un pronostic intermédiaire ou mauvais.
  Par conséquent, la Commission propose que le choix de traitement se fasse dans le cadre de la proposition d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, en fonction du profil de tolérance de ces médicaments et des préférences des patients.

  Prise en charge CCR en association : Agréé aux collectivités et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS dans le traitement de première ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires de pronostic intermédiaire ou défavorable, en association au nivolumab (JORF du 03/03/2020).

- **Indication mésothéliome pleural malin (MPM) non résécable en association à nivolumab :** YERVOY® est indiqué en association à nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable.

7. HAS - Avis de la Commission de Transparence OPDIVO® et YERVOY® en association du 10 juillet 2019 dans le Carcinome à cellules rénales avancé.
8. HAS - Avis de la Commission de Transparence KEYTRUDA® du 18 mai 2020 en association à l'axitinib dans le Carcinome à cellules rénales avancé.
9. HAS - Avis de la Commission de Transparence BAVENCIO® du 18 mai 2020 en association à l'axitinib dans le Carcinome à cellules rénales avancé.
10. HAS - Avis de la Commission de la Transparence d'OPDIVO® en association à CABOMETYX® du 22 septembre 2021 dans le carcinome à cellules rénales avancé.
11. HAS - Avis de la Commission de Transparence KISPLYX® du 2 février 2022 dans le carcinome à cellules rénales avancé.

Place dans la stratégie thérapeutique MPM non résécable en association [12] **:** L'association OPDIVO®/YERVOY® (nivolumab/ipilimumab) est un traitement de première ligne du mésothéliome pleural malin (MPM) non résécable. Elle a démontré sa supériorité en termes de survie globale par rapport à l'association cisplatine-pemetrexed. Cependant, on ne dispose pas de données l'ayant comparé à l'association bevacizumab (hors AMM) + cisplatine-pemetrexed qui a démontré un gain en survie globale *versus* l'association cisplatine-pemetrexed dans le MPM en 1ère ligne de traitement.

Compte tenu du risque de décès et de progression initialement augmenté (5 premiers mois pour les décès et 8 premiers mois pour la progression tumorale) chez les patients ayant reçu l'association nivolumab/ipilimumab, par rapport à ceux ayant reçu de la chimiothérapie, la Commission recommande une utilisation prudente de la double immunothérapie chez les patients à haut risque de progression/décès précoce. La Commission considère que la décision thérapeutique concernant ces patients doit être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Prise en charge MPM non résécable en association à nivolumab : L'association OPDIVO®/YERVOY® est agréée aux collectivités et inscrite sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de mésothéliome pleural malin non résécable (JORF du 15/02/2022).

Votre délégué médical vous propose une remise papier des informations prévues aux articles R.5122-8 et R.5122-11 du Code de la Santé Publique. Si vous préférez, vous pouvez y avoir accès sur les liens disponibles ci-dessous :

Pour plus d'information sur le produit :

Veuillez consulter le RCP YERVOY® dans les pages suivantes

Veuillez consulter les avis de la Commission de la Transparence Yervoy® en flashant ce QR code ou via le lien : https://documents.bms.com/assets/virtual_interactions_docs/yer-avis-de-la-commission-de-la-transparence.pdf

---

Veuillez consulter les arrêtés d'inscription sur la liste en sus Yervoy® en flashant ce QR code ou via le lien : https://documents.bms.com/assets/virtual_interactions_docs/yer-jo-de-prise-en-charge.pdf

---

Bristol Myers Squibb s'engage à respecter la Charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion du médicament et le référentiel de certification en vigueur. Nos délégués médicaux et leurs accompagnants s'engagent à suivre les règles de déontologie de Bristol Myers Squibb, et se tiennent à votre disposition pour vous les présenter et répondre à vos éventuelles questions. Vous disposez, à tout moment et dans certaines conditions, d'un droit d'accès à vos données personnelles ainsi que le droit de vous les faire communiquer ou d'en demander la portabilité, d'un droit d'opposition et de limitation du traitement, et de demander à ce que vos données soient rectifiées, complétées et/ou effacées. Si vous souhaitez exercer l'un de vos droits, veuillez contacter le Délégué à la Protection des Données de Bristol Myers Squibb à l'adresse suivante : EUDPO@BMS.com.

En application de la Charte de l'information promotionnelle par démarchage ou prospection visant à la promotion, tout commentaire relatif aux pratiques de promotion peut être adressé au Pharmacien Responsable de BMS à l'adresse suivante : responsablequalite.france@bms.com.

12. HAS - Avis de la Commission de la Transparence OPDIVO® et YERVOY® en association du 17 novembre 2021 dans le MPM non résécable.

YERVOY® fait l'objet d'un plan de réduction des risques relatif aux réactions immunomédiées dans différentes classes d'organes, pouvant apparaître plusieurs mois après la fin du traitement ainsi qu'aux réactions au cours de la perfusion comprenant une brochure d'information et une carte d'alerte toutes deux destinées **à des patients traités par YERVOY® en monothérapie dans le mélanome avancé.**

Nous vous incitons à remettre à vos patients atteints de mélanome avancé traités par YERVOY® en monothérapie la carte d'alerte patient YERVOY® ainsi que la brochure d'informations YERVOY® qui leur sont destinées, ces Mesures Additionnelles de Réduction du Risque (MARR) sont également consultables sur le site de l'ANSM : *https://ansm.sante.fr/tableau-marr/ipilimumab*

Si votre patient est sous YERVOY® en association à nivolumab, veuillez vous reporter aux mesures additionnelles de réduction du risque développées pour nivolumab.

Il est essentiel de discuter des risques liés au traitement avec vos patients et de leur remettre la carte d'alerte patient afin qu'ils :

- **Vous signalent immédiatement tout effet indésirable**
- **Ne traitent pas leurs symptômes avec d'autres médicaments sans votre avis médical**

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur **https://signalement.social-sante.gouv.fr**

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site internet de l'ANSM : **http://ansm.sante.fr**

Information Médicale Bristol Myers Squibb
Disponible 24h/24 et 7j/7
Tél : 01 58 83 84 96 - Fax : 01 58 83 66 98
infomed@bms.com
www.bmsmedinfo.fr

YERVOY® 5 mg/mL, solution à diluer pour perfusion
ipilimumab

FORMES ET PRÉSENTATIONS

Solution à diluer pour perfusion à 5 mg/mL (stérile, peut contenir quelques particules ; claire à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle) : Flacons de 10 mL et de 40 mL, boîtes unitaires.

COMPOSITION

	p ml
Ipilimumab* (DCI)	5 mg

Excipients : tris hydrochlorure (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol hydrochloride), chlorure de sodium, mannitol (E 421), acide pentétique (acide diéthylène-triamine-penta-acétique), polysorbate 80, hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), eau ppi.
Teneur en sodium : 2,30 mg/mL soit 0,1 mmol/mL.
pH de 7,0 ; osmolarité de 260-300 mOsm/kg.
* Anticorps monoclonal entièrement humain anti-CTLA-4 (IgG1κ) produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant.

DONNÉES CLINIQUES

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Mélanome

YERVOY en monothérapie ou en association à nivolumab est indiqué dans le traitement des patients adultes et adolescents de 12 ans et plus atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique) (voir section Mises en garde spéciales et précaution d'emploi pour plus d'informations).

Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (voir rubriques Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques).

Carcinome à cellules rénales (CCR)

YERVOY est indiqué en association à nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques).

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

YERVOY est indiqué en association à nivolumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK.

Mésothéliome pleural malin (MPM)

YERVOY est indiqué en association à nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable.

Cancer colorectal (CRC) avec déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H)

YERVOY est indiqué en association à nivolumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée dans les situations suivantes :
- traitement de première ligne du cancer colorectal non résécable ou métastatique ;
- traitement du cancer colorectal métastatique après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques)

Carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO)

YERVOY est indiqué en association à nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 %.

Carcinome hépatocellulaire (CHC)

YERVOY est indiqué en association au nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire non résécable ou avancé.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être initié et surveillé par des médecins spécialistes expérimentés dans le traitement du cancer.

Test PD-L1
Si cela est spécifié dans l'indication, la sélection des patients pour le traitement par YERVOY basée sur l'expression tumorale de PD-L1 doit être confirmée par un test validé (voir rubriques Indications thérapeutiques, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques).

Détermination du statut MSI/MMR

Si cela est spécifié dans l'indication, la sélection des patients pour le traitement par YERVOY basée sur le statut tumoral MSI-H/dMMR doit être évaluée à l'aide d'un DIV disposant d'un marquage CE destiné à l'usage correspondant. Si le DIV avec marquage CE n'est pas disponible, un autre test validé doit être utilisé (voir rubriques Indications thérapeutiques, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques).

Posologie

YERVOY en monothérapie
Mélanome
Adultes et adolescents de 12 ans et plus
Le traitement d'induction de Yervoy se fait à la dose de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse sur une période de 30 minutes, toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses. Sauf en cas d'intolérance, les patients doivent recevoir l'intégralité du traitement d'induction (4 doses), sans tenir compte de l'apparition de nouvelles lésions ou de la croissance des lésions existantes. L'évaluation de la réponse tumorale ne doit être effectuée qu'à la fin du traitement d'induction.

YERVOY en association avec le nivolumab
Mélanome
Chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 50 kg, la dose recommandée est de 3 mg/kg d'ipilimumab en association avec 1 mg/kg de nivolumab, administrée en intraveineux toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses. Ceci est ensuite suivi par une seconde phase durant laquelle nivolumab en monothérapie est administré en intraveineux à 240 mg toutes les 2 semaines ou à 480 mg toutes les 4 semaines (voir rubriques Propriétés pharmacodynamiques et Propriétés pharmacocinétiques), comme présenté dans le Tableau 1. Pour la phase de monothérapie, la première dose de nivolumab doit être administrée ;
- 3 semaines après la dernière dose de l'association de nivolumab à ipilimumab si la dose de 240 mg toutes les 2 semaines est utilisée ; ou
- 6 semaines après la dernière dose de l'association de nivolumab à ipilimumab si la dose de 480 mg toutes les 4 semaines est utilisée.

Chez les adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant moins de 50 kg, la dose recommandée est de 3 mg/kg d'ipilimumab en association avec 1 mg/kg de nivolumab, administrée en intraveineux toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses. Ceci est ensuite suivi par une seconde phase durant laquelle nivolumab en monothérapie est administré en intraveineux à 3 mg/kg toutes les 2 semaines **ou** à 6 mg/kg toutes les 4 semaines (voir rubriques Propriétés pharmacodynamiques et Propriétés pharmacocinétiques), comme présenté dans le Tableau 1. Pour la phase de monothérapie, la première dose de nivolumab doit être administrée :
- 3 semaines après la dernière dose de l'association de nivolumab à ipilimumab si la dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines est utilisée ; **ou**
- 6 semaines après la dernière dose de l'association de nivolumab à ipilimumab si la dose de 6 mg/kg toutes les 4 semaines est utilisée.

Tableau 1 : Doses recommandées et temps de perfusion pour l'administration intraveineuse d'ipilimumab en association avec le nivolumab

	Phase en association, toutes les 3 semaines pour 4 cycles d'administration de doses	Phase de monothérapie
Nivolumab	Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus : 1 mg/kg pendant 30 minutes	Adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 50 kg) : 240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes Adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant moins de 50 kg) : 3 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes **ou** 6 mg/kg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes
Ipilimumab	Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus : 3 mg/kg pendant 30 minutes	-

Carcinome à cellules rénales
La dose recommandée est de 1 mg/kg d'ipilimumab en association avec 3 mg/kg de nivolumab, administrée par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses. Ceci est ensuite suivi par une seconde phase durant laquelle nivolumab en monothérapie est administré en intraveineux à 240 mg toutes les 2 semaines **ou** à 480 mg toutes les 4 semaines, comme présenté dans le Tableau 2. Pour la phase en monothérapie, la première dose de nivolumab doit être administrée ;

- 3 semaines après la dernière dose en association d'ipilimumab et nivolumab, en cas d'administration de la dose à 240 mg toutes les 2 semaines ; ou
- 6 semaines après la dernière dose en association d'ipilimumab et nivolumab, en cas d'administration de la dose à 480 mg toutes les 4 semaines.

Tableau 2 : Doses recommandées et temps de perfusion pour l'administration par voie intraveineuse d'ipilimumab en association avec le nivolumab dans le CCR

	Phase en association, toutes les 3 semaines pour 4 cycles d'administration	Phase de monothérapie
Nivolumab	3 mg/kg pendant 30 minutes	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes
Ipilimumab	1 mg/kg pendant 30 minutes	-

Cancer colorectal dMMR ou MSI-H

La dose recommandée pour le traitement de première ligne du cancer colorectal dMMR ou MSI H est ipilimumab 1 mg/kg en association avec nivolumab 240 mg, administrée par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pour un maximum de 4 doses, suivie par nivolumab en monothérapie administré par voie intraveineuse à la dose soit de 240 mg toutes les 2 semaines soit de 480 mg toutes les 4 semaines, comme présenté dans le Tableau 3. Pour la phase de monothérapie, la première dose de nivolumab doit être administrée 3 semaines après la dernière dose de l'association de nivolumab et d'ipilimumab. Le traitement par nivolumab est recommandé jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, ou jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie.

La dose recommandée chez les patients ayant reçu une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine pour le CRC dMMR ou MSI H est ipilimumab 1 mg/kg en association avec nivolumab 3 mg/kg, administrée par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses, suivie d'une monothérapie par nivolumab administré par voie intraveineuse à la dose de 240 mg toutes les 2 semaines, comme présenté dans le Tableau 3. Pour la phase de monothérapie, la première dose de nivolumab doit être administrée 3 semaines après la dernière dose de l'association d'ipilimumab et de nivolumab.

Tableau 3 : Doses recommandées et temps de perfusion pour l'administration par voie intraveineuse d'ipilimumab en association avec nivolumab dans le CRC dMMR ou MSI H

		Phase en association, toutes les 3 semaines pour 4 cycles d'administration	Phase de monothérapie
Nivolumab	Première ligne	240 mg pendant 30 minutes	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 30 minutes
	Après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine	3 mg/kg pendant 30 minutes	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes
Ipilimumab		1 mg/kg pendant 30 minutes	-

Mésothéliome pleural malin
La dose recommandée est d'1 mg/kg d'ipilimumab administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 6 semaines, en association avec 360 mg de nivolumab administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 3 semaines. Le traitement est poursuivi jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie.

Carcinome épidermoïde de l'œsophage
La dose recommandée est de 1 mg/kg d'ipilimumab administrée par voie intraveineuse, pendant 30 minutes toutes les 6 semaines, en association avec soit 3 mg/kg nivolumab toutes les 2 semaines, soit 360 mg de nivolumab toutes les 3 semaines administrée par voie intraveineuse, pendant 30 minutes. Le traitement est recommandé jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie.

Carcinome héptaocellulaire
La dose recommandée est de 3 mg/kg d'ipilimumab en association avec 1 mg/kg de nivolumab, administrée par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pour un maximum de 4 doses. Ceci est ensuite suivi par une seconde phase durant laquelle nivolumab en monothérapie est administré par voie intraveineuse, soit à 240 mg toutes les 2 semaines, soit à 480 mg toutes les 4 semaines (voir rubriques Propriétés Pharmacodynamiques et Propriétés Pharmacocinétiques), comme présenté dans le Tableau 4. Le traitement est recommandé jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois. Pour la phase de monothérapie, la première dose de nivolumab doit être administrée :
- 3 semaines après la dernière dose en association de nivolumab et ipilimumab, en cas d'administration de la dose à 240 mg toutes les 2 semaines ou de la dose à 480 mg toutes les 4 semaines.

Tableau 4 : Doses recommandées et temps de perfusion pour l'administration par voie intraveineuse d'ipilimumab en association avec le nivolumab dans le CHC

	Phase en association, toutes les 3 semaines pour 4 cycles d'administration	Phase de monothérapie
Nivolumab	1 mg/kg pendant 30 minutes	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 30 minutes
Ipilimumab	3 mg/kg pendant 30 minutes	-

<u>YERVOY en association avec le nivolumab et une chimiothérapie</u>
Cancer bronchique non à petites cellules
La dose recommandée est d'1 mg/kg d'ipilimumab, administré par voie intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 6 semaines, en association avec 360 mg de nivolumab, administré par voie intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 3 semaines, et une chimiothérapie à base de sels de platine administrée toutes les 3 semaines. Après 2 cycles de chimiothérapie, le traitement est poursuivi à la dose d'1 mg/kg d'ipilimumab, administré par voie intraveineuse toutes les 6 semaines, en association avec 360 mg de nivolumab toutes les 3 semaines. Le traitement est recommandé jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie.

Durée du traitement
Le traitement par YERVOY, en association avec le nivolumab, doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement (et jusqu'à la durée maximale du traitement si celle-ci est spécifiée pour l'indication).

Des réponses atypiques (c'est-à-dire une augmentation initiale transitoire de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles petites lésions au cours des premiers mois suivi de réduction de la tumeur) ont été observées. Il est recommandé de continuer le traitement de YERVOY en association avec le nivolumab chez les patients cliniquement stables présentant des signes initiaux de progression de la maladie jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée.

Les fonctions hépatiques et thyroïdiennes doivent être évaluées avant l'instauration d'un traitement par YERVOY et avant chaque administration. De plus, tout signe ou symptôme évocateur d'effets indésirables immunologiques, tels que diarrhée et colite, doit être évalué pendant le traitement par YERVOY (cf Tableaux 5A, 5B et la rubrique Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi).

Enfants de moins de 12 ans
La sécurité et l'efficacité d'ipilimumab chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

Arrêt définitif du traitement ou suspension de doses
La prise en charge d'effets indésirables immunologiques peut nécessiter la suspension d'une dose ou l'arrêt définitif du traitement par YERVOY et l'instauration d'une corticothérapie systémique à hautes doses. Dans certains cas, l'ajout d'un traitement immunosuppresseur est à envisager (cf Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi).

Les augmentations ou les diminutions de doses ne sont pas recommandées. Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et de l'innocuité du traitement.

Les recommandations d'arrêt définitif du traitement ou de suspension de doses sont décrites dans les Tableaux 5A et 5B pour YERVOY en monothérapie, et dans le Tableau 5C pour YERVOY en association avec le nivolumab ou pour l'administration de la seconde phase de traitement (nivolumab en monothérapie) suivant la phase d'association. Les recommandations détaillées de la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique sont décrites à la rubrique Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi.

Tableau 5A : Quand arrêter définitivement YERVOY en monothérapie

Arrêter définitivement Yervoy chez les patients présentant les effets indésirables suivants. La prise en charge de ces effets indésirables peut également nécessiter un traitement systémique par corticostéroïdes à forte dose si leur origine immunologique est avérée ou supposée (cf Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi pour les recommandations de prise en charge détaillées).	
Effets indésirables	Grade selon le NCI-CTCAE v4[(a)]
Gastro-intestinal : Symptômes sévères (douleur abdominale, diarrhée sévère ou changement significatif du nombre de selles émises, sang dans les selles, hémorragie gastro-intestinale, perforation gastro-intestinale)	Diarrhée ou colite de grade 3 ou 4
Hépatique : Élévation très importante des ASAT, des ALAT ou de la bilirubine totale, ou symptômes d'hépatotoxicité	Élévation des ASAT, des ALAT ou de la bilirubine totale de grade 3 ou 4
Cutané : Eruption cutanée menaçant le pronostic vital (y compris syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique), ou prurit sévère étendu gênant les activités de la vie courante ou nécessitant une intervention médicale	Eruption cutanée de grade 4 ou prurit de grade 3
Neurologique : Apparition ou aggravation de neuropathie sévère sensitive ou motrice	Neuropathie sensitive ou motrice de grade 3 ou 4
Autres systèmes d'organes[(b)] : (par exemple : néphrite, pneumopathie inflammatoire, pancréatite, myocardite noninfectieuse, diabète)	- Réactions d'origine immunologique de grade ≥ 3[(c)] - Affection oculaire d'origine immunologique de grade ≥ 2 ne répondant pas à un traitement immunosuppresseur topique - Diabète de grade 4

[(a)] Les effets indésirables sont gradés selon la classification du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).
[(b)] Tout autre effet indésirable d'origine immunologique avérée ou supposée doit être gradé selon le CTCAE. La décision d'arrêter le traitement par Yervoy doit être basée sur la gravité de l'effet.
[(c)] Les patients présentant une endocrinopathie sévère (grade 3 ou 4) contrôlée par un traitement hormonal substitutif peuvent poursuivre leur traitement.

Tableau 5B : Quand suspendre les doses de YERVOY en monothérapie

<table>
<tr><td colspan="2">Suspendre les doses de YERVOY[a] chez les patients présentant les effets indésirables d'origine immunologique suivants. Voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi pour les recommandations de prise en charge détaillées.</td></tr>
<tr><th>Effets indésirables</th><th>Action</th></tr>
<tr><td>Gastro-intestinal :
Diarrhée ou colite modérée non contrôlée par le traitement médical ou persistante (5-7 jours) ou récurrente.</td><td rowspan="6">1. Suspendre les doses jusqu'à la résolution de l'effet indésirable à un grade 1 ou à un grade 0 (ou retour à l'état initial).

2. En cas de résolution de l'effet indésirable, reprendre le traitement.[d]

3. En cas de non résolution, poursuivre la suspension des doses jusqu'à résolution puis reprendre le traitement.[d]

4. Arrêter YERVOY si pas de résolution à un grade 1 ou à un grade 0 ou si pas de retour à l'état initial.</td></tr>
<tr><td>Hépatique :
Élévation des ASAT, ALAT ou de bilirubine totale de grade 2</td></tr>
<tr><td>Cutané :
Eruption cutanée modérée à sévère (grade 3)[(b)] ou prurit étendu/intense (Grade 2) quelle que soit son origine</td></tr>
<tr><td>Endocrinien :
Effets indésirables sévères au niveau des glandes endocriniennes, telles que hypophysite et thyroïdite non suffisamment contrôlées par un traitement hormonal substitutif ou un traitement immunosuppresseur à hautes doses.

Diabète de grade 3.</td></tr>
<tr><td>Neurologique :
Neuropathie motrice modérée (grade 2)[(b)] inexpliquée, faiblesse musculaire ou neuropathie sensitive (durant plus de 4 jours)</td></tr>
<tr><td>Autres effets indésirables modérés[(c)]</td></tr>
</table>

[(a)] La diminution des doses de Yervoy n'est pas recommandée.
[(b)] Les effets indésirables sont gradés selon la classification du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).
[(c)] Tout autre effet indésirable de système d'organe considéré comme d'origine immunologique doit être classé selon le CTCAE. La décision de suspendre les doses doit être basée sur la gravité de l'effet.
[(d)] Jusqu'à administration de la totalité des 4 doses ou jusqu'à 16 semaines à compter de la première dose, quel que soit l'événement survenant le premier.

Tableau 5C : Recommandations de modification du traitement par YERVOY en association avec le nivolumab ou pour l'administration de la seconde phase de traitement (nivolumab en monothérapie) suivant la phase d'association

Effets indésirables d'origine-immunologique	Sévérité	Modification de traitement
Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique	Pneumopathie de Grade 2	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes, l'amélioration des anomalies radiographiques, et la fin du traitement par corticoïdes
	Pneumopathie de Grade 3 ou 4	Arrêt définitif du traitement
Colite d'origine immunologique	Diarrhée ou colite de Grade 2	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire
	Diarrhée ou colite de grade 3 ou 4	Arrêt définitif du traitement
Hépatite d'origine immunologique sans CHC	Elévation de Grade 2 des aspartate aminotransférases (ASAT), des alanine aminotransférases (ALAT), ou de la bilirubine totale	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'au retour des valeurs biologiques aux valeurs initiales et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire
	Elévation de Grade 3 ou 4 des ASAT, ALAT, ou de la bilirubine totale	Arrêt définitif du traitement

Hépatite d'origine immunologique avec CHC	Si la valeur initiale des taux d'ASAT/ALAT est comprise dans les limites de la normale et augmente à > 3 fois et ≤ 10 fois la LSN ou Si la valeur initiale des taux d'ASAT/ALAT est > 1 fois et ≤ 3 fois la LSN et augmente à > 5 fois et ≤ 10 fois la LSN ou Si la valeur initiale des taux d'ASAT/ALAT est > 3 fois et ≤ 5 fois la LSN et augmente à > 8 fois et ≤ 10 fois la LSN	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'au retour des valeurs biologiques aux valeurs initiales et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire
	La valeur des taux d'ASAT/ALAT augmente à > 10 fois la LSN ou La bilirubine totale augmente à > 3 fois la LSN	Arrêt définitif du traitement
Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique	Elévation de la créatininémie de Grade 2 ou 3	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'au retour de la créatininémie à la valeur initiale et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes
	Elévation de la créatininémie de Grade 4	Arrêt définitif du traitement
Endocrinopathies d'origine-immunologique	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypophysite de Grade 2 ou 3 symptomatiques, Insuffisance surrénalienne de Grade 2 Diabète de Grade 3	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes (s'il s'est avéré nécessaire pour les symptômes d'une inflammation aiguë). Le traitement doit être maintenu en cas de traitement substitutif hormonal[a] tant qu'il n'y a pas de présence de symptômes
	Hypothyroïdie de Grade 4 Hyperthyroïdie de Grade 4 Hypophysite de Grade 4 Insuffisance surrénalienne de Grade 3 ou 4 Diabète de Grade 4	Arrêt définitif du traitement
Effets indésirables cutanés d'origine-immunologique	Eruption cutanée de Grade 3	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes
	Eruption cutanée de Grade 4	Arrêt définitif du traitement
	Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou nécrolyse épidermique toxique (NET)	Arrêt définitif du traitement (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)
Myocardite d'origine immunologique	Myocardite de Grade 2	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes [b]
	Myocardite de Grade 3 ou 4	Arrêt définitif du traitement
Autres effets indésirables d'origine-immunologique	Grade 3 (première apparition)	Suspendre la(les) dose(s)
	Grade 4 ou Grade 3 récidivant ; Grade 2 ou 3 persistant malgré une modification de traitement ; impossibilité de réduire la dose de corticoïdes à 10 mg de prednisone ou équivalent par jour	Arrêt définitif du traitement

Note : Les grades de toxicité correspondent à la classification du National Cancer Institute Common terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

[a] La recommandation pour l'utilisation d'un traitement substitutif hormonal est fournie en rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[b] La tolérance de la reprise du traitement par ipilimumab en association avec le nivolumab, chez les patients ayant présentés précédemment une myocardite d'origine immunologique, n'est pas connue.

YERVOY en association avec le nivolumab doit être définitivement arrêté en cas de :
- Effets indésirables de Grade 4 ou de Grade 3 récidivants ;
- Effets indésirables de Grade 2 ou 3 persistants malgré leur prise en charge.

Lorsque YERVOY est administré en association avec le nivolumab, si l'un des traitements est suspendu, l'autre traitement devra aussi être suspendu. Si l'administration est reprise après un temps différé, soit le traitement en association ou nivolumab en monothérapie peut être repris sur la base de l'évaluation individuelle du patient.

Populations particulières

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de YERVOY en monothérapie chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Les données disponibles sont très limitées. YERVOY ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans.

La sécurité et l'efficacité de YERVOY en association avec le nivolumab chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies, sauf chez les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques Posologie et mode d'administration, Effets indésirables, Propriétés pharmacodynamiques et Propriétés pharmacocinétiques.

Personnes âgées
Aucune différence en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été rapportée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans) traités par YERVOY. Les données des patients âgés de 75 ans et plus en première ligne dans le CCR sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques). Aucune adaptation posologique n'est nécessaire dans cette population (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques).

Insuffisance rénale
La sécurité et l'efficacité de YERVOY chez les insuffisants rénaux n'ont pas été étudiées. D'après les résultats pharmacocinétiques dans la population étudiée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (cf Propriétés pharmacocinétiques).

Insuffisance hépatique
La sécurité et l'efficacité de YERVOY chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'ont pas été étudiées. Sur la base des données de pharmacocinétique de population, aucun ajustement de dose spécifique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques). YERVOY doit être administré avec prudence chez les patients dont les taux de transaminases sont ≥ 5 x LSN ou les taux de bilirubine sont > 3 x LSN à l'état de base (cf Propriétés pharmacodynamiques).

Mode d'administration
YERVOY est pour usage intraveineux. Le temps de perfusion recommandé est de 30 minutes.
YERVOY peut être utilisé en administration intraveineuse sans dilution ou être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/mL (5 %) à des concentrations de 1 mg/mL à 4 mg/mL.

YERVOY ne doit pas être injecté en IV directe rapide ni en bolus IV.

Lorsqu'il est administré en association avec le nivolumab ou en association avec le nivolumab et une chimiothérapie, nivolumab doit être administré en premier suivi par YERVOY, puis par la chimiothérapie (si applicable) le même jour. Utiliser des poches et des filtres de perfusion distincts pour chaque perfusion.

Pour les instructions concernant la préparation et la manipulation du médicament avant administration, voir rubrique Précautions particulières d'élimination et de manipulation.

CONTRE-INDICATIONS

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

MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

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

Evaluation du statut PD-L1
Lors de l'évaluation du statut PD-L1 de la tumeur, il est important de choisir une méthodologie validée et robuste.

Évaluation du statut MSI/MMR
Lors de l'évaluation du statut MSI-H et dMMR de la tumeur, il est important de choisir une méthodologie validée et robuste.

Ipilimumab en association avec le nivolumab
Lorsqu'ipilimumab est administré en association, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit des autres composants du traitement en association avant l'initiation du traitement. Pour des informations complémentaires sur les mises en garde et précautions d'emploi associées au traitement nivolumab, se référer au RCP de nivolumab. La plupart des effets indésirables d'origine immunologique s'est améliorée ou résolue avec une prise en charge appropriée, incluant l'initiation de corticoïdes et des modifications de traitement (voir rubrique Posologie et mode d'administration). Des effets indésirables d'origine immunologique sont survenus à des fréquences plus élevées lorsque le nivolumab a été administré en association avec l'ipilimumab comparativement au nivolumab en monothérapie.

Des événements indésirables cardiaques et pulmonaires incluant des embolies pulmonaires ont aussi été rapportés avec le traitement en association. Les patients doivent être surveillés en continu pour des effets indésirables cardiaques et pulmonaires, ainsi que pour des signes cliniques, des symptômes et des anomalies biologiques indiquant des troubles électrolytiques et une déshydratation, avant l'initiation et à intervalles réguliers au cours du traitement. Ipilimumab en association avec le nivolumab doit être arrêté en cas d'effets indésirables sévères cardiaques et pulmonaires récurrents ou pouvant menacer le pronostic vital (voir rubrique Posologie et mode d'administration).
Les patients doivent être surveillés en continu (au moins jusqu'à 5 mois après la dernière perfusion), un effet indésirable avec ipilimumab en association avec le nivolumab pouvant survenir à tout moment pendant ou après l'arrêt du traitement.

Effets indésirables d'origine immunologique

Ipilimumab est associé à des effets indésirables inflammatoires résultant d'une réponse immunitaire élevée ou excessive (effets indésirables d'origine immunologique), vraisemblablement liée à son mécanisme d'action. Les effets indésirables d'origine immunologique, qui peuvent être sévères ou menaçant le pronostic vital, peuvent concerner les systèmes gastro-intestinaux, hépatiques, cutanés, nerveux, endocriniens ou d'autres systèmes d'organes. Bien que la plupart des effets indésirables d'origine immunologique apparaissent pendant la période d'induction, leur survenue plusieurs mois après la dernière administration d'ipilimumab a également été rapportée. La diarrhée, augmentation de la fréquence des selles, selles sanglantes, élévation des tests hépatiques, éruption cutanée et endocrinopathie doivent être considérés comme inflammatoires et liés à ipilimumab, sauf si une autre étiologie a été identifiée. Un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée sont essentiels pour minimiser les complications menaçant le pronostic vital.

Une corticothérapie systémique à forte dose avec ou sans traitement immunosuppresseur additionnel peut être nécessaire pour la prise en charge des effets indésirables sévères d'origine immunologique. Les recommandations de prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique observés avec ipilimumab en monothérapie ou en association avec le nivolumab sont décrites ci-dessous.

En cas de suspicion d'effets indésirables d'origine immunologique, une évaluation appropriée doit être effectuée afin de confirmer l'étiologie ou d'exclure d'autres causes. Sur la base de la sévérité de l'effet indésirable, le traitement par ipilimumab, ou ipilimumab en association avec le nivolumab doit être suspendu, et des corticoïdes administrés. Si une immunosuppression par corticoïdes est utilisée pour traiter un effet indésirable relié à une thérapie combinée, une décroissance progressive des doses sur une période d'au moins un mois doit être initiée à partir de l'amélioration. Une diminution rapide des doses peut entraîner une aggravation ou une récidive de l'effet indésirable. Des traitements immunosuppresseurs non stéroïdiens doivent être ajoutés en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'utilisation de corticoïdes.

Le traitement par ipilimumab en association avec le nivolumab ne doit pas être repris tant que le patient reçoit des doses immunosuppressives de corticoïdes ou d'autres médicaments immunosuppresseurs. Une prophylaxie antibiotique doit être utilisée pour prévenir les infections opportunistes chez les patients recevant des médicaments immunosuppresseurs.

Ipilimumab en association avec le nivolumab doit être définitivement arrêté en cas d'effet indésirable sévère récurrent d'origine immunologique, et pour tout effet indésirable d'origine immunologique mettant en jeu le pronostic vital.

Effets indésirables gastro-intestinaux d'origine immunologique

Ipilimumab en monothérapie
Ipilimumab est associé à des effets indésirables gastro-intestinaux graves d'origine immunologique. Des cas de perforation gastro-intestinale fatale ont été rapportés lors des essais cliniques (cf Effets indésirables).

Chez les patients qui ont reçu ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie au cours d'une étude clinique de phase 3 sur le mélanome (non résécable ou métastatique) avancé (étude MDX010-20, cf Propriétés pharmacodynamiques), le délai moyen d'apparition des effets indésirables immunologiques gastro-intestinaux sévères ou fatals (grade 3-5) était de 8 semaines (5 à 13 semaines) après le début du traitement. En suivant les instructions de prise en charge spécifiées dans le protocole, une résolution (définie par une amélioration vers un Grade 1 ou inférieur ou vers un retour à l'état de départ) est survenue dans la plupart des cas (90 %) avec un délai moyen de 4 semaines (de 0,6 à 22 semaines) entre l'apparition et la résolution.

Les patients doivent être surveillés à la recherche de signes et de symptômes gastro-intestinaux évocateurs d'une colite ou d'une perforation gastro-intestinale d'origine immunologique. Les signes cliniques peuvent inclure une diarrhée, une augmentation de la fréquence de la motilité intestinale, une douleur abdominale, ou une hématochézie avec ou sans fièvre. Dans les essais cliniques, les colites d'origine immunologique étaient associées à des signes d'inflammation de la muqueuse, avec ou sans ulcérations, et une infiltration des lymphocytes et des neutrophiles.
Des cas d'infection à cytomégalovirus/réactivation du cytomégalovirus ont été signalés après la commercialisation du produit chez des patients atteints de colite réfractaire aux corticostéroïdes d'origine immunologique. Un bilan infectieux des selles doit être effectué en cas de survenue d'une diarrhée ou d'une colite pour exclure une étiologie infectieuse ou autre.

Les recommandations de prise en charge d'une diarrhée ou colite sont établies en fonction de la gravité des symptômes (selon la classification du NCI-CTCAE v4). Les patients présentant une diarrhée légère à modérée (grade 1 ou 2 - augmentation du nombre des selles jusqu'à 6 par jour) ou une suspicion de colite légère à modérée (par exemple, douleur abdominale ou sang dans les selles), peuvent poursuivre le traitement par ipilimumab. Un traitement symptomatique (par exemple lopéramide, réhydratation) et une surveillance étroite sont conseillés. Si des symptômes légers à modérés récidivent ou persistent pendant 5 à 7 jours, les doses prévues d'ipilimumab doivent être suspendues et un traitement par corticostéroïdes (par exemple, prednisone 1 mg/kg par voie orale une fois par jour ou équivalent) doit être initié. En cas de résolution vers un grade 0 ou 1 ou retour à l'état initial, le traitement par ipilimumab peut être repris (cf Posologie et Mode d'administration).

Le traitement par ipilimumab doit être définitivement arrêté chez les patients présentant des diarrhées ou colites sévères (grade 3 ou 4) ; cf Posologie et Mode d'administration), et l'administration de fortes doses systémiques de corticostéroïdes en IV doit être initiée immédiatement (la méthylprednisolone à 2 mg/kg/jour a été utilisée lors des essais cliniques). Une fois la diarrhée ou les autres symptômes contrôlés, l'initiation de la diminution de la corticothérapie doit être fondée sur un jugement clinique. Au cours des essais cliniques, une diminution rapide de la corticothérapie (sur des périodes < 1 mois) a abouti à la récidive des diarrhées ou des colites chez quelques patients. Des signes de perforation gastro-intestinale ou de péritonite doivent être recherchés.

L'expérience issue des essais cliniques sur la prise en charge des diarrhées ou colites réfractaires aux corticostéroïdes est limitée. L'ajout d'un autre agent immunosuppresseur aux corticostéroïdes doit être envisagé dans les cas de colite d'origine immunologique réfractaire aux corticoïdes, si d'autres causes sont exclues (y compris l'infection à cytomégalovirus/la réactivation du cytomégalovirus évaluée par PCR virale lors d'une biopsie, et toute autre étiologie virale, bactérienne et parasitaire). Au cours des essais cliniques, une dose unique d'infliximab 5 mg/kg était ajoutée sauf contre-indication. L'infliximab ne doit pas être utilisé en cas de suspicion de perforation gastro-intestinale ou de sepsis (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'infliximab).

Colite d'origine immunologique

Ipilimumab en association avec le nivolumab
Des diarrhées ou des colites sévères ont été observées avec ipilimumab en association avec le nivolumab (voir rubrique Effets indésirables). Les patients doivent être surveillés pour déceler l'apparition de diarrhées et d'autres symptômes de colites, tels que des douleurs abdominales et la présence de mucus ou de sang dans les selles. Une étiologie infectieuse ou liée à la maladie doit être éliminée.

En cas de diarrhée ou de colite de Grade 4, ipilimumab en association avec le nivolumab doit être arrêté définitivement et une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être débutée.

La survenue de diarrhée ou colite de Grade 3 avec ipilimumab en association avec le nivolumab nécessite aussi un arrêt définitif du traitement et l'initiation de corticoïdes à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent.

En cas de diarrhée ou de colite de Grade 2, ipilimumab en association avec le nivolumab doit être suspendu. Les diarrhées ou les colites persistantes doivent être traitées par une corticothérapie à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent. Après amélioration, ipilimumab en association avec le nivolumab peut être repris si nécessaire après réduction progressive des corticoïdes. En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'initiation d'une corticothérapie, les doses de corticoïdes doivent être augmentées à 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, et ipilimumab en association avec le nivolumab doit être arrêté définitivement.

Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique

Ipilimumab en association avec le nivolumab
Des pneumopathies inflammatoires ou interstitielles sévères, dont des cas d'issue fatale, ont été observées avec ipilimumab en association avec le nivolumab (voir rubrique Effets indésirables). Les patients doivent être surveillés pour déceler l'apparition de signes et symptômes de pneumopathie inflammatoire, tels que des modifications radiologiques (ex : opacités focales en verre dépoli, infiltrats localisés), dyspnée et hypoxie. Une étiologie infectieuse ou liée à la maladie doit être éliminée.

En cas de pneumopathie inflammatoire de Grade 3 ou 4, ipilimumab en association avec le nivolumab doit être arrêté définitivement et une corticothérapie à la dose de 2 à 4 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être débutée.

En cas de pneumopathie inflammatoire (symptomatique) de Grade 2, ipilimumab en association avec le nivolumab doit être suspendu et une corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être débutée. Après amélioration, ipilimumab en association avec le nivolumab peut être repris après réduction progressive des corticoïdes. En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'initiation d'une corticothérapie, les doses de corticoïdes doivent être augmentées à 2 à 4 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, et ipilimumab en association avec le nivolumab doit être arrêté définitivement.

Hépatotoxicités d'origine immunologique :

Ipilimumab en monothérapie
Ipilimumab est associé à de graves hépatotoxicités d'origine immunologique incluant des cas d'insuffisance hépatique fatale rapportés lors des essais cliniques (cf Effets indésirables).

Chez les patients qui ont reçu ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie au cours de l'étude MDX010-20, le délai d'apparition d'une hépatotoxicité modérée à sévère ou fatale (grade 2-5) était de 3 à 9 semaines après le début du traitement.
En suivant les instructions de prise en charge spécifiées dans le protocole, le délai de résolution était de 0,7 à 2 semaines.

Les taux de transaminases et de bilirubine doivent être évalués avant chaque administration d'ipilimumab car des changements précoces des paramètres biologiques peuvent être les prémices d'une hépatite d'origine immunologique (cf Posologie et Mode d'administration). Des élévations des tests hépatiques peuvent apparaître en l'absence de symptômes cliniques. L'élévation des transaminases (ALAT et ASAT) ou de la bilirubine totale doit être évaluée de façon à exclure d'autres causes d'atteinte hépatique, dont infection, progression tumorale ou médication concomitante et surveillée jusqu'à résolution. Les biopsies hépatiques de patients ayant présenté une hépatotoxicité d'origine immunologique ont montré des signes d'inflammation aiguë (neutrophiles, lymphocytes et macrophages).

Chez les patients présentant une élévation des transaminases ou de la bilirubine totale de grade 2, la dose programmée doit être suspendue et la fonction hépatique doit être surveillée jusqu'à résolution. Après amélioration, le traitement par ipilimumab peut être repris (cf Posologie et Mode d'administration).

Chez les patients présentant des élévations des transaminases ou de la bilirubine totale de grade 3 ou 4, le traitement doit être définitivement arrêté (cf Posologie et Mode d'administration) et l'administration systémique de corticostéroïdes à haute dose en IV (par exemple, méthylprednisolone à 2 mg/kg/jour ou équivalent) doit être initié immédiatement. Chez ces patients, la fonction hépatique doit être surveillée jusqu'à normalisation. Après résolution des symptômes et amélioration durable ou retour à l'état initial des paramètres de la fonction hépatique, l'initiation de la diminution des corticostéroïdes doit être fondée sur un jugement clinique. Cette diminution doit être réalisée sur une période d'au moins 1 mois. Une élévation des tests hépatiques durant cette période peut être contrôlée par une hausse des doses de corticostéroïdes et un ralentissement du rythme de réduction des doses.

Chez les patients présentant une hausse significative des tests hépatiques réfractaire aux corticostéroïdes, l'ajout d'un agent immunosuppresseur aux corticostéroïdes peut être envisagé. Au cours des essais cliniques, le mycophénolate mofétil était utilisé chez les patients ne répondant pas au traitement par corticostéroïdes, ou chez les patients qui présentaient une élévation des tests hépatiques pendant la phase de diminution des doses de corticostéroïdes ne répondant pas à la hausse des doses de corticostéroïdes (voir le résumé des caractéristiques du produit du mycophénolate mofétil).

Ipilimumab en association avec le nivolumab
Des hépatites sévères ont été observées avec ipilimumab en association avec le nivolumab (voir rubrique Effets indésirables). Les patients doivent être surveillés pour déceler l'apparition de signes et symptômes d'hépatite, tels que des augmentations des transaminases et de la bilirubine totale. Une étiologie infectieuse ou liée à la maladie doit être éliminée.

En cas d'élévation de Grade 3 ou 4 des transaminases ou de la bilirubine totale, ipilimumab en association avec le nivolumab doit être arrêté définitivement et une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être débutée.

En cas d'élévation de Grade 2 des transaminases ou de la bilirubine totale, ipilimumab en association avec le nivolumab doit être suspendu. La persistance de cette élévation des valeurs biologiques doit être prise en charge par une corticothérapie à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent. Après amélioration, ipilimumab en association avec le nivolumab peut être repris si nécessaire après réduction progressive des corticoïdes. En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'initiation d'une corticothérapie, les doses de corticoïdes doivent être augmentées à 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, et ipilimumab en association avec le nivolumab doit être arrêté définitivement.

Effets indésirables cutanés d'origine immunologique

L'utilisation d'ipilimumab ou d'ipilimumab en association avec le nivolumab doit être considérée avec précaution chez un patient ayant présenté un effet indésirable cutané sévère ou ayant menacé le pronostic vital lors d'un précédent traitement anticancéreux stimulant l'immunité.

Ipilimumab en monothérapie
Ipilimumab est associé à de graves effets indésirables cutanés pouvant être d'origine immunologique. De rares cas de nécrolyse épidermique toxique (NET) (incluant le syndrome de Stevens-Johnson) ont été observés, dont des cas d'issue fatale. De rares cas de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ont aussi été rapportés dans les essais cliniques et lors du suivi post-commercialisation (voir rubrique Effets indésirables).

Le DRESS se manifeste par une éruption cutanée avec éosinophilie, associée à une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : fièvre, lymphadénopathie, oedème du visage et atteinte viscérale (hépatique, rénale, pulmonaire). Le DRESS peut se caractériser par une longue période de latence (deux à huit semaines) entre l'exposition au médicament et la survenue de la maladie.

Les éruptions cutanées et prurits induits par ipilimumab étaient d'une manière prédominante légers ou modérés (grade 1 ou 2) et répondaient à un traitement symptomatique. Chez les patients qui ont reçu ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie au cours de l'étude MDX010-20, le délai moyen d'apparition d'un effet indésirable cutané modéré à sévère ou fatal (grade 2-5) était de 3 semaines (0,9 à 16 semaines) après le début du traitement. En suivant les instructions de prise en charge spécifiées dans le protocole, une résolution est survenue dans la plupart des cas (87 %), avec un délai moyen de 5 semaines (de 0,6 à 29 semaines) entre l'apparition et la résolution.

Les éruptions cutanées et prurits induits par ipilimumab doivent être pris en charge en fonction de leur gravité. Les patients présentant une éruption cutanée légère à modérée (grade 1 ou 2) peuvent poursuivre le traitement par ipilimumab avec un traitement symptomatique (par exemple, des antihistaminiques). En cas d'éruptions cutanées légères à modérées ou de prurit léger qui persistent pendant 1 à 2 semaines et ne s'améliorent pas avec un traitement par dermocorticoïdes, un traitement par corticostéroïdes per os doit être initié (par exemple, prednisone 1 mg/kg une fois par jour ou équivalent).

Chez les patients présentant une éruption cutanée sévère (Grade 3), la dose prévue d'ipilimumab doit être suspendue. Si les symptômes initiaux régressent vers un grade 1 ou se résolvent, le traitement par ipilimumab peut être repris (cf Posologie et Mode d'administration).

Le traitement par Ipilimumab doit être définitivement arrêté chez les patients présentant une éruption cutanée très sévère (grade 4) ou un prurit sévère (grade 3) [cf Posologie et Mode d'administration], et un traitement systémique par corticostéroïdes IV à hautes doses (par exemple, méthylprednisolone 2 mg/kg/jour) doit immédiatement être initié. Une fois l'éruption cutanée ou le prurit contrôlé, l'initiation de la diminution des corticostéroïdes doit être fondée sur un jugement clinique. Cette diminution doit être réalisée sur une période d'au moins 1 mois.

Ipilimumab en association avec le nivolumab
Des éruptions cutanées sévères ont été observées avec ipilimumab en association avec le nivolumab (voir rubrique Effets indésirables). Ipilimumab en association avec le nivolumab doit être suspendu en cas d'éruption cutanée de Grade 3, et il doit être arrêté définitivement en cas d'éruption cutanée de Grade 4. Les éruptions cutanées sévères doivent être prises en charge avec de hautes doses de corticoïdes, de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent.

De rares cas de SJS et de NET, dont certains d'issue fatale, ont été observés. En cas d'apparition de signes ou symptômes de SJS ou de NET, le traitement par ipilimumab en association avec le nivolumab doit être interrompu et le patient adressé à un service spécialisé pour évaluation et traitement. Si le patient a développé un SJS ou une NET lors de l'utilisation d'ipilimumab en association avec le nivolumab, l'arrêt définitif du traitement est recommandé (voir rubrique Posologie et mode d'administration).

Effets indésirables neurologiques d'origine immunologique

Ipilimumab en monothérapie
Ipilimumab est associé à des effets indésirables neurologiques graves d'origine immunologique. Un syndrome de Guillain-Barré fatal a été rapporté lors des essais cliniques. Des symptômes de type myasthénique ont également été rapportés (cf Effets indésirables). Les patients peuvent présenter une faiblesse musculaire ou une neuropathie sensitive.
Les neuropathies motrices inexpliquées, faiblesses musculaires, ou neuropathies sensitives durant plus de 4 jours doivent être explorées, et une origine non inflammatoire, tels que progression de la maladie, infections, syndromes métaboliques et médication concomitante, doit être exclue. Chez les patients présentant une neuropathie modérée (grade 2) [motrice avec ou sans sensibilité] vraisemblablement liée à ipilimumab, la dose prévue doit être suspendue. Si les symptômes neurologiques régressent vers l'état initial, le patient peut reprendre le traitement par ipilimumab (cf Posologie et Mode d'administration).

Le traitement par ipilimumab doit être définitivement arrêté chez les patients présentant une neuropathie sensitive sévère (grade 3 ou 4) suspectée d'être liée à ipilimumab (cf Posologie et Mode d'administration). Les patients doivent être traités selon les recommandations en vigueur pour la prise en charge de la neuropathie sensitive, et l'administration de corticostéroïdes IV (par exemple, méthylprednisolone 2 mg/kg/jour) doit être initié immédiatement.

Les signes d'une neuropathie motrice évolutive doivent être considérés comme étant d'origine immunologique et pris en charge en conséquence.
Le traitement par ipilimumab doit être définitivement arrêté chez les patients présentant une neuropathie motrice sévère (grade 3 ou 4) quelle qu'en soit la cause (cf Posologie et Mode d'administration).

Néphrite et atteinte rénale d'origine immunologique

Ipilimumab en association avec le nivolumab
Des néphrites et des atteintes rénales sévères ont été observées avec le traitement ipilimumab en association avec le nivolumab (voir rubrique Effets indésirables). Les patients doivent être surveillés pour déceler l'apparition de signes et symptômes de néphrite ou d'atteinte rénale. La plupart des patients ont présenté des augmentations asymptomatiques de la créatinine sérique. Toute autre étiologie liée à la maladie doit être écartée.

En cas d'élévation de Grade 4 de la créatinine sérique, ipilimumab en association avec le nivolumab doit être arrêté définitivement et une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être débutée.

En cas d'élévation de Grade 2 ou 3 de la créatinine sérique, ipilimumab en association avec le nivolumab doit être suspendu et une corticothérapie à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être débutée. Après amélioration, ipilimumab en association avec le nivolumab peut être repris après réduction progressive des corticoïdes. En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'initiation d'une corticothérapie, les doses de corticoïdes doivent être augmentées à 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, et ipilimumab en association avec le nivolumab doit être arrêté définitivement.

Endocrinopathies d'origine immunologique

Ipilimumab en monothérapie
Le traitement par ipilimumab peut provoquer une inflammation du système endocrinien, pouvant se manifester par une hypophysite, un hypopituitarisme, une insuffisance surrénalienne, une hypothyroïdie, un diabète sucré de type 1 et une acidocétose diabétique (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Effets indésirables), et les patients peuvent présenter des symptômes non spécifiques pouvant faire penser à d'autres causes telles que des métastases cérébrales ou une pathologie sous-jacente. Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont des maux de tête et une fatigue. Les symptômes peuvent aussi inclure une altération du champ visuel, des troubles du comportement, des troubles électrolytiques, et une hypotension. L'insuffisance surrénale aiguë, comme cause des symptômes du patient, doit être exclue. L'expérience clinique des endocrinopathies associées à ipilimumab est limitée.

Chez les patients qui ont reçu ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie au cours de l'étude MDX010-20, le délai d'apparition d'une endocrinopathie d'origine immunologique modérée à très sévère (grade 2-4) était de 7 à près de 20 semaines après le début du traitement. Les endocrinopathies d'origine immunologique observées au cours des essais cliniques étaient généralement contrôlées par un traitement immunosuppresseur et un traitement hormonal substitutif.

En cas de signes d'insuffisance surrénale aiguë tels que déshydratation sévère, hypotension, ou choc, l'administration immédiate de corticostéroïdes IV à activité minéralocorticoïde est recommandée et une infection ou un sepsis doit être recherché chez le patient. En cas de signes d'insuffisance surrénale, sans crise aiguë, des examens complémentaires doivent être envisagés comprenant notamment une évaluation biologique et de l'imagerie. Une évaluation de la fonction endocrinienne via les résultats des tests biologiques doit être effectuée avant d'initier un traitement par corticostéroïdes. Si l'imagerie pituitaire ou si les tests biologiques de la fonction endocrinienne sont anormaux, la dose programmée d'ipilimumab doit être suspendue et un court traitement par corticostéroïdes à hautes doses (par exemple, dexaméthasone 4 mg toutes les 6 heures ou équivalent) est recommandé pour traiter l'inflammation de la glande affectée (cf Posologie et Mode d'administration). L'action du traitement par corticostéroïdes sur le dysfonctionnement de la glande est actuellement inconnu. Un traitement hormonal substitutif approprié doit également être initié. Un traitement hormonal substitutif au long cours peut s'avérer nécessaire.

En cas de diabète symptomatique, ipilimumab doit être suspendu et un traitement substitutif par insuline doit être débuté, si nécessaire. La surveillance de la glycémie doit être poursuivie afin de s'assurer que le traitement substitutif par insuline utilisé est approprié. Ipilimumab doit être arrêté définitivement en cas de diabète menaçant le pronostic vital.

Une fois les symptômes ou les anomalies biologiques contrôlés et que l'amélioration de l'état général du patient est patent, le traitement par ipilimumab peut être repris et l'initiation de la diminution des doses de corticostéroïdes doit être fondée sur un jugement clinique. Cette diminution doit être réalisée sur une période d'au moins 1 mois.

Ipilimumab en association avec le nivolumab
Des endocrinopathies sévères, incluant hypothyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne (incluant l'insuffisance cortico-surrénalienne secondaire), hypophysite (incluant l'hypopituitarisme), diabète sucré, et acidocétose diabétique ont été observées avec ipilimumab en association avec le nivolumab (voir rubrique Effets indésirables).

Les patients doivent être surveillés pour déceler l'apparition de signes et symptômes d'endocrinopathie, d'hyperglycémie et des modifications de la fonction thyroïdienne (au début du traitement, à intervalles réguliers en cours de traitement, et si cliniquement indiqué). Les patients peuvent présenter de la fatigue, des céphalées, des modifications de l'état mental, des douleurs abdominales, un transit intestinal inhabituel, et une hypotension, ou des symptômes non spécifiques qui peuvent faire penser à d'autres causes telles que des métastases cérébrales ou une maladie sous-jacente. A moins qu'une autre étiologie n'ait été identifiée, les signes et symptômes d'endocrinopathie doivent être considérés comme d'origine immunologique.

En cas d'hypothyroïdie symptomatique, ipilimumab en association avec le nivolumab doit être suspendu, et un traitement substitutif en hormone thyroïdienne doit être débuté, si nécessaire. En cas d'hyperthyroïdie symptomatique, ipilimumab en association avec le nivolumab doit être suspendu, et un traitement par antithyroïdiens doit être débuté, si nécessaire. Une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit également être envisagée, en cas de suspicion d'une inflammation aiguë de la thyroïde. Après amélioration, ipilimumab en association avec le nivolumab peut être repris si nécessaire après réduction progressive des corticoïdes. La surveillance de la fonction thyroïdienne doit être poursuivie afin de s'assurer que le traitement substitutif hormonal utilisé est approprié. Ipilimumab en association avec le nivolumab doit être arrêté définitivement en cas d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie pouvant menacer le pronostic vital.

En cas d'insuffisance surrénalienne symptomatique de Grade 2, ipilimumab en association avec le nivolumab doit être suspendu, et une corticothérapie substitutive à une dose physiologique doit être débutée, si nécessaire. Ipilimumab en association avec le nivolumab doit être arrêté définitivement en cas d'insuffisance surrénalienne sévère (Grade 3) ou pouvant menacer le pronostic vital (Grade 4). La surveillance de la fonction surrénalienne et des taux d'hormone doit être poursuivie afin de s'assurer que la corticothérapie substitutive appropriée est utilisée.

En cas d'hypophysite symptomatique de Grade 2 ou 3, ipilimumab en association avec le nivolumab doit être suspendu, et un traitement substitutif hormonal doit être débuté, si nécessaire. En cas de suspicion d'inflammation aiguë de la glande pituitaire, une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit également être envisagée. Après amélioration, ipilimumab en association avec le nivolumab peut être repris si nécessaire après réduction progressive des corticoïdes. Ipilimumab en association avec le nivolumab doit être arrêté définitivement en cas d'hypophysite menaçant le pronostic vital (Grade 4). La surveillance de la fonction pituitaire et des taux d'hormone doit être poursuivie afin de s'assurer que la corticothérapie substitutive est appropriée utilisée.

En cas de diabète symptomatique, ipilimumab en association avec le nivolumab doit être suspendu, et un traitement substitutif par insuline doit être débuté, si nécessaire. La surveillance de la glycémie doit être poursuivie afin d'assurer que le traitement substitutif par insuline utilisé est approprié. Ipilimumab en association avec le nivolumab doit être arrêté définitivement en cas de diabète menaçant le pronostic vital.

Réactions à la perfusion

Ipilimumab en monothérapie ou en association avec le nivolumab
Des réactions liées à la perfusion sévères ont été rapportées dans les essais cliniques d'ipilimumab ou d'ipilimumab en association avec le nivolumab (voir rubrique Effets indésirables). En cas de réaction à la perfusion sévère ou pouvant menacer le pronostic vital, la perfusion d'ipilimumab ou d'ipilimumab en association avec le nivolumab doit être arrêtée et un traitement médical approprié doit être administré. Les patients présentant une réaction à la perfusion d'intensité légère à modérée peuvent recevoir ipilimumab ou ipilimumab en association avec le nivolumab sous surveillance étroite et avec l'utilisation d'une prémédication suivant les recommandations locales de traitement pour la prophylaxie des réactions liées à la perfusion.

Autres effets indésirables d'origine immunologique

Ipilimumab en monothérapie
Les effets indésirables suivants, dont l'origine immunologique est suspectée, ont été rapportés chez les patients traités par ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie au cours de l'étude MDX010-20 : uvéite, éosinophilie, élévation du taux de lipase et glomérulonéphrite. De plus, des cas d'iritis, d'anémie hémolytique, d'élévation des taux d'amylase, de défaillance multiviscérale et de pneumopathie inflammatoire ont été rapportés chez les patients traités par ipilimumab 3 mg/kg + vaccin peptidique gp100, dans l'étude MDX01020. Des cas de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, des décollements séreux de la rétine, et de cystite non infectieuse ont été rapportés post-commercialisation (cf Posologie et Mode d'administration et Effets indésirables).
Si ces effets sont sévères (grade 3 ou 4), ils peuvent nécessiter un traitement immédiat par corticostéroïdes systémiques à hautes doses et l'arrêt du traitement par ipilimumab (cf Posologie et Mode d'administration). Pour les uvéites, iritis, décollement séreux de la rétine ou épisclérites liées à un traitement par ipilimumab, un traitement par corticostéroïdes en collyre doit être prescrit. Une perte de vision transitoire a été rapportée chez des patients présentant une inflammation oculaire liée à ipilimumab.

Un rejet de greffe d'organe solide a été rapporté dans le suivi post-commercialisation chez des patients traités par ipilimumab. Le traitement par ipilimumab peut augmenter le risque de rejet chez les receveurs de greffe d'organe solide. Le bénéfice du traitement par ipilimumab par rapport au risque d'un possible rejet d'organe doit être pris en considération chez ces patients.

Ipilimumab en monothérapie ou en association avec un inhibiteur du PD-1 ou PD-L1
On a observé une lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) avec ipilimumab en monothérapie et ipilimumab en association avec un inhibiteur PD-1 ou PD-L1 (y compris avec nivolumab) Des précautions doivent être prises lorsqu'ipilimumab est administré en monothérapie ou en association avec un inhibiteur PD-1 ou PD-L1. Si la LHH est confirmée, l'administration d'ipilimumab ou ipilimumab en association avec un inhibiteur PD-1 ou PD-L1 doit être interrompue et un traitement de la LHH doit être initié.

Ipilimumab en association avec le nivolumab
Les effets indésirables d'origine immunologique suivants ont été rapportés chez moins de 1 % des patients traités par ipilimumab en association avec le nivolumab dans les essais cliniques quels que soient la dose et le type de tumeur: pancréatite, uvéite, démyélinisation, neuropathie autoimmune (incluant parésie des nerfs facial et abducens), syndrome de Guillain-Barré, myasthénie grave, syndrome myasthénique, méningite aseptique, encéphalite, gastrite, sarcoïdose, duodénite, myosite, myocardite, rhabdomyolyse et myélite. Des cas de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, des décollements séreux de la rétine, et de cystite non infectieuse ont été rapportés après commercialisation (voir rubriques Posologie et Mode d'administration et Effets indésirables). Une perte de vision transitoire a été rapportée chez des patients présentant une inflammation oculaire liée à ipilimumab.

En cas de suspicion d'effet indésirable d'origine immunologique, une évaluation appropriée doit être effectuée afin de confirmer l'étiologie ou d'exclure d'autres causes. En fonction de la gravité de l'effet indésirable, le traitement par ipilimumab en association avec le nivolumab doit être suspendu et des corticoïdes doivent être administrés. Après amélioration, ipilimumab en association avec le nivolumab peut être repris après réduction progressive des corticoïdes. Ipilimumab en association avec le nivolumab doit être définitivement arrêté en cas d'effet indésirable sévère récurrent d'origine immunologique, et pour tout effet indésirable d'origine immunologique mettant en jeu le pronostic vital.

Des cas de myotoxicité (myosite, myocardite et rhabdomyolyse), dont certains d'issue fatale, ont été rapportés avec ipilimumab en association avec le nivolumab. Si un patient développe des signes et symptômes de myotoxicité, une surveillance étroite doit être mise en place et le patient doit être adressé à un spécialiste pour évaluation et traitement sans délai. Sur la base de la sévérité de la myotoxicité, ipilimumab en association avec le nivolumab doit être suspendu ou arrêté (voir rubrique Posologie et mode d'administration), et un traitement approprié instauré.
Le diagnostic de myocardite exige un haut degré de suspicion. Les patients présentant des symptômes cardiaques ou cardio-pulmonaires doivent être évalués pour une myocardite potentielle. Si une myocardite est suspectée, l'administration immédiate d'une dose élevée de stéroïdes (prednisone 1 à 2 mg/kg/jour ou méthylprednisolone 1 à 2 mg/kg/jour) et une consultation immédiate en cardiologie avec un bilan diagnostique selon les directives cliniques actuelles, doivent être initiées. Une fois qu'un diagnostic de myocardite est établi, le traitement par ipilimumab en association avec le nivolumab doit être suspendu ou définitivement interrompu (voir rubrique Posologie et mode d'administration).

Précautions spécifiques à la maladie

Mélanome
Les patients atteints de mélanome oculaire, de mélanome primitif du SNC et de métastases cérébrales actives n'ont pas été inclus dans l'étude MDX010-20 (cf Propriétés pharmacodynamiques).

Les patients avec un mélanome oculaire n'ont pas été inclus dans l'étude clinique CA184-169. Cependant, les patients avec des métastases cérébrales ont été inclus dans cette étude, s'ils n'avaient pas de symptômes neurologiques liés aux lésions cérébrales métastatiques et s'ils ne nécessitaient pas ou ne recevaient pas de corticothérapie dans les 10 jours précédant le début du traitement par ipilimumab (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques).

Les patients atteints de mélanome oculaire, de métastases cérébrales actives et ayant préalablement reçu de l'ipilimumab n'ont pas été inclus dans l'étude pédiatrique CA184-070 (voir section Propriétés pharmacodynamiques).

Les patients atteints de mélanome oculaire, de métastases cérébrales actives et ayant préalablement reçu un traitement ciblant le CTLA-4, le PD-1, le PD-L1, ou le CD137 n'ont pas été inclus dans l'étude pédiatrique CA184-178 (voir section Propriétés pharmacodynamiques).

Les patients présentant un score de performance initial ≥ 2, des métastases cérébrales actives ou une maladie auto-immune, ainsi que les patients qui avaient reçu un traitement immunosuppresseur par voie systémique avant l'entrée dans l'étude ont été exclus des études cliniques d'ipilimumab en association avec le nivolumab. Les patients ayant un mélanome oculaire/uvéal ont été exclus des études cliniques conduites dans le mélanome. En l'absence de données, nivolumab doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel au cas par cas.

Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la SSP pour l'association d'ipilimumab à nivolumab a été établie uniquement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1. L'amélioration de la SG était similaire entre ipilimumab en association avec le nivolumab et nivolumab en monothérapie chez les patients avec une expression tumorale élevée de PD-L1 (PD-L1 ≥ 1 %). Avant l'initiation du traitement avec l'association, les médecins sont invités à évaluer avec précaution les caractéristiques individuelles du patient et de la tumeur, en prenant en considération les bénéfices observés et la toxicité de l'association par rapport à nivolumab en monothérapie (voir rubriques Effets indésirables et Propriétés pharmacodynamiques).

Utilisation de nivolumab chez les patients atteints de mélanome rapidement progressif.
Les médecins doivent prendre en considération l'apparition retardée de l'effet de nivolumab avant d'initier le traitement chez les patients présentant une maladie rapidement progressive (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques).

*Carcinome à cellules r*énales
Les patients présentant des antécédents de métastases cérébrales, une maladie autoimmune active, ou des conditions médicales nécessitant une immunosuppression systémique ont été exclus des essais cliniques portant sur ipilimumab en association avec le nivolumab (voir rubriques Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Propriétés pharmacodynamiques). En l'absence de données, ipilimumab en association avec le nivolumab doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel au cas par cas.

Cancer bronchique non à petites cellules
Les patients présentant une maladie auto-immune active, une pneumopathie interstitielle symptomatique, des conditions médicales nécessitant une immunosuppression systémique, des métastases cérébrales actives (non traitées), qui ont reçu un traitement systémique préalable pour une maladie avancée, ou qui présentent des mutations sensibilisantes de l'EGFR ou des translocations ALK, ont été exclus de l'étude pivot conduite en première ligne du traitement du CBNPC (voir rubriques Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Propriétés pharmacodynamiques). Les données disponibles chez les patients âgés (≥ 75 ans) sont limitées (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques). Chez ces patients, l'ipilimumab en association avec le nivolumab et à une chimiothérapie doit être utilisé avec précaution après évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel au cas par cas.

Mésothéliome pleural malin
Les patients présentant un mésothéliome primitif péritonéal, péricardique, des testicules ou de la tunique vaginale, une maladie pulmonaire interstitielle, une maladie auto-immune active, des conditions médicales nécessitant une immunosuppression systémique, et des métastases cérébrales (à moins d'une résection chirurgicale ou d'une radiothérapie stéréotaxique, et sans évolution dans les 3 mois précédant l'inclusion dans l'étude) ont été exclus de l'étude pivot dans le traitement de première ligne du MPM (voir rubriques « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » et « Propriétés Pharmacodynamiques »). En l'absence de données, ipilimumab en association avec le nivolumab doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel au cas par cas.

Cancer colorectal dMMR ou MSI-H
Les patients présentant un score de performance initial ≥ 2, des métastases cérébrales actives ou des métastases leptoméningées, une maladie auto-immune active, ou un contexte médical nécessitant le recours à une immunosuppression par voie systémique ont été exclus de l'essai clinique dans le cancer colorectal métastatique dMMR ou MSI-H (voir rubriques Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Propriétés pharmacodynamiques). En l'absence de données, ipilimumab en association avec le nivolumab doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel au cas par cas.

Carcinome épidermoïde de l'œsophage
Les patients présentant un score de performance initial ≥ 2, des antécédents de métastases cérébrales, une maladie auto-immune active, un contexte médical nécessitant une immunosuppression par voie systémique, ou à haut risque de saignements ou de fistule due à une invasion tumorale apparente dans les organes adjacents à la tumeur œsophagienne ont été exclus de l'essai clinique conduit dans le CEO (voir rubriques Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Propriétés pharmacodynamiques). En l'absence de données, ipilimumab en association avec le nivolumab doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel au cas par cas.

Dans l'essai clinique en première ligne du CEO, un nombre plus élevé de décès a été observé dans les 4 premiers mois avec ipilimumab en association avec le nivolumab comparé à la chimiothérapie. Les médecins doivent prendre en considération l'apparition retardée de l'effet d'ipilimumab en association avec le nivolumab avant d'initier le traitement chez les patients présentant des caractéristiques de moins bon pronostic et/ou une maladie agressive (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques).

Carcinome hépatocellulaire
Les patients ayant un score de performance ECOG initial ≥ 2, des antécédents de transplantation hépatique, une maladie hépatique avec un score Child Pugh C, des antécédents de métastases cérébrales concomitantes, des antécédents d'encéphalopathie hépatique (dans les 12 mois précédant la randomisation), des ascites cliniquement significatives, une infection par le VIH, une co infection active par le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC) ou par le VHB et le virus de l'hépatite D (VHD), une maladie auto immune active ou des affections médicales nécessitant une immunosuppression systémique ont été exclus de l'essai clinique conduit dans le CHC (voir rubriques Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions, Propriétés Pharmacodynamiques). Les données disponibles chez les patients atteints d'un CHC avec un score Child Pugh B sont limitées. En l'absence de données, l'ipilimumab en association avec le nivolumab suivi du nivolumab en monothérapie doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel au cas par cas.

Dans le CHC, un nombre plus élevé de décès a été observé dans les 6 premiers mois avec l'ipilimumab en association avec le nivolumab comparé au lenvatinib ou au sorafenib. Un risque de décès plus élevé est susceptible d'être associé à un pronostic moins favorable. Les médecins doivent prendre en considération ce risque avant d'instaurer le traitement par ipilimumab en association au nivolumab chez les patients dont le pronostic est moins favorable.

Patients atteints de maladie auto-immune

Les patients ayant des antécédents de maladie auto-immune (mis à part les patients atteints de vitiligo et de déficiences endocriniennes correctement contrôlées tel qu'une hypothyroïdie), y compris ceux devant recevoir un traitement immunosuppresseur par voie systémique pour traiter une maladie auto-immune pré-existante ou suite à une greffe d'organe n'ont pas été étudiés lors des essais cliniques. L'ipilimumab est un potentialisateur des cellules T qui stimule la réponse immunitaire (cf Propriétés pharmacodynamiques) et peut interférer avec la thérapie immunosuppressive, entraînant une exacerbation de la pathologie sous-jacente ou une augmentation du risque de rejet de greffe. Ipilimumab doit être évité chez les patients souffrant d'une maladie auto-immune active sévère, pour laquelle une activation immunologique supplémentaire pourrait potentiellement et de façon imminente menacer le pronostic vital. Chez les autres patients ayant des antécédents de maladie auto-immune, ipilimumab doit être utilisé avec précaution après avoir minutieusement évalué le rapport bénéfice-risque individuel potentiel.

Patients sous régime hyposodé contrôlé

Ce médicament contient 23 mg de sodium par flacon de 10 mL et 92 mg de sodium par flacon de 40 mL, équivalent respectivement à 1,15 % et 4,60 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte. A prendre en compte lors du traitement des patients suivant un régime hyposodé contrôlé.

Administration concomitante avec vémurafénib
Dans une étude de Phase I, des augmentations asymptomatiques de grade 3 des transaminases (ALAT/ASAT > 5 x LSN) et de la bilirubine (bilirubine totale > 3 x LSN) ont été rapportées lors de l'administration concomitante d'ipilimumab (3 mg/kg) et de vémurafénib (960 mg deux fois par jour ou 720 mg deux fois par jour). Sur base de ces données préliminaires, l'administration concomitante d'ipilimumab et de vémurafénib n'est pas recommandée.

Administration séquentielle avec le vémurafénib

Dans une étude de Phase 2, chez les patients présentant un mélanome métastatique avec une mutation BRAF, il a été observé une incidence plus élevée des effets indésirables cutanés de grade 3 et plus après l'administration séquentielle de vémurafénib suivi par 10 mg/kg d'ipilimumab, comparativement à un traitement par ipilimumab seul. Des précautions sont à prendre lorsque l'ipilimumab est administré après une administration antérieure de vémurafénib.

Population pédiatrique

Des données limitées de tolérance, mais pas à long terme, sont disponibles sur l'utilisation d'ipilimumab chez les adolescents de 12 ans et plus.

Les données disponibles sont très limitées chez les enfants de moins de 12 ans. Ainsi, ipilimumab ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans.

Avant d'initier un traitement par ipilimumab en monothérapie chez les adolescents de 12 ans et plus, les médecins sont invités à évaluer avec précaution les caractéristiques individuelles du patient, en prenant en considération les données limitées disponibles, les bénéfices observés et la toxicité d'ipilimumab en monothérapie dans la population pédiatrique (voir sections Effets Indésirables et Propriétés pharmacodynamiques).

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

Ipilimumab est un anticorps monoclonal humain qui n'est pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 (CYPs) ou d'autres enzymes métabolisant les médicaments.
Une étude d'interaction médicamenteuse menée chez les adultes avec ipilimumab administré seul et en association avec une chimiothérapie (dacarbazine ou paclitaxel/carboplatine) a été conduite pour évaluer l'interaction avec les isoenzymes CYP (particulièrement CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 et CYP3A4) chez des patients atteints d'un mélanome avancé naïfs de traitement. Aucune interaction pharmacocinétique médicamenteuse cliniquement pertinente n'a été observée entre ipilimumab et paclitaxel/carboplatine, dacarbazine ou son métabolite, le 5-aminoimidazole-4-carboxamide (AIC).

Autres formes d'interactions :

Corticostéroïdes
Avant l'instauration d'un traitement par ipilimumab, l'utilisation de corticostéroïdes systémiques doit être évitée car ils pourraient interférer avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité d'ipilimumab. Néanmoins, les corticostéroïdes systémiques ou d'autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés après l'instauration d'un traitement par ipilimumab pour traiter les effets indésirables d'origine immunologique. L'utilisation de corticostéroïdes systémiques après l'instauration d'un traitement par ipilimumab ne paraît pas altérer l'efficacité d'ipilimumab.

Anticoagulants
L'utilisation d'anticoagulants est connue pour augmenter le risque d'hémorragie gastro-intestinale. Étant donné que l'hémorragie gastro-intestinale est un effet indésirable d'ipilimumab (cf Effets indésirables), les patients nécessitant un traitement anticoagulant concomitant doivent être surveillés étroitement.

FÉCONDITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Grossesse
Il n'existe pas de données sur l'utilisation de YERVOY chez la femme enceinte. Les études de reproduction effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Données de sécurité préclinique). L'IgG1 humaine traverse la barrière placentaire. Le risque potentiel du traitement pour le fœtus en cours de développement n'est pas connu. YERVOY ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez les femmes susceptibles de procréer n'utilisant pas une méthode de contraception efficace, à moins que le bénéfice clinique attendu soit supérieur au risque potentiel.

Allaitement
De très faibles concentrations d'ipilimumab ont été retrouvées dans le lait maternel chez des singes Cynomolgus traités pendant la grossesse.
On ignore si l'ipilimumab est excrété dans le lait humain. La sécrétion des IgGs dans le lait humain est généralement limitée et les IgGs ont une faible biodisponibilité par voie orale. Une exposition systémique importante du nourrisson n'est pas attendue et aucun effet de l'allaitement sur le nouveau-né/nourrisson n'est anticipé. Cependant, étant donné le risque potentiel d'effet indésirable pour l'enfant allaité, il faudra décider soit d'arrêter l'allaitement soit d'arrêter le traitement par YERVOY, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité
Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'effet de l'ipilimumab sur la fertilité. Par conséquent, l'effet d'ipilimumab sur la fertilité masculine ou féminine n'est pas connu.

EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES

YERVOY a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Du fait des effets indésirables possibles tels que la fatigue (cf Effets indésirables), les patients doivent être avisés d'être prudents lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines tant qu'ils ne sont pas certains qu'ipilimumab n'altère pas leur vigilance.

EFFETS INDÉSIRABLES

Ipilimumab en monothérapie (voir section Posologie et mode d'administration)

a. Résumé du profil de sécurité :
Ipilimumab a été administré chez environ 10 000 patients, dans le cadre d'un programme clinique évaluant son utilisation à différentes doses et sur différents types de tumeur. Sauf précision contraire, les données ci-dessous reflètent l'exposition à ipilimumab à la dose de 3 mg/kg dans les essais cliniques sur le mélanome. Au cours de l'étude clinique de phase 3 MDX010-20 (cf Propriétés pharmacodynamiques), les patients ont reçu une moyenne de 4 doses (1-4).

Ipilimumab est le plus souvent associé à des effets indésirables résultant d'une activité immunitaire augmentée ou excessive. La plupart, dont des effets sévères, se sont résolus après l'instauration d'un traitement médical approprié ou l'arrêt d'ipilimumab (cf Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi pour la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique).

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés (≥ 10 % des patients), chez les patients qui ont reçu ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie au cours de l'étude MDX010-20, étaient les suivants : diarrhée, éruption cutanée, prurit, fatigue, nausée, vomissement, diminution de l'appétit et douleur abdominale. La plupart étaient d'intensité légère à modérée (grade 1 ou 2).
Ipilimumab a été arrêté suite à des effets indésirables chez 10 % des patients.

b. Liste tabulée des effets indésirables :
Les effets indésirables rapportés chez les patients présentant un mélanome avancé qui étaient traités par ipilimumab 3 mg/kg au cours des essais cliniques (n = 767) et issues de la surveillance post-commercialisation sont présentés dans le tableau 5.

Ces effets sont présentés par système classe-organe et par ordre de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données post-commercialisation disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant. Les taux d'effets indésirables d'origine immunologique chez les patients HLA-A2*0201 positifs qui ont reçu ipilimumab au cours de l'étude MDX010-20 étaient similaires à ceux observés dans l'ensemble du programme clinique.

Le profil de tolérance d'ipilimumab à 3 mg/kg chez des patients naïfs de chimiothérapie poolé au travers des études cliniques de Phase 2 et 3 (N = 75 ; traités), chez des patients naïfs de traitement dans deux études observationnelles rétrospectives (N = 273 et N = 157), et dans l'étude CA184-169 (N = 362) était similaire à celui observé chez les patients atteints d'un mélanome avancé ayant déjà reçu un traitement.

Les données de tolérance pour des patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique, traités par ipilimumab (3 mg/kg avec un suivi minimum de 3 ans) et inclus dans une étude internationale, prospective, observationnelle, CA184-143 (N = 1 151) étaient similaires à ce qui avait été rapporté dans les études cliniques avec ipilimumab dans le mélanome avancé.

Tableau 6 : Effets indésirables observés chez les patients présentant un mélanome avancé, traités par ipilimumab 3 mg/kg[a]

Infections et infestations	
Fréquent	Sepsis[b], infection des voies urinaires, infection des voies respiratoires
Peu fréquent	choc septique[b], pneumonie
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Fréquent	Douleur tumorale
Peu fréquent	Syndrome paranéoplasique
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie, lymphopénie, thrombopénie, neutropénie
Peu fréquent	Anémie hémolytique[b], éosinophilie
Fréquence indéterminée	lymphohistiocytose hémophagocytaire[e]
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Très rare	Réaction anaphylactique
Fréquence indéterminée	rejet de greffe d'organe solide[e]
Affections endocriniennes	
Fréquent	Hypopituitarisme (y compris hypophysite)[c], hypothyroïdie[c]
Peu fréquent	Insuffisance surrénale[c], insuffisance corticosurrénalienne secondaire[d], hyperthyroïdie[c], hypogonadisme
Rare	Thyroïdite autoimmune[d], thyroïdite[d]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Diminution de l'appétit
Fréquent	Déshydratation, hypokaliémie, diminution du poids, hyponatrémie
Peu fréquent	Alkalose, hypophosphatémie, syndrome de lyse tumorale, hypocalcémie[d]
Rare	Diabète sucré de type 1 (incluant acidocétose diabétique)[h]
Affections psychiatriques	
Fréquent	État confusionnel, dépression
Peu fréquent	Modifications de l'état mental, baisse de la libido
Affections du système nerveux	
Fréquent	Neuropathie sensitive périphérique, sensation vertigineuse, céphalées, léthargie, neuropathie crânienne, oedème cérébral, neuropathie périphérique
Peu fréquent	Syndrome de Guillain-Barré[b,c], méningite (aseptique), neuropathie centrale autoimmune (encéphalite)[d], syncope, ataxie, tremblement, myoclonies, dysarthrie
Rare	Myasthénie grave[d]
Fréquence indéterminée	Myélite
Affections oculaires	
Fréquent	Vision trouble, douleur oculaire
Peu fréquent	Uvéite[(c)], hémorragie vitreuse, iritis[c], oedème oculaire[d], blépharite[d], diminution de l'acuité visuelle, sensation de corps étrangers dans les yeux, conjonctivite

Rare	Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada[e], décollement séreux de la rétine
Affections cardiaques	
Fréquent	Arythmie, fibrillation auriculaire
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension, flush, bouffées de chaleur
Peu fréquent	Vascularité, angiopathie[b], ischémie périphérique, hypotension orthostatique
Rare	Artérite temporale[d]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée, toux, rhinite allergique
Peu fréquent	Insuffisance respiratoire, syndrome de détresse respiratoire aigüe[b], infiltration pulmonaire, oedème pulmonaire, pneumopathie inflammatoire
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée[c], vomissement, nausée, constipation, douleur abdominale
Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale, colite[b,c], reflux gastro-œsophagien, inflammation des muqueuses[d], gastroentérite, stomatite
Peu fréquent	Perforation gastro-intestinale[b,c], perforation du gros intestin[b,c], perforation intestinale[b,c,] péritonite[b], diverticulite, pancréatite, entérocolite, ulcère gastrique, ulcère du gros intestin, œsophagite, iléus[d], proctite[d]
Rare	Insuffisance pancréatique exocrine, maladie cœliaque
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Anomalies de la fonction hépatique
Peu fréquent	Insuffisance hépatique[b,c], hépatite, hépatomégalie, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Éruption cutanée[c], prurit[c]
Fréquent	Dermatite, érythème, vitiligo, urticaire, eczéma[d], alopécie, sueurs nocturnes, peau sèche
Peu fréquent	Nécrolyse épidermique toxique[b,c], vascularite leucocytoclasique, exfoliation de la peau, changement de la couleur des cheveux[d]
Rare	Érythème polymorphe[d], psoriasis[d,] réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)[d]
Fréquence indéterminée	Pemphigoïde
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleur musculo-squelettique[f]
Fréquent	Arthralgie, myalgie, spasmes musculaires, arthrite
Peu fréquent	Pseudopolyarthrite rhizomélique, myosite[d], faiblesse musculaire[d]
Rare	Polymiosite[d]
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Insuffisance rénale[b]
Peu fréquent	Glomérulonéphrite[c], néphrite autoimmune[d], acidose tubulaire rénale, hématurie[d], cystite non infectieuse[g], protéinurie[d]
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Aménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue, réaction au site d'injection, fièvre, œdème, douleur
Fréquent	Frissons, asthénie, état grippal[d]
Peu fréquent	Défaillance multiviscérale[b,c], syndrome de réponse inflammatoire systémique[d], réaction liée à la perfusion

Investigations	
Fréquent	Augmentation du taux d'ALAT[c], augmentation du taux d'ASAT[c], augmentation des phosphatases alcalines sanguines[d], augmentation de la bilirubinémie, augmentation du taux de lipase[c]
Peu fréquent	Augmentation des gammaglutamyltransférases[d], augmentation de la créatininémie, augmentation du taux sanguin de TSH, diminution du taux sanguin de cortisol, diminution du taux sanguin de corticotrophine, augmentation du taux sanguin d'amylase[c], anticorps antinucléaires positifs[d] diminution du taux sanguin de testostérone
Rare	Diminution du taux sanguin de TSH[d], diminution de la thyroxine[d], prolactine sanguine anormale[d]

Les fréquences des effets indésirables présentées dans le Tableau 6 peuvent ne pas être attribuables en totalité à l'ipilimumab, mais peuvent être en partie dues à la maladie sousjacente.

(a) Les fréquences sont basées sur les données poolées de 9 essais cliniques évaluant ipilimumab à la dose de 3 mg/kg dans le traitement du mélanome.

(b) Dont des issues fatales.

(c) Des informations supplémentaires sur ces effets indésirables inflammatoires potentiels sont fournies dans la section « Description de certains effets indésirables » et dans la rubrique Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi. Les données présentées dans ces rubriques reflètent principalement l'expérience issue de l'étude de phase 3 MDX010-20.

(d) Des données en dehors des 9 essais cliniques achevés dans le mélanome ont été incluses pour la détermination des fréquences.

(e) Événement rapporté post-commercialisation (voir aussi rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)

(f) Douleur musculo-squelettique est un terme composite qui inclut douleur dorsale, douleur osseuse, douleur musculo-squelettique du thorax, gêne musculo-squelettique, myalgie, douleur cervicale, douleur des extrémités et douleur rachidienne.

(g) Rapporté dans les études cliniques et dans le cadre de la post-commercialisation.

(h) Diabète sucré de type 1 pouvant être associé à une acidocétose diabétique.

Des effets indésirables supplémentaires, non listés dans le Tableau 6, ont été rapportés chez des patients qui ont reçu d'autres doses (soit < ou > 3 mg/kg) d'ipilimumab au cours des essais cliniques sur le mélanome. Ces effets supplémentaires sont survenus à une fréquence < 1 % sauf indication contraire : méningisme, myocardite, épanchement péricardique, cardiomyopathie, hépatite auto-immune, érythème noueux, pancréatite auto-immune, hyperpituitarisme, hypoparathyroïdisme, péritonite infectieuse, épisclérite, sclérite, syndrome de Raynaud, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, syndrome de libération de cytokines, sarcoïdose, diminution du taux sanguin de gonadotrophine, leucopénie, polyglobulie, lymphocytose, myosite occulaire et hypoacousie neurosensitive.

Le profil général de tolérance de ipilimumab à 3 mg/kg dans l'étude clinique CA184-169 (N = 362) était cohérent avec celui établi pour ipilimumab chez les patients traités pour un mélanome avancé.

Ipilimumab en association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie) (voir section Posologie et mode d'administration)

a. Résumé du profil de sécurité

Lorsque l'ipilimumab est administré en association, consulter le RCP du ou des autres agents thérapeutiques avant d'initier le traitement. Pour de plus amples informations sur le profil de tolérance des autres agents thérapeutiques utilisés en association avec l'ipilimumab, veuillez consulter le RCP correspondant.

Dans l'ensemble des données poolées de l'ipilimumab administré en association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie) dans différents types de tumeurs (n = 2 626), avec un suivi minimum allant de 6 à 47 mois, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %) ont été : fatigue (47 %), diarrhée (35 %), éruption cutanée (37 %), nausée (27 %), prurit (29 %), douleur musculo-squelettique (26 %), fièvre (23 %), diminution de l'appétit (22 %), toux (21 %), douleur abdominale (18 %), vomissements (18 %), constipation (18 %), arthralgie (18 %), dyspnée (17 %), hypothyroïdie (16 %), céphalée (15 %), infection des voies aériennes supérieures (13 %), œdème (13 %) et sensation vertigineuse (10 %). L'incidence des effets indésirables de Grades 3 à 5 était de 66 % pour l'ipilimumab en association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie), dont 1,0 % de cas d'effets indésirables d'issue fatale attribués au traitement à l'étude. Chez les patients traités par ipilimumab 3 mg/kg en association avec le nivolumab 1 mg/kg pour un mélanome, les effets indésirables suivants ont été signalés à un taux d'incidence supérieur de ≥ 10 % par rapport aux taux signalés dans l'ensemble des données poolées de l'ipilimumab en association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie) : fatigue (62 %), éruption cutanée (57 %), diarrhée (52 %), nausée (42 %), prurit (40 %), fièvre (36 %) et céphalée (26 %). Chez les patients traités par ipilimumab 1 mg/kg en association avec le nivolumab 360 mg et une chimiothérapie pour un CBNPC, les effets indésirables suivants ont été signalés à un taux d'incidence supérieur de ≥ 10 % par rapport aux taux signalés dans l'ensemble des données poolées de l'ipilimumab en association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie) : anémie (32 %) et neutropénie (15 %).

b. Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans l'ensemble des données poolées pour les patients traités par ipilimumab en association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie) (n = 2 626) et rapportés après commercialisation sont présentés dans le Tableau 7. Ces effets sont présentés par système classe organe et par ordre de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent

(≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données post-commercialisation disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant.

Tableau 7 : Effets indésirables d'ipilimumab en association avec d'autres agents thérapeutiques

	En association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie)
Infections et infestations	
Très fréquent	infection des voies aériennes supérieures
Fréquent	pneumonie, bronchite, conjonctivite
Peu fréquent	méningite aseptique
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	anémie[b,i], thrombopénie[b], leucopénie[b], lymphopénie[b], neutropénie[b]
Fréquent	éosinophilie
Peu fréquent	neutropénie fébrile
Fréquence indéterminée	lymphohistiocytose hémophagocytaire
Affections du système immunitaire	
Fréquent	réaction liée à la perfusion (incluant syndrome de libération de cytokine), hypersensibilité
Rare	sarcoïdose
Fréquence indéterminée	rejet de greffe d'organe solide[f]
Affections endocriniennes	
Très fréquent	hypothyroïdie
Fréquent	hyperthyroïdie, thyroïdite, insuffisance surrénalienne, hypophysite, hypopituitarisme, diabète sucré
Peu fréquent	acidocétose diabétique
Rare	hypoparathyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	diminution de l'appétit, hyperglycémie[b], hypoglycémie[b]
Fréquent	déshydratation, hypoalbuminémie, hypophosphatémie, diminution du poids
Peu fréquent	acidose métabolique
Fréquence indéterminée	syndrome de lyse tumorale[g]
Affections du système nerveux	
Très fréquent	céphalée
Fréquent	sensation vertigineuse, neuropathie périphérique
Peu fréquent	polyneuropathie, paralysie du nerf péronier, neuropathie auto-immune (incluant parésie des nerfs facial et abducens), encéphalite, myasthénie grave
Rare	syndrome de Guillain Barré, névrite, myélite (incluant myélite transverse)
Affections oculaires	
Fréquent	vision trouble, sécheresse oculaire
Peu fréquent	uvéite, épisclérite
Rare	syndrome de Vogt Koyanagi Harada, décollement séreux de la rétine
Affections cardiaques	
Fréquent	tachycardie, fibrillation auriculaire
Peu fréquent	myocardite[a], arythmie (incluant arythmie ventriculaire)[a], bradycardie
Fréquence indéterminée	affections du péricarde[h]
Affections vasculaires	
Fréquent	hypertension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	toux, dyspnée
Fréquent	pneumopathie inflammatoire[a], embolie pulmonaire[a], épanchement pleural
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	diarrhée, vomissement, nausée, douleur abdominale, constipation
Fréquent	colite[a], pancréatite, stomatite, gastrite, sécheresse buccale
Peu fréquent	duodénite
Rare	perforation intestinale[a], insuffisance pancreatique exocrine, maladie cœliaque
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	éruption cutanée[c], prurit
Fréquent	alopécie, vitiligo, urticaire, peau sèche, érythème
Peu fréquent	syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, psoriasis, autres formes de lichen
Rare	nécrolyse épidermique toxique[a,d], lichen scléro-atrophique
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	douleur musculo-squelettiquee, arthralgie
Fréquent	spasmes musculaires, faiblesse musculaire, arthrite
Peu fréquent	pseudopolyarthrite rhizomélique, myopathie, myosite (notamment polymyosite)[a]
Rare	spondyloarthropathie, syndrome de Sjögren, rhabdomyolyse[a]
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	insuffisance rénale (incluant atteinte rénale aiguë)[a]
Peu fréquent	néphrite tubulo-interstitielle, néphrite
Rare	cystite non infectieuse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	fatigue, fièvre, œdème (incluant œdème périphérique),
Fréquent	douleur thoracique, douleur, frissons
Investigations	
Très fréquent	augmentation du taux de phosphatases alcalines[b], augmentation du taux d'ASAT[b], augmentation du taux d'ALAT[b], augmentation du taux de bilirubine totale[b], augmentation du taux de créatinine[b], augmentation de l'amylase[b], augmentation de la lipase[b], hyponatrémie[b], hyperkaliémie[b], hypokaliémie[b], hypercalcémie[b], hypocalcémie[b]
Fréquent	hypernatrémie[b], hypermagnésémie[b], augmentation du taux de la thyréostimuline, augmentation du taux de gamma glutamyltransférase

Les fréquences des effets indésirables présentées dans le Tableau 7 peuvent ne pas être entièrement attribuables à l'ipilimumab seul ou en association avec d'autres agents thérapeutiques, mais peuvent être dues en partie à la maladie sous-jacente ou au médicament utilisé en association.

[a] Des cas d'issue fatale ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours

[b] Les fréquences représentent la proportion de patients ayant présenté une aggravation des valeurs biologiques par rapport aux valeurs à l'inclusion. Voir ci-dessous : « Description des effets indésirables sélectionnés ; anomalies des valeurs biologiques ».

[c] Eruption cutanée est un terme composite incluant éruption cutanée macropapuleuse, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée folliculaire, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée morbiliforme, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée pustuleuse, éruption cutanée papulosquameuse, éruption cutanée vésiculaire, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée exfoliative, dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite allergique, dermatite atopique, dermatite bulleuse, dermatite exfoliative, dermatite psoriasiforme, toxidermie, éruption cutanée nodulaire et pemphigoïde.

[d] Rapporté également dans des études en dehors des données poolées. La fréquence est basée sur l'exposition dans l'ensemble du programme.

[e] Douleur musculo-squelettique est un terme composite qui inclut douleur dorsale, douleur osseuse, douleur de type musculo-squelettique dans la poitrine, inconfort musculo-squelettique, myalgie, myalgie intercostale, douleur cervicale, douleur des extrémités et douleur rachidienne.

[f] Événement rapporté post-commercialisation (voir également rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)

[g] Rapporté dans les études cliniques et dans le cadre de la post-commercialisation

[h] Affections du péricarde est un terme composite incluant péricardite, épanchement péricardique, tamponnade cardiaque, et syndrome de Dressler.
[i] Anémie est un terme composite incluant, parmi d'autres causes, l'anémie hémolytique et l'anémie auto-immune, la diminution du taux d'hémoglobine, l'anémie ferriprive et la diminution du nombre de globules rouges.
[j] Autres formes de lichen est un terme composite qui inclut la kératose lichénoïde et le lichen plan.

Description des effets indésirables sélectionnés

Sauf précision contraire, les données liées à ipilimumab en monothérapie proviennent de patients qui ont reçu soit ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie (n = 131) ou ipilimumab 3 mg/kg en association avec le gp100 (n = 380) lors d'une étude de phase 3 sur le mélanome (non résécable ou métastatique) avancé (MDX010-20, cf Propriétés pharmacodynamiques).

Ipilimumab en association est associé à des effets indésirables d'origine immunologique. Avec un traitement médical approprié, les effets indésirables d'origine immunologique ont été résolus dans la plupart des cas. L'arrêt définitif du traitement a été nécessaire généralement chez une plus grande proportion de patients recevant ipilimumab en association avec le nivolumab que chez ceux recevant nivolumab en monothérapie. Le Tableau 8 présente le pourcentage de patients ayant eu des effets indésirables d'origine immunologique et qui ont définitivement arrêté le traitement. De plus, pour les patients ayant eu un événement, le Tableau 8 présente le pourcentage de patients ayant nécessité des corticoides à haute dose (au moins 40 mg d'équivalent prednisone par jour). Les recommandations de prise en charge de ces effets indésirables sont décrites au niveau de la rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

Tableau 8 : Effets indésirables d'origine immunologique ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement ou à la prise de corticoïdes à forte dose.

	Ipilimumab en association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie) %
Effets indésirables d'origine immunologique ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement	
Pneumonie	2,1
Colite	6
Hépatite	5
Néphrite et dysfonction rénale	1,1
Endocrinopathies	2,2
Cutané	1,0
Hypersensibilité/Réaction à la perfusion	0,3
Effets indésirables d'origine immunologique ayant conduit à la prise de corticoïdes à forte dose[a,b]	
Pneumopathie inflammatoire	59
Colite	32
Hépatite	39
Néphrite et dysfonction rénale	27
Endocrinopathies	18
Cutané	8
Hypersensibilité/Réaction à la perfusion	18

[a] au moins 40 mg d'équivalent prednisone par jour
[b] la fréquence est basée sur le nombre de patients qui ont eu un effet indésirable d'origine immunologique

Effets indésirables gastro-intestinaux d'origine immunologique
Ipilimumab est associé à des effets immunologiques gastro-intestinaux graves, incluant des cas de perforation gastro-intestinale fatale rapportés chez < 1 % des patients qui ont reçu ipilimumab 3 mg/kg en association avec le gp100.

Dans le groupe ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie, des diarrhées et colites, quelle que soit leur gravité, ont été rapportées chez respectivement 27 % et 8 % des patients. La fréquence des diarrhées sévères (grade 3 ou 4) et des colites sévères (grade 3 ou 4) était chacune de 5 %. Le délai moyen d'apparition des effets gastro-intestinaux sévères ou fatals d'origine immunologique (grade 3-5) était de 8 semaines (5 à 13 semaines) après le début du traitement. En suivant les instructions de prise en charge spécifiées dans le protocole, une résolution (définie par une amélioration vers un grade 1 ou inférieur ou vers un retour à l'état initial) est survenue dans la plupart des cas (90 %), avec un délai médian de 4 semaines (de 0,6 à 22 semaines) entre l'apparition et la résolution. Au cours des essais cliniques, les colites d'origine immunologique étaient associées à des signes d'inflammation de la muqueuse, avec ou sans ulcérations, et une infiltration des lymphocytes et des neutrophiles.

Colite d'origine immunologique
Chez les patients traités par ipilimumab en association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie), l'incidence des diarrhées ou colites était de 26,0 % (682/2 626). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 8,1 % (212/2 626), 6,4 % (167/2 626) et 0,2 % (4/2 626) des patients. Deux patients (< 0,1 %) sont décédés. Le délai médian de survenue était de 1,4 mois (de 0,0 à 48,9 mois). Une résolution est survenue chez 618 patients (91 %) avec un délai médian de résolution de 2,7 semaines (de 0,1 à 170,0+ semaines). Chez les patients traités par ipilimumab 3 mg/kg en association avec le nivolumab 1 mg/kg pour un mélanome, l'incidence des diarrhées ou colites était de 46,7 %, avec des cas de Grade 2 (13,6 %), de Grade 3 (15,8 %) et de Grade 4 (0,4 %).

Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique
Chez les patients traités par ipilimumab en association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie), l'incidence des pneumopathies inflammatoires, incluant pneumopathie interstitielle diffuse, était de 6,0 % (157/2 626). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 3,0 % (78/2 626), 1,0 % (27/2 626) et 0,3 % (8/2 626) des patients, respectivement. Quatre patients (0,2 %) sont décédés. Le délai médian de survenue était de 2,7 mois (de 0,1 à 56,8 mois). Une résolution est survenue chez 129 patients (82,2 %) avec un délai médian de résolution de 6,1 semaines (de 0,1+ à 149,3+ semaines).

Hépatotoxicités d'origine immunologique
Ipilimumab est associé à de graves hépatotoxicités d'origine immunologique, incluant des cas d'insuffisance hépatique fatale rapportés chez < 1 % des patients qui ont reçu ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie.

Des élévations des ASAT et ALAT, quelle que soit leur gravité, ont été rapportées chez respectivement 1 % et 2 % des patients. Il n'y a pas eu de cas sévères (grade 3 ou 4) d'élévation d'ASAT ou ALAT. Le délai d'apparition d'hépatotoxicité modérée à sévères ou fatal (grade 2 à 5) d'origine immunologique était de 3 à 9 semaines après le début du traitement. En suivant les instructions de prise en charge spécifiées dans le protocole, le délai de résolution était de 0,7 à 2 semaines. Au cours des essais cliniques, les biopsies hépatiques de patients ayant présenté une hépatotoxicité d'origine immunologique ont montré des signes d'inflammation aiguë (neutrophiles, lymphocytes et macrophages).

Les hépatotoxicités d'origine immunitaire ont été plus fréquentes chez les patients recevant ipilimumab à des doses plus élevées que les doses recommandées en association avec dacarbazine, que chez les patients recevant ipilimumab à 3 mg/kg en monothérapie.

Chez les patients traités par ipilimumab en association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie), l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 21,2 % (556/2 626). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 5,0 % (132/2 626), 8,3 % (218/2 626) et 1,3 % (34/2 626) des patients, respectivement. Sept patients (0,3 %) sont décédés. Le délai médian de survenue était de 1,5 mois (de 0,0 à 36,6 mois). Une résolution est survenue chez 482 patients (87,0 %) avec un délai médian de résolution de 5,9 semaines (de 0,1 à 175,9+ semaines). Chez les patients traités par ipilimumab 3 mg/kg en association avec le nivolumab 1 mg/kg pour un mélanome, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 30,1 %, avec des cas de Grade 2 (6,9 %), de Grade 3 (15,8 %) et de Grade 4 (1,8 %). Chez les patients traités par ipilimumab 3 mg/kg en association avec le nivolumab 1 mg/kg pour un CHC, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 34,3 %, avec des cas de Grade 2 (8,4 %), de Grade 3 (14,2 %) et de Grade 4 (2,7 %).

Effets indésirables cutanés d'origine immunologique
Ipilimumab est associé à de graves effets indésirables cutanés pouvant être d'origine immunologique. Des cas de nécrolyse épidermique toxique fatale (incluant SSJ) ont été rapportés chez < 1 % des patients qui ont reçu ipilimumab en association avec le gp100 (cf Propriétés pharmacodynamiques). Des réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été rarement rapportés avec Ipilimumab dans les essais cliniques et lors du suivi post-commercialisation. Des cas reliés de pemphigoïde ont été rapportés sur la base des données post-commercialisation.

Dans le groupe ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie, les éruptions cutanées et prurits, quelle que soit leur gravité, ont été chacun rapportés chez 26 % des patients. Les éruptions cutanées et prurits induits par ipilimumab étaient d'une manière prédominante légers (grade 1) ou modérés (grade 2) et répondaient à un traitement symptomatique. Le délai moyen d'apparition d'un effet indésirable cutané modéré à sévère ou fatal (grade 2 à 5) était de 3 semaines (0,9 à 16 semaines) après le début du traitement. En suivant les instructions de prise en charge spécifiées dans le protocole, une résolution est survenue dans la plupart des cas (87 %), avec un délai moyen de 5 semaines (de 0,6 à 29 semaines) entre l'apparition et la résolution.

Chez les patients traités par ipilimumab en association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie), l'incidence des éruptions cutanées était de 46,1 % (1 210/2 626). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 14,3 % (375/2 626), 4,6 % (120/2 626) et 0,1 % (3/2 626) des patients, respectivement. Le délai médian de survenue était de 0,7 mois (de 0,0 à 33,8 mois). Une résolution est survenue chez 843 patients (70 %) avec un délai médian de résolution de 12,1 semaines (de 0,1 à 268,7+ semaines). Chez les patients traités par ipilimumab 3 mg/kg en association avec le nivolumab 1 mg/kg pour un mélanome, l'incidence des éruptions cutanées était de 65,2 %, avec des cas de Grade 2 (20,3 %) et de Grade 3 (7,8 %).

Effets indésirables neurologiques d'origine immunologique
Ipilimumab est associé à des effets indésirables neurologiques graves d'origine immunologique. Un syndrome de Guillain-Barré fatal a été rapporté chez < 1 % des patients qui ont reçu ipilimumab 3 mg/kg en association avec le gp100. Des symptômes de type myasthénie ont été rapportés chez < 1 % des patients qui ont reçu des doses d'ipilimumab plus élevées au cours des essais cliniques.

Néphrite et atteinte rénale d'origine immunologique
Chez les patients traités par ipilimumab en association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie), l'incidence des néphrites ou des dysfonctions rénales était de 5,4 % (141/2 626). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 2,0 % (52/2 626), 0,8 % (21/2 626) et 0,4 % (11/2 626) des patients, respectivement. Deux patients (< 0,1 %) sont décédés. Le délai médian de survenue était de 2,6 mois (de 0,0 à 34,8 mois). Une résolution est survenue chez 110 patients (78,0 %) avec un délai médian de résolution de 5,9 semaines (de 0,1 à 172,1+ semaines).

Endocrinopathies d'origine immunologique
Dans le groupe ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie, un hypopituitarisme, quelle que soit sa gravité, a été rapporté chez 4 % des patients. Une insuffisance surrénale, un hyperthyroïdisme et un hypothyroïdisme, quelle que soit leur gravité, ont été rapportés, chacun chez 2 % des patients. Un hypopituitarisme sévère (grade 3 ou 4) a été rapporté chez 3 % des patients. Le délai d'apparition d'une endocrinopathie d'origine immunologique modérée à très sévère (grade 2 à 4) était de 7 à près de 20 semaines après le début du traitement. Les endocrinopathies d'origine immunologique observées au cours des essais cliniques étaient généralement contrôlées par un traitement hormonal substitutif.

Chez les patients traités par ipilimumab en association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie), l'incidence des troubles thyroïdiens était de 23,2 % (608/2 626). Des troubles thyroïdiens de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez 12,7 % (333/2 626) et 1,0 % (27/2 626) des patients, respectivement. Des hypophysites de Grade 2 et de Grade 3 (incluant une hypophysite lymphocytaire) sont survenues chez 1,9 % (49/2 626) et 1,5 % (40/2 626) des patients, respectivement. Des hypopituitarismes de Grade 2 et de Grade 3 sont survenus chez 0,6 % (16/2 626) et 0,5 % (13/2 626) des patients, respectivement. Des insuffisances surrénaliennes de Grade 2, de Grade 3 et de Grade 4 (incluant une insuffisance corticosurrénalienne secondaire, une insuffisance corticosurrénalienne aiguë, une corticotrophine sanguine diminuée et une insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire) sont survenues chez 2,7 % (72/2 626), 1,6 % (43/2 626) et 0,2 % (4/2 626) des patients, respectivement. Des cas de diabète sucré de Grade 1, de Grade 2, de Grade 3 et de Grade 4 (incluant un diabète sucré de type I et une acidose diabétique) ont été rapportés chez < 0,1 % (1/2 626), 0,3 % (8/2 626), 0,3 % (7/2 626) et 0,2 % (6/2 626) des patients, respectivement. Le délai médian de survenue de ces endocrinopathies était de 2,1 mois (de 0,0 à 28,1 mois). Une résolution est survenue chez 297 patients (40,0 %). Le délai de résolution allait de 0,3 à 257,1+ semaines.

Réactions à la perfusion
Chez les patients traités par ipilimumab en association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie), l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 4,5 % (118/2 626). Des cas de Grade 1, Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 1,9 % (49/2 626), 2,4 % (62/2 626), 0,2 % (6/2 626) et < 0,1 % (1/2 626) des patients, respectivement. Chez les patients présentant un MPM traités par ipilimumab 1 mg/kg en association avec le nivolumab 3 mg/kg, l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 12 %.

Immunogénicité
Moins de 2 % des patients atteints de mélanome avancé ayant reçu ipilimumab au cours des essais cliniques de phase 2 et 3 ont développé des anticorps anti-ipilimumab. Aucun n'a présenté d'hypersensibilité liée à la perfusion (pendant ou après), ni de réactions anaphylactiques. Aucun anticorps neutralisant anti-ipilimumab n'a été détecté. D'une façon générale, aucune association apparente entre le développement d'anticorps et les effets indésirables n'a été observée.

Chez les patients traités par ipilimumab en association avec le nivolumab et évaluables pour la présence d'anticorps anti-ipilimumab, l'incidence des anticorps anti-ipilimumab allait de 6,3 à 13,7 %. L'incidence des anticorps neutralisants dirigés contre l'ipilimumab allait de 0 à 0,4 %. Chez les patients traités par ipilimumab en association avec le nivolumab et une chimiothérapie et évaluables pour la présence d'anticorps anti-ipilimumab ou d'anticorps neutralisants dirigés contre l'ipilimumab, l'incidence des anticorps anti-ipilimumab était de 7,5 % et celle des anticorps neutralisants dirigés contre ipilimumab était de 1,6 %. Chez les patients dont il est possible d'évaluer la présence des anticorps anti-nivolumab, l'incidence des anticorps anti-nivolumab était de 26 % avec nivolumab 3 mg/kg et ipilimumab 1 mg/kg toutes les 3 semaines, 24,9 % avec nivolumab 3mg/kg toutes les 2 semaines et ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines, 37,8 % avec nivolumab 1 mg/kg et ipilimumab 3 mg/kg toutes les 3 semaines et 33,8 % avec nivolumab 360 mg toutes les 3 semaines en association avec l'ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines et une chimiothérapie. L'incidence des anticorps neutralisants dirigés contre nivolumab était de 0,8 % avec nivolumab 3mg/kg et ipilimumab 1 mg/kg toutes les 3 semaines, 1,5 % avec nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines et ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines, 4,6 % avec nivolumab 1 mg/kg et ipilimumab 3mg/kg toutes les 3 semaines et 2,6 % avec nivolumab 360 mg toutes les 3 semaines en association avec l'ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines et une chimiothérapie.

Lorsqu'administré en association avec le nivolumab, la clairance d'ipilimumab était inchangée en présence des anticorps anti-ipilimumab et il n'avait pas été mis en évidence d'altération du profil de tolérance.

Anomalies des valeurs biologiques
Chez les patients traités par ipilimumab en association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie), la proportion des patients ayant présenté une aggravation des paramètres biologiques par rapport à l'inclusion vers une anomalie de Grade 3 ou 4 a été la suivante : 4,8 % pour les anémies, 1,8 % pour les thrombopénies, 2,2 % pour les leucopénies, 6,9 % pour les lymphopénies, 3,3 % pour les neutropénies, 2,7 % pour les augmentations du taux de phosphatases alcalines, 9,8 % pour les augmentations du taux d'ASAT, 9,3 % pour les augmentations du taux d'ALAT, 2,3 % pour les augmentations du taux de bilirubine totale, 1,8 % pour les augmentations du taux de créatinine, 1,4 % pour les hypoalbuminémies, 7,1 % pour les hyperglycémies, 0,7 % pour les hypoglycémies, 7,8 % pour les

augmentations de l'amylase, 16,3 % pour l'augmentation de la lipase, 0,8 % pour les hypocalcémies, 0,2 % pour les hypernatrémies, 0,8 % pour les hypercalcémies, 2,0 % pour les hyperkaliémies, 0,8 % pour les hypermagnésémies, 0,4 % pour les hypomagnésémies, 3,0 % pour les hypokaliémies et 8,7 % pour les hyponatrémies.
Chez les patients traités par ipilimumab 3 mg/kg en association avec le nivolumab 1 mg/kg pour un mélanome, une plus grande proportion de patients a présenté une aggravation de l'augmentation du taux d'ALAT par rapport à l'inclusion, passant à un Grade 3 ou 4 (15,3 %).

Population pédiatrique

Ipilimumab en monothérapie

Aucun nouvel effet indésirable n'a été reporté chez les adolescents de 12 ans et plus.

Dans l'étude CA184-070, aucun effet indésirable d'origine immunologique (irEI) de Grade 3 n'a été rapporté chez le seul patient âgé de 12 ans et plus qui avait été traité par ipilimumab à 3 mg/kg. Deux (25,0 %) des 8 patients traités à 5 mg/kg et 1 (11,1 %) des 9 patients traités à 10 mg/kg ont rapporté des événements de Grade 3-4. Aucun événement n'était fatal. Les types d'irEI étaient cohérents avec ceux observés chez les adultes, les plus fréquemment rapportés parmi tous les groupes de patients étant des événements gastro-intestinaux (0 [3 mg/kg], 62,5 % [5 mg/kg] et 44,4 % [10 mg/kg], des troubles de la fonction hépatique (0 [3 mg/kg], 75,0 % [5 mg/kg] et 33,3 % [10 mg/kg], et des événements cutanés (0 [3 mg/kg], 25,0 % [5 mg/kg] et 33,3 % [10 mg/kg]. Aucun irEI inconnu ou inattendu n'a été observé dans cette étude. Aucune différence n'a été mise en évidence dans le spectre des irEI rapportés chez les adultes et dans la population pédiatrique.
Dans l'étude CA184-178, aucun irEI inconnu ou attendu n'a été observé, et les irEI observés étaient similaires en terme de fréquence, d'intensité et d'organe cible, à ceux qui ont été rapportés dans les études menées chez l'adulte. Deux patients du groupe recevant 10 mg/kg ont présenté un événement endocrinien d'origine immunologique d'hyperglycémie de Grade 1 de Grade 3. Aucune autre anomalie endocrinienne n'a été rapportée.

Un résumé des effets indésirables chez les adolescents de 12 ans et plus, ainsi que les adultes, est présenté dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Résumé des effets indésirables après quatre doses de 3, 5 et 10 mg/kg, tout patient traité

	Nombre de patients (%)						
	Age ≥ 12 à 21 ans			Age 12 à < 18 ans		Adultes	
	Mélanome avancé et tumeurs solides autres que mélanome			Mélanome avancé		Mélanome avancé	
	CA184-070			CA184-178		CA184004/ 022 poolé	CA184004/007 /008 /022 poolé
	3 mg/kg n = 1	5 mg/kg n = 8	10 mg/kg n = 9	3 mg/kg n = 4	10 mg/kg n = 8	3 mg/kg n = 111	10 mg/kg n = 325
Tout décès, n (%)	1 (100.0)	4 (50.0)	2 (22.2)	2 (50.0)	3 (37.5)	26 (23.4)	71 (21.8)
Décès lié au traitement, n (%)	0	0	0	0	0	2 (1.8)	6 (1.8)
EI sévères, n (%)	1 (100.0)	7 (87.5)	4 (44.4)	1 (25.0)	6 (75.0)	50 (45.0)	168 (51.7)
EI sévères liés au traitement, n (%)	1 (100.0)	5 (62.5)	4 (44.4)	1 (25.0)	5 (62.5)	19 (17.1)	95 (29.2)
EI sévères conduisant à l'arrêt du traitement, n (%)	0	3 (37.5)	2 (22.2)	1 (25.0)	5 (62.5)	12 (10.8)	88 (27.1)
EI liés au traitement et conduisant à l'arrêt du traitement, n (%)	0	3 (37.5)	2 (22.2)	1 (25.0)	5 (62.5)	9 (8.1)	61 (18.8)
irEI, n (%)	1 (100.0)	7 (87.5)	7 (77.8)	2 (50.0)	4 (50.0)	68 (61.3)	234 (72.0)
EI, n (%)	1 (100.0)	8 (100.0)	9 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	108 (97.3)	315 (96.9)
EI liés au traitement, n (%)	1 (100.0)	7 (87.5)	9 (100.0)	2 (50.0)	7 (87.5)	88 (79.3)	274 (84.3)

MedDRA v.17.0 pour CA184-070, v.19.0 pour CA184-178, et V.12.1 pour les données de tolérance poolées chez l'adulte. NA = non évalué
Pour les adultes, les décès rapportés dans le tableau sont survenus dans les 70 jours suivant la dernière dose, indépendamment de son lien de causalité. Les décès rapportés dans la population pédiatrique sont ceux qui ont été rapportés dans les 30 jours suivant la dernière dose, excepté pour la catégorie « tout décès » qui ont pu survenir >30 jours suivant la dernière dose. Dans l'étude CA184-178, les décès étaient rapportés au moins 90 jours après la dernière dose.
L'imputabilité à ipilimumab a été rapportée comme possible, probable, certaine ou manquante dans l'étude CA184-178 et dans les données de sécurité poolées chez les adultes ; et reliée ou manquante pour l'étude CA184-070.
Abréviations : EIs = effets indésirables ; irEIs = effets indésirables d'origine immunologique

Ipilimumab en association avec le nivolumab
La sécurité de l'ipilimumab (1 mg/kg toutes les 3 semaines) en association avec le nivolumab (1 mg/kg ou 3 mg/kg pour les 4 premières doses, suivi du nivolumab à 3 mg/kg en monothérapie toutes les 2 semaines) a été évaluée chez 33 patients pédiatriques âgés de ≥ 1 an à < 18 ans (dont 20 patients âgés de 12 à < 18 ans) présentant des tumeurs hématologiques ou solides récidivantes ou réfractaires, incluant le mélanome avancé, dans le cadre de l'étude clinique CA209070. Chez les patients pédiatriques, le profil de sécurité a été généralement comparable à celui observé chez les adultes traités par ipilimumab en association avec le nivolumab. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié.
Les effets indésirables les plus fréquemment observés (signalés chez au moins 20 % des patients pédiatriques) avec l'ipilimumab en association avec le nivolumab ont été la fatigue (33,3 %) et l'éruption cutanée maculopapuleuse (21,2 %). La majorité des effets indésirables rapportés avec l'ipilimumab en association avec le nivolumab étaient de Grade 1 ou 2. Dix patients (30 %) ont présenté au moins un effet indésirable de Grade 3 ou 4.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié dans l'étude clinique CA209908 sur les 74 patients pédiatriques présentant des tumeurs primitives du système nerveux central (SNC) de haut grade (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques), comparé aux données disponibles dans les études menées dans toutes les indications chez l'adulte.

Personnes âgées
Chez les patients atteints de MPM, il y a eu un taux plus important d'effets indésirables graves et d'arrêts de traitement dûs à des effets indésirables chez les patients âgés de 75 ans ou plus (68 % et 35 % respectivement) comparé à tous les patients ayant reçu ipilimumab en association avec le nivolumab (54 % et 28 % respectivement). Les données des patients âgés de 75 ans ou plus dans le CRC dMMR ou MSI-H sont limitées (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques).
Dans le CHC, il y a eu des taux plus importants d'effets indésirables graves et d'arrêts de traitement dus à des effets indésirables chez les patients âgés de 75 ans ou plus (67 % et 35 % respectivement) comparé à tous les patients ayant reçu de l'ipilimumab en association avec le nivolumab (53 % et 27 % respectivement).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

SURDOSAGE
La dose maximale tolérée d'ipilimumab n'a pas été déterminée. Dans les essais cliniques, les patients ont reçu jusqu'à 20 mg/kg sans effet toxique apparent.

En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes ou symptômes évocateurs d'effets indésirables, et un traitement symptomatique approprié doit être instauré.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux et conjugués anticorps-médicaments, autres anticorps monoclonaux et conjugués anticorps-médicaments (code ATC : L01FX04).

Mécanisme d'action

L'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA4) est un régulateur majeur de l'activité des cellules T. Ipilimumab est un inhibiteur du point de contrôle immunitaire CTLA4 qui bloque les signaux inhibiteurs des cellules T induits par la voie du CTLA4, en augmentant le nombre de cellules T effectrices réactives qui se mobilisent pour augmenter l'attaque immunologique directe des cellules T contre les cellules tumorales. Le blocage du CTLA4 peut également réduire la fonction des cellules T régulatrices, ce qui peut contribuer à une réponse immunitaire anti-tumorale. Ipilimumab peut réduire sélectivement les cellules T régulatrices au niveau du site de la tumeur, conduisant à une augmentation du ratio intratumoral cellules T effectrices / cellules T régulatrices, qui entraîne la mort des cellules tumorales.

Effets pharmacodynamiques

Chez les patients atteints de mélanome ayant reçu ipilimumab, le taux moyen de lymphocytes dans le sang circulant a augmenté au cours de la période d'induction. Au cours des études de phase 2, cette augmentation était dose-dépendante. Au cours de l'étude MDX010-20 (cf ci-après : Essais cliniques), l'administration d'ipilimumab à la dose de 3 mg/kg associé ou non au gp100 a permis une augmentation du taux de lymphocytes dans le sang circulant au cours de la période d'induction, tandis qu'aucun changement significatif de ce taux n'a été observé dans le groupe de patients contrôle ne recevant que le vaccin peptidique expérimental gp100 seul.

Dans le sang périphérique des patients atteints de mélanome, une augmentation moyenne du pourcentage de cellules T activées HLA-DR+ CD4+ et CD8+ a été observée après traitement par ipilimumab, ce qui est en accord avec son mécanisme d'action. Une hausse moyenne du pourcentage de cellules T à mémoire centrale (CCR7+ CD45RA-) CD4+ et CD8+ T et une augmentation moyenne plus faible, mais significative, du pourcentage de cellules T à mémoire effectrice (CCR7- CD45RA-) CD8+ ont également été observées après traitement par ipilimumab.

Efficacité et sécurité clinique

YERVOY en association avec le nivolumab
Pour plus d'informations sur l'efficacité et la sécurité clinique associées aux recommandations posologiques de nivolumab en monothérapie administré à la suite d'un traitement en association avec l'ipilimumab, se référer au RCP de nivolumab.

Sur la base d'un modèle de relations dose/réponse de l'efficacité et de la tolérance, il n'y a pas de différences cliniquement significatives en termes d'efficacité et de tolérance entre la posologie de nivolumab à 240 mg toutes les 2 semaines et à 3 mg/kg toutes les 2 semaines. De plus, sur la base de ces relations, il n'y a pas eu de différences cliniquement significatives entre la posologie de nivolumab à 480 mg toutes les 4 semaines et à 3 mg/kg toutes les 2 semaines dans le mélanome avancé et le CCR.

Essais cliniques avec ipilimumab en monothérapie
Mélanome
Le bénéfice en survie globale (SG) d'ipilimumab à la dose recommandée de 3 mg/kg chez les patients atteints de mélanome (non résécable ou métastatique) avancé ayant reçu un traitement antérieur a été démontré dans une étude de Phase 3 (MDX010-20). Les patients atteints d'un mélanome oculaire, d'un mélanome primitif du SNC, de métastases cérébrales actives non traitées par radiothérapie, du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de l'hépatite B et de l'hépatite C n'ont pas été inclus dans l'étude clinique MDX010-20. Les patients présentant un statut de performance ECOG > 1 et un mélanome muqueux ont été exclus des essais cliniques. Ont également été exclus les patients sans métastase hépatique présentant un taux initial d'ASAT > 2,5 x LSN, les patients avec métastases hépatiques présentant un taux initial d'ASAT > 5 x LSN et les patients présentant un taux initial de bilirubine totale ≥ 3 x LSN.
Pour les patients ayant des antécédents de maladie auto-immune, voir aussi rubrique Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi.

MDX010-20
Étude de phase 3, en double aveugle ayant inclus des patients atteints de mélanome (non résécable ou métastatique) avancé ayant déjà reçu un ou plusieurs traitements parmi les suivants : IL-2, dacarbazine, témozolomide, fotémustine, ou carboplatine. Les patients étaient randomisés (3:1:1) pour recevoir respectivement ipilimumab 3 mg/kg en association avec un vaccin peptidique expérimental (gp100), ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie, ou le gp100 seul. Tous les patients de cette étude étaient de type HLA-A *0201 ; ce type HLA permettant la présentation immunologique du gp100. Les patients ont éte inclus quel que soit leur statut mutationnel BRAF initial. Les patients ont reçu 4 doses d'ipilimumab au rythme d'une injection toutes les 3 semaines sauf intolérance (traitement d'induction). Les patients ayant présenté une augmentation apparente de la masse tumorale avant la fin de la période d'induction ont été maintenus sous traitement sauf intolérance et s'ils présentaient un état général satisfaisant. La réponse tumorale à ipilimumab a été évaluée approximativement à la Semaine 12, après la fin du traitement d'induction.
Un traitement supplémentaire par ipilimumab (retraitement) était possible chez les patients dont la maladie progressait après avoir montré une réponse clinique initiale (partielle ou complète) ou après une stabilisation de la maladie (telle que définie par les critères modifiés de l'OMS) pendant plus de 3 mois à partir de la première évaluation de la réponse tumorale.
Le critère principal était la SG dans le bras ipilimumab + gp100 *vs*. le bras gp100 seul. Les principaux critères secondaires étaient la SG dans le bras ipilimumab + gp100 *vs*. ipilimumab en monothérapie et dans le bras ipilimumab en monothérapie *vs* le bras gp100 seul.

Au total, 676 patients ont été randomisés: 137 dans le bras ipilimumab en monothérapie, 403 dans le bras ipilimumab + gp100, et 136 dans le bras gp100 seul. La majorité des patients a reçu l'ensemble des 4 doses pendant l'induction. Trente deux patients ont reçu un retraitement : 8 dans le bras ipilimumab en monothérapie, 23 dans le bras ipilimumab + gp100, et 1 dans le bras gp100 seul. La durée de suivi allait jusqu'à 55 mois. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les trois groupes de traitement. L'âge médian était de 57 ans. La majeure partie (71-73 %) des patients présentait une maladie de grade M1c et 37-40 % des patients avaient un taux de lactate déshydrogénase (LDH) élevé à l'inclusion. Soixante-dix-sept patients avaient des antécédents de métastases cérébrales traitées.

Les bras de traitement contenant ipilimumab ont démontré un avantage statistiquement significatif en termes de SG par rapport au bras gp100. Le hazard ratio (HR) issu de la comparaison des SG entre les bras ipilimumab en monothérapie et le bras gp100 seul était de 0,66 (IC à 95 % : 0,51-0,87 ; p = 0,0026).

Dans les analyses en sous-groupes, la SG observée était homogène parmi la plupart des sous-groupes de patients (grade M[métastases], traitement préalable par interleukine-2, taux initial de LDH, âge, sexe, type et nombre de traitements antérieurs). Cependant les données supportant un bénéfice en SG d'ipilimumab chez les femmes de plus de 50 ans étaient limitées. Etant-donné que l'analyse en sous-groupe inclut seulement un faible nombre de patients, aucune conclusion définitive ne peut être tirée de ces données.

La médiane et les taux de survie globale (SG) estimés à 1 an et 2 ans sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 10 : Survie globale au cours de l'étude MDX010-20

	Ipilimumab 3mg/kg n = 137	gp100[(a)] n = 136
Survie Médiane en mois (IC à 95 %)	10 mois (8,0 ; 13,8)	6 mois (5,5 ; 8,7)
Survie globale à 1 an % (IC à 95 %)	46 % (37,0 ; 54,1)	25 % (18,1 ; 32,9)
Survie globale à 2 ans % (IC à 95 %)	24 % (16,0 ; 31,5)	14 % (8,0 ; 20,0)

[(a)]Le vaccin peptidique gp100 est un traitement de contrôle expérimental.

Dans le bras ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie, la SG médiane était respectivement de 22 mois et de 8 mois pour les patients ayant présenté une maladie stable ou une progression. Au moment de cette analyse, la survie médiane n'était pas atteinte pour les patients en réponse complète ou partielle.
Chez les patients ayant nécessité un retraitement, la meilleure réponse objective (BORR) était de 38 % (3 patients sur 8) dans le bras ipilimumab en monothérapie, et 0 % dans le bras gp100 seul. Le taux de contrôle de la maladie (DCR) [défini par la somme des réponses complètes, partielles et de stabilisations de la maladie] était de 75 % (6 patients sur 8) et 0 %, respectivement. Étant donné le faible nombre de patients dans ces analyses, aucune conclusion définitive ne peut être tirée quant à l'efficacité du retraitement par ipilimumab.
Le développement ou la persistance de l'effet clinique consécutif au traitement par ipilimumab était similaire avec ou sans l'utilisation de corticostéroïdes par voie systémique.

CA184-169
Etude de Phase 3, en double aveugle, ayant inclus des patients atteints de mélanome non résécable de stade III ou IV ayant été préalablement traités ou non. Au total, 727 patients ont été randomisés : 362 recevant de l'ipilimumab à 3 mg/kg et 365 recevant de l'ipilimumab à 10 mg/kg toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses. Dans le bras de traitement ipilimumab à 10 mg/kg, la médiane de survie globale (IC à 95 %) était de 16 mois (11,63 ; 17,84) et dans le bras de traitement ipilimumab à 3 mg/kg, la médiane de survie globale (IC à 95 %) était de 12 mois (9,86 ; 13,27). La survie globale comparée entre les deux bras de traitements ipilimumab à 10 mg/kg et à 3 mg/kg montrait un HR = 0,84 (IC à 95 % : 0,70, 0,99 ; p = 0,04). Aucune différence statistiquement significative en survie sans progression n'a été observée entre les bras à 10 mg/kg et 3 mg/kg. (HR 0,89 avec un IC à 95 % de 0,76 - 1,04 et un p = 0,1548). La BORR était similaire dans les bras à 10 mg/kg et 3 mg/kg. La BORR dans le bras à 10 mg/kg était de 15,3 % (IC à 95 % : 11,8 - 19,5) et dans le bras à 3 mg/kg était de 12,2 % (IC à 95 % : 9,0 - 16,0). Ipilimumab à 10 mg/kg a été associé à un plus grand taux d'effets indésirables comparé à la dose de 3 mg/kg. La fréquence des effets indésirables sérieux dans le bras à 10 mg/kg et à 3 mg/kg était respectivement de 37 % et 18 %, avec les trois effets indésirables sérieux les plus communs : diarrhée (10,7 % *vs* 5,5 %), colite (8,0 % *vs* 3,0 %), et hypophysite (4,4 % *vs* 1,9 %). Les effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement dans le bras à 10 mg/kg et 3 mg/kg ont été observés chez 31 % et 19 % des patients, avec un effet indésirable menant à la mort observé chez 4 et 2 patients respectivement.

A la dose recommandée de 3 mg/kg, la médiane de survie globale était similaire dans les sous-groupes de femmes âgée de 50 ans ou plus comparé à la population globale : (11,40 *vs* 11,53 mois). La médiane de survie globale dans le sous-groupe avec des métastases cérébrales à l'état initial était de 5,67 mois à la dose recommandée de 3 mg/kg.

Autres études avec ipilimumab en monothérapie

Mélanome

CA184-332 et CA184-338
La SG d'ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie chez des patients naïfs de chimiothérapie poolée au travers d'études cliniques de Phase 2 et 3 (N = 78 ; randomisée) et chez les patients naïfs de traitement dans deux études observationnelles rétrospectives (N= 273 et N = 157) était globalement homogène. Dans les deux études observationnelles, 12,1 % et 33,1 % des patients présentaient des métastases cérébrales au moment du diagnostic de mélanome avancé. La médiane et les taux de survie globale (SG) estimés à 1 an, 2 ans, 3 ans et 4 ans sont présentés dans le Tableau 11. Les taux de survie estimés à 1 an, 2 ans et 3 ans chez les patients naïfs de chimiothérapie (N = 78), poolés au travers des études cliniques de Phase 2 et 3 étaient de 54,1 % (IC à 95 % : 42,5 - 65,6), 31,6 % (IC à 95 % : 20,7 - 42,9) et 23,7 % (IC à 95 % : 14,3 - 34,4) respectivement.

Tableau 11 : Survie globale dans les études observationnelles

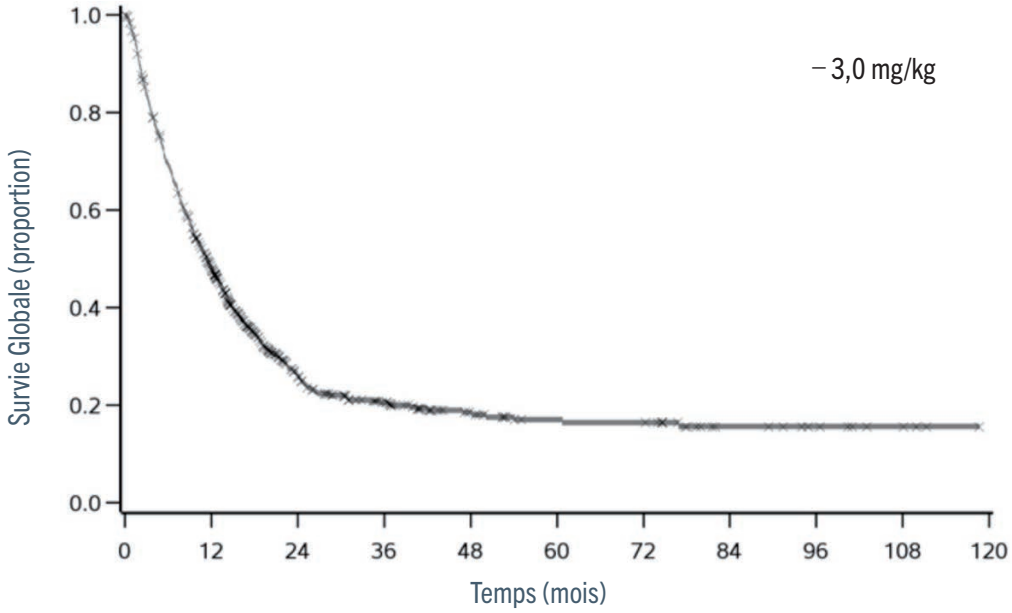
	CA184-338 n= 273	CA184-332 n= 157
Médiane de SG en mois (IC à 95 %)	14 mois (12,8 ; 18,7)	10 mois (7,0 ; 12,8)
Survie globale à 1 an % (IC à 95 %)	59 % (52,5 ; 64,3)	44 % (35,5 ; 51,4)
Survie globale à 2 ans % (IC à 95 %)	39 % (33,1 ; 44,8)	26 % (18,9 ; 33,3)
Survie globale à 3 ans % (IC à 95 %)	31 % (25,5 ; 36,7)	22 % (15,5 ; 29,2)
Survie globale à 4 ans % (IC à 95 %)	26 % (20,4 ; 31,3)	22 % (15,5 ; 29,2)

Les patients inclus dans l'étude CA184-332 présentant des métastases cérébrales avaient une médiane de SG de 7 mois (IC à 95 % : 5,06 ; 12,81) et les patients ne présentant pas de métastases cérébrales avaient une médiane de SG de 14,1 mois (IC à 95 % : 9,96 ; non atteinte).

Les patients inclus dans l'étude CA184-338 présentant des métastases cérébrales avaient une médiane de SG de 6,3 mois (IC à 95 % : 3,2 ; 12,0) et les patients ne présentant pas de métastases cérébrales avaient une médiane de SG de 17,7 mois (IC à 95 % : 13,6 ; 12,1).

Le bénéfice sur la survie à long terme du traitement par ipilimumab (à 3 mg/kg) est démontré par une analyse poolée des données de SG des essais cliniques chez les patients atteints d'un mélanome avancé prétraités et naïfs de traitement (N = 965). La courbe de Kaplan-Meier de la SG révèle un plateau commençant vers 3 ans (taux de SG = 21 % [IC à 95 % : 17-24]) qui se prolonge jusqu'à 10 ans chez certains patients (voir Figure 1).

Figure 1 : Survie globale sous ipilimumab à 3 mg/kg dans les analyses poolées



Nombre de Sujets à Risque											
3,0 mg/kg	965	429	127	73	41	29	28	12	8	4	0

Essais cliniques avec ipilimumab en combinaison avec nivolumab

Mélanome

Etude de phase 3 randomisée avec ipilimumab en association avec le nivolumab ou nivolumab en monothérapie vs ipilimumab en monothérapie (CA209067)

La tolérance et l'efficacité d'ipilimumab 3 mg/kg en association avec le nivolumab 1 mg/kg ou de nivolumab 3 mg/kg *vs* ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) ont été évaluées dans une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle (CA209067). Les différences entre les deux groupes contenant du nivolumab ont été évaluées de façon descriptive. L'étude a inclus des patients adultes avec un mélanome non-résécable confirmé de Stade III ou de Stade IV. Les patients devaient avoir un statut de performance ECOG de 0 ou 1. Les patients n'ayant pas reçu de traitement anticancéreux systémique antérieur pour un mélanome non résécable ou métastatique ont été inclus. Un traitement adjuvant ou néoadjuvant antérieur était autorisé s'il était terminé au moins 6 semaines avant la randomisation. Les patients avec une maladie autoimmune active, un mélanome oculaire/uvéal, ou des métastases cérébrales ou leptoméningées actives ont été exclus de l'étude.

Un total de 945 patients ont été randomisés pour recevoir soit ipilimumab en association avec le nivolumab (n = 314), nivolumab en monothérapie (n = 316), ou ipilimumab en monothérapie (n = 315). Les patients dans le bras d'association ont reçu nivolumab à la dose de 1 mg/kg sur 60 minutes et ipilimumab à la dose de 3 mg/kg sur 90 minutes, administrés par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses, suivi de nivolumab à la dose de 3 mg/kg en monothérapie toutes les 2 semaines. Les patients dans le bras de nivolumab en monothérapie ont reçu nivolumab à la dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines. Les patients dans le bras comparateur ont reçu ipilimumab à la dose de 3 mg/kg et le placebo correspondant au nivolumab par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pour 4 doses, suivi du placebo toutes les 2 semaines. La randomisation était stratifiée selon l'expression de PD-L1 (≥ 5 % *vs* < 5 % d'expression sur la membrane de la cellule tumorale), le statut BRAF et le stade métastatique d'après le système des stades

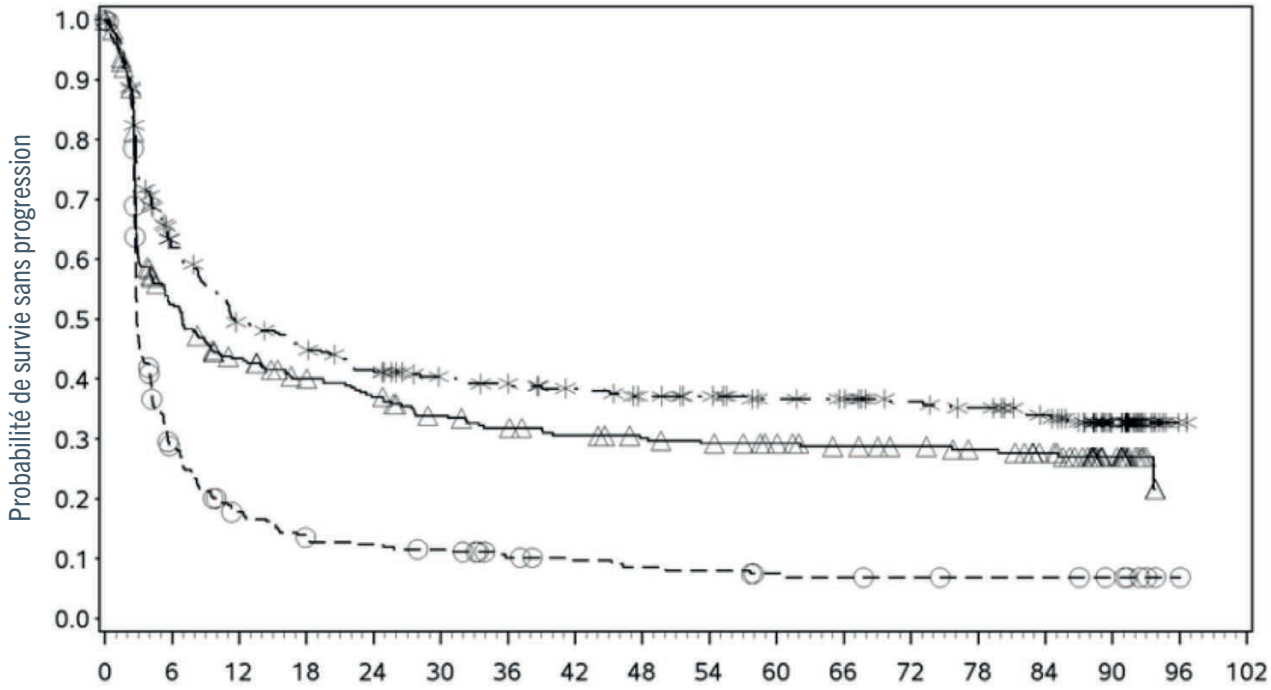
de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer). Le traitement était poursuivi tant qu'un bénéfice clinique était observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement. Les évaluations tumorales ont été réalisées 12 semaines après la randomisation puis toutes les 6 semaines au cours de la première année, et toutes les 12 semaines par la suite. Les critères principaux d'évaluation étaient la survie sans progression et la SG. L'ORR et la durée de réponse étaient également évalués.

Les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les trois bras de traitement. L'âge médian était de 61 ans (de 18 à 90 ans), 65 % des patients étaient des hommes et 97 % étaient de type caucasien. Le statut de performance ECOG était de 0 (73 %) ou 1 (27 %). La majorité des patients (93 %) avait une maladie à un Stade IV selon l'AJCC ; 58 % avaient un stade métastatique M1c à l'entrée dans l'étude. Vingt-deux pourcent des patients avaient reçu un traitement adjuvant antérieur. Trente-deux pourcent des patients présentaient un mélanome avec une mutation BRAF positive ; 26,5 % des patients avaient ≥ 5 % d'expression de PD-L1 sur la membrane de la cellule tumorale. Quatre pourcent de patients présentaient des antécédents de métastases cérébrales, et 36 % des patients présentaient un niveau de LDH à l'inclusion plus important que la LSN à l'entrée de l'étude. Parmi les patients avec une expression tumorale quantifiable de PD-L1, la distribution des patients était comparable entre les trois groupes de traitement. L'expression tumorale de PD-L1 était déterminée en utilisant le test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Lors de l'analyse primaire (suivi minimum de 9 mois), la médiane de SSP était de 6,9 mois dans le bras nivolumab *versus* 2,9 mois dans le bras ipilimumab (HR = 0,57 ; IC à 99,5 %: 0,43 ; 0,76; p < 0,0001). La médiane de SSP était de 11,5 mois dans le bras ipilimumab en association avec le nivolumab, *versus* 2,9 mois dans le bras ipilimumab (HR = 0,42 ; IC à 99,5 %: 0,31 ; 0,57 ; p < 0,0001).

Les résultats de SSP de l'analyse descriptive (avec un suivi minimum de 90 mois) sont présentés dans la Figure 2 (toute la population randomisée), la Figure 3 (au seuil de 5 % d'expression de PD-L1) et la Figure 4 (au seuil de 1 % d'expression de PD-L1).

Figure 2 : Survie sans progression (CA209067)



Nombre de sujets à risque																	
Nivolumab + ipilimumab																	
314	175	138	126	112	103	99	93	87	84	78	76	70	66	57	33	1	-
Nivolumab																	
316	151	120	106	97	84	78	73	69	66	62	57	54	50	44	21	0	-
Ipilimumab																	
315	78	46	34	31	28	21	18	16	15	12	11	10	9	9	7	1	-

- - -*- - - Nivolumab+ipilimumab (événements :189/314), médiane et IC à 95 % : 11,50 (8,90 ; 20,04).
Taux de SSP à 12 mois et IC à 95 % : 49 % (44 ; 55), taux de SSP à 60 mois et IC à 95 % : 36 % (32 ; 42), taux de SSP à 90 mois et IC à 95 % : 33 % (27 ;39)

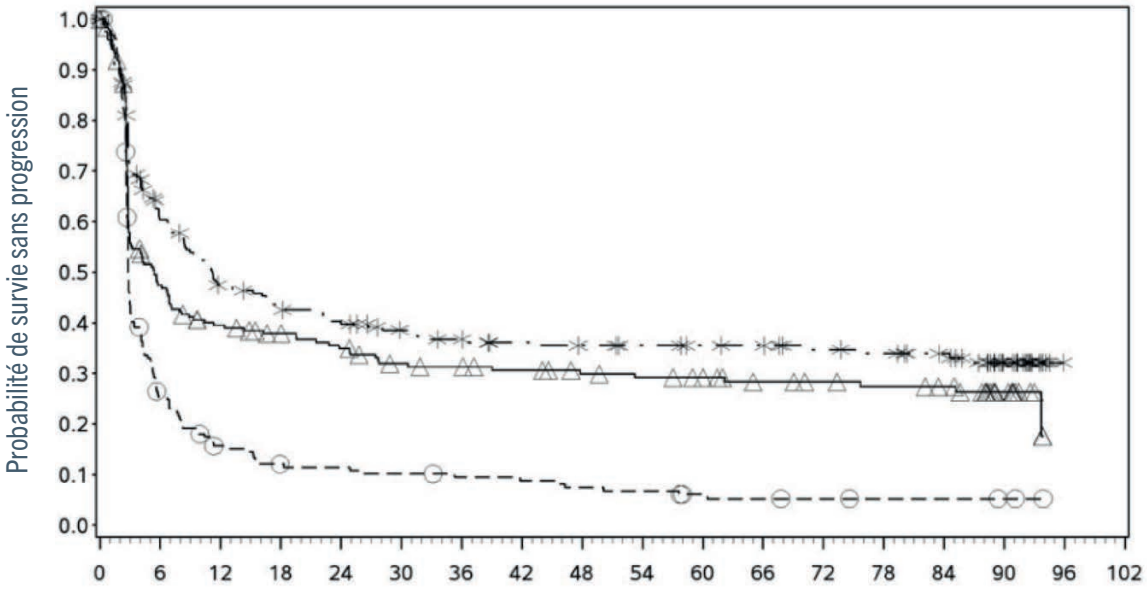
–– Δ –– Nivolumab (événements : 208/316), médiane et IC à 95 % : 6,93 (5,13 ; 10,18)
Taux de SSP à 12 mois et IC à 95 % : 42 % (36 ; 47), taux de SSP à 60 mois et IC à 95 % : 29 % (24 ; 35), taux de SSP à 90 mois et IC à 95 % : 27 % (22 ;33)

- - -❍- - - Ipilimumab (événements : 261/315), médiane et IC à 95 % : 2,86 (2,79 ; 3,09).
Taux de SSP à 12 mois et IC à 95 % : 18 % (14 ; 23), taux de SSP à 60 mois et IC à 95 % : 8 % (5 ; 12), taux de SSP à 90 mois et IC à 95 % : 7 % (4 ; 11)

Nivolumab+ipilimumab *vs*. ipilimumab - hazard ratio et IC à 95 % : 0,42 (0,35 ; 0,51)
Nivolumab *vs*. ipilimumab - hazard ratio et IC à 95 % : 0,53 (0,44 ; 0,64)
Nivolumab+ipilimumab *vs*. nivolumab - hazard ratio et IC à 95 % : 0,79 (0,65 ; 0,97)

Figure 3 : Survie sans progression selon l'expression de PD-L1 : seuil de 5 % (CA209067)

Expression de PD-L1 < 5 %

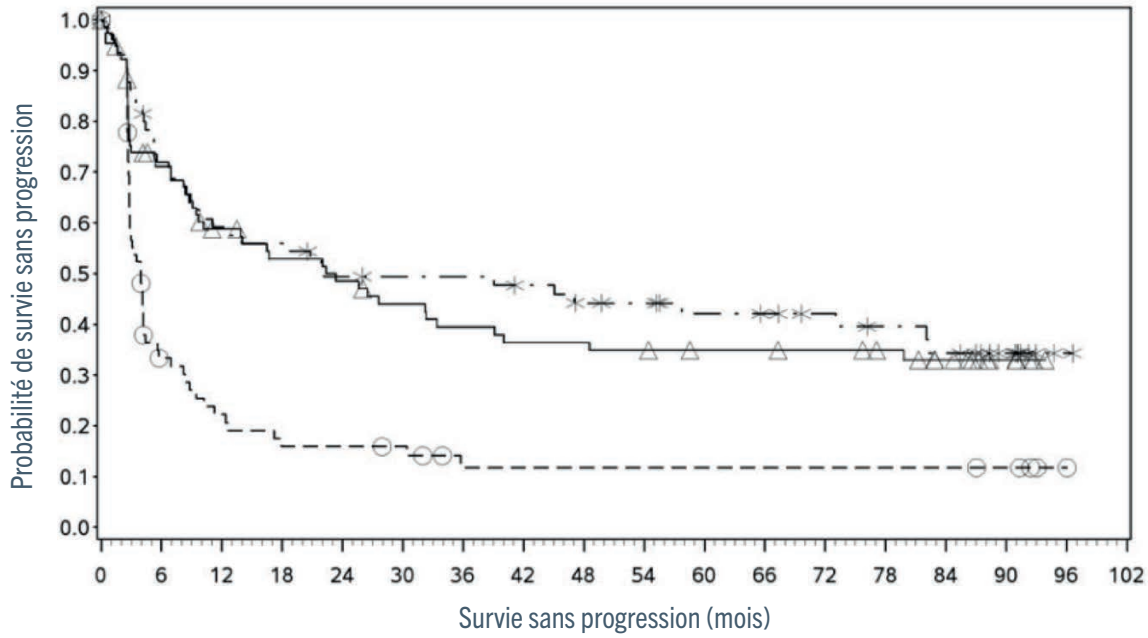


Nombre de sujets à risque																	
Nivolumab + ipilimumab																	
210	113	87	78	71	64	60	56	54	52	50	49	45	43	39	22	0	-
Nivolumab																	
208	91	73	66	60	51	49	46	42	40	38	33	31	29	27	12	0	-
Ipilimumab																	
202	45	26	19	18	16	14	13	11	10	7	6	5	4	4	3	0	-

- - -*- - - Nivolumab+ipilimumab (événements : 127/210), médiane et IC à 95 % : 11,17 (7,98 ; 17,51)
–– Δ –– Nivolumab (événements : 139/208), médiane et IC à 95 % : 5,39 (2,96 ; 7,13)
- - -❍- - - Ipilimumab (événements : 171/202), médiane et IC à 95 % : 2,79 (2,76 ; 3,02)

Nivolumab+ipilimumab *vs*. ipilimumab - hazard ratio et IC à 95 % : 0,42 (0,33 ; 0,53)
Nivolumab *vs*. ipilimumab - hazard ratio et IC à 95 % : 0,54 (0,43 ; 0,68)
Nivolumab+ipilimumab *vs*. nivolumab - hazard ratio et IC à 95 % : 0,77 (0,61 ; 0,98)

Expression de PD-L1 ≥ 5 %



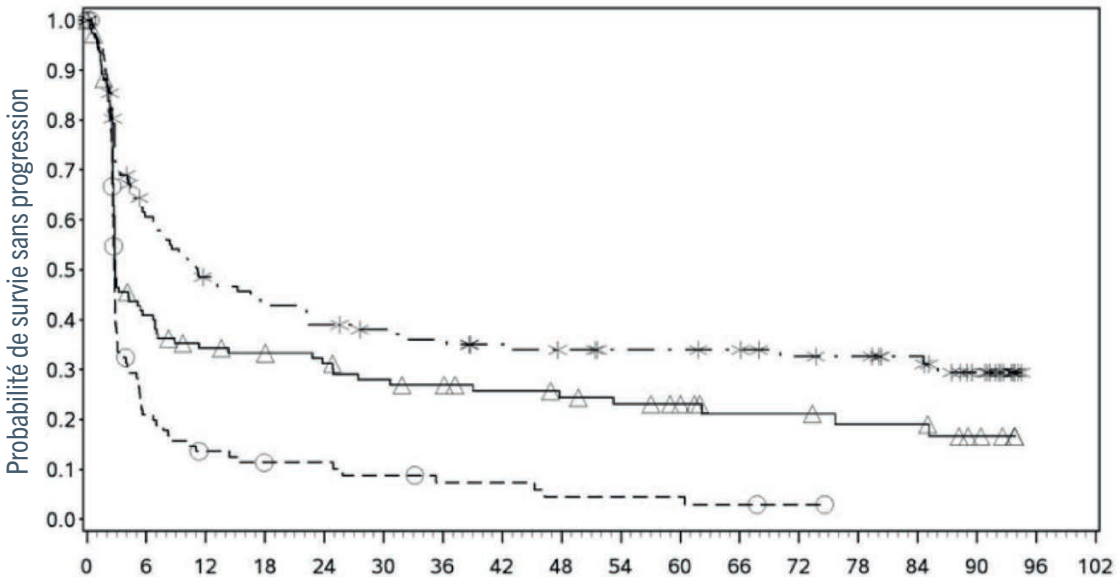
Nombre de sujets à risque																	
Nivolumab + ipilimumab																	
68	45	37	35	30	29	29	27	24	23	20	19	17	15	13	8	1	-
Nivolumab																	
80	52	41	36	33	29	26	24	24	23	21	21	20	18	14	7	0	-
Ipilimumab																	
75	21	14	10	10	9	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	1	-

- - -*- - - Nivolumab+ipilimumab (événements : 36/68), médiane et IC à 95 % : 22,11 (9,72 ; 82,07)
–– Δ –– Nivolumab (événements : 48/80), médiane et IC à 95 % : 22,34 (9,46 ; 39,13)
- - -❍- - - Ipilimumab (événements : 60/75), médiane et IC à 95 % : 3,94 (2,79 ; 4,21)

NNivolumab+ipilimumab *vs*. ipilimumab - hazard ratio et IC à 95 % : 0,38 (0,25 ; 0,58)
Nivolumab *vs*. ipilimumab - hazard ratio et IC à 95 % : 0,43 (0,29 ; 0,64)
Nivolumab+ipilimumab *vs*. nivolumab - hazard ratio et IC à 95 % : 0,89 (0,58 ; 1,35)

Figure 4 : Survie sans progression selon l'expression de PD-L1 : seuil de 1 % (CA209067)

Expression de PD-L1 < 1 %



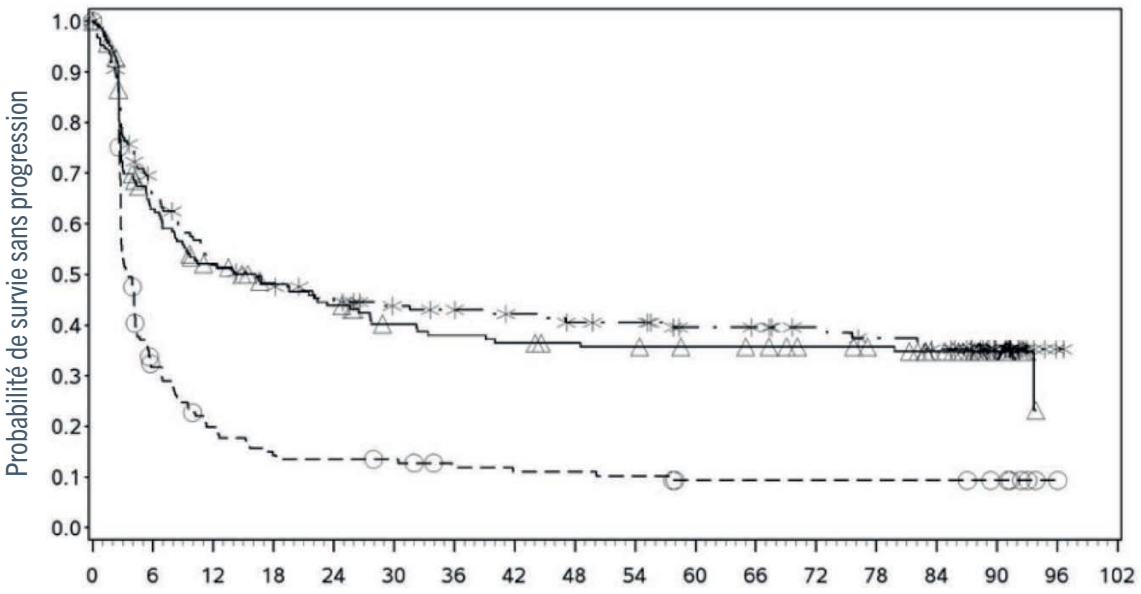
Survie sans progression (mois)

Nombre de sujets à risque																	
Nivolumab + ipilimumab																	
123	65	51	46	41	38	36	33	31	29	29	28	25	24	21	13	0	-
Nivolumab																	
117	44	35	33	30	26	24	21	19	17	15	11	11	9	9	5	0	-
Ipilimumab																	
113	20	12	9	9	7	5	5	3	3	3	2	1	0	0	0	0	-

- - -*- - - Nivolumab+ipilimumab (événements : 76/123), médiane et IC à 95 % : 11,17 (6,93 ; 22,18)
–– Δ –– Nivolumab (événements : 85/117), médiane et IC à 95 % : 2,83 (2,76 ; 5,62)
- - -❍- - - Ipilimumab (événements : 94/113), médiane et IC à 95 % : 2,73 (2,66 ; 2,83)

Nivolumab+ipilimumab *vs*. ipilimumab - hazard ratio et IC à 95 % : 0,39 (0,28 ; 0,53)
Nivolumab *vs*. ipilimumab - hazard ratio et IC à 95 % : 0,59 (0,44 ; 0,79)
Nivolumab+ipilimumab *vs*. nivolumab - hazard ratio et IC à 95 % : 0,66 (0,48 ; 0,90)

Expression de PD-L1 ≥ 1 %



Survie sans progression (mois)

Nombre de sujets à risque																	
Nivolumab + ipilimumab																	
155	93	73	67	60	55	53	50	47	46	41	40	37	34	31	17	1	-
Nivolumab																	
171	99	79	69	63	54	51	49	47	46	44	43	40	38	32	14	0	-
Ipilimumab																	
164	46	28	20	19	18	14	13	13	12	9	9	9	9	9	7	1	-

- - -*- - - Nivolumab+ipilimumab (événements : 90/155), médiane et IC à 95 % : 16,13 (8,90 ; 45,08)
–– Δ –– Nivolumab (événements : 102/171), médiane et IC à 95 % : 16,20 (8,11 ; 27,60)
- - -❍- - - Ipilimumab (événements : 137/164), médiane et IC à 95 % : 3,48 (2,83 ; 4,17)

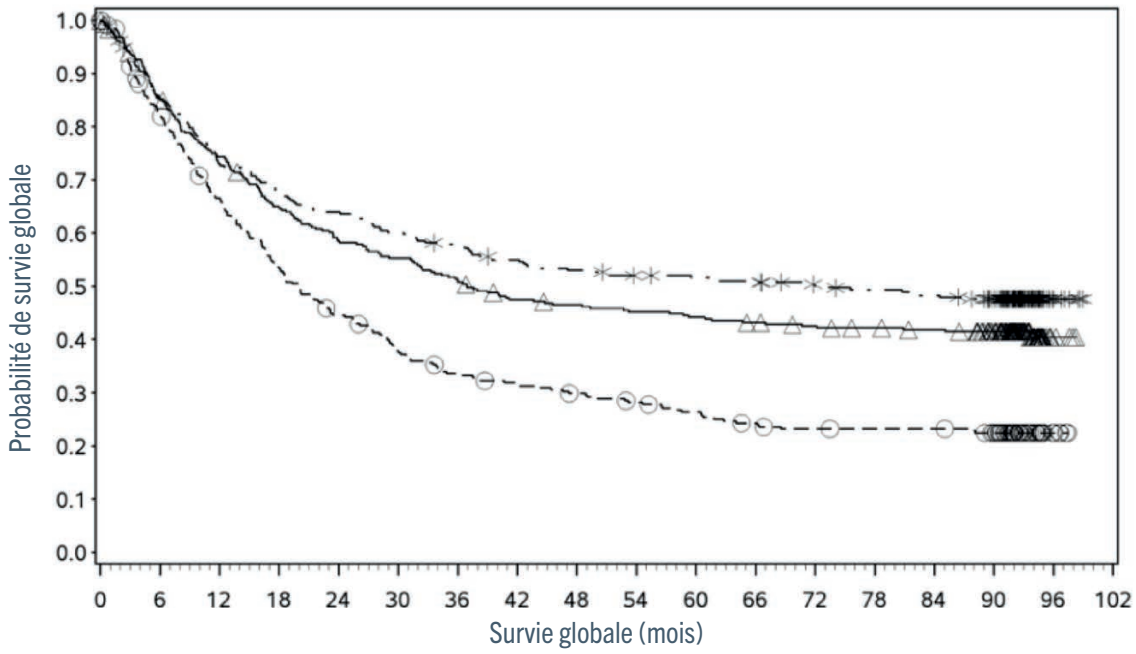
Nivolumab+ipilimumab *vs*. ipilimumab - hazard ratio et IC à 95 % : 0,42 (0,32 ; 0,55)
Nivolumab *vs*. ipilimumab - hazard ratio et IC à 95 % : 0,45 (0,35 ; 0,59)
Nivolumab+ipilimumab *vs*. nivolumab - hazard ratio et IC à 95 % : 0,92 (0,69 ; 1,22)

L'analyse finale (primaire) de la SG a été effectuée lorsque tous les patients avaient un suivi minimum de 28 mois. A 28 mois, la médiane de SG n'était pas atteinte dans le bras nivolumab *versus* 19,98 mois dans le bras ipilimumab (HR = 0,63 ; IC à 98 % : 0,48 ; 0,81 ; p value : < 0,0001). La médiane de SG n'était pas atteinte dans le bras ipilimumab en association avec le nivolumab comparé au bras ipilimumab (HR = 0,55 ; IC à 98 % : 0,42 ; 0,72 ; p value : < 0,0001).

Les résultats de SG lors d'une analyse descriptive complémentaire avec un suivi minimum de 90 mois montrent des résultats cohérents avec l'analyse primaire initiale. Les résultats de SG de cette analyse de suivi sont présentés dans la Figure 5 (ensemble de la population randomisée), dans les Figures 6 et 7 (aux seuils de 5 % et 1 % d'expression de PD--L1).

L'analyse de la SG n'a pas été ajustée pour tenir compte des traitements reçus ultérieurement. Dans les bras ayant reçu l'association, nivolumab en monothérapie et ipilimumab, respectivement, 36,0 %, 49,1 % et 66,3 % des patients ont reçu un traitement systémique ultérieur. Dans les bras ayant reçu l'association, nivolumab en monothérapie et ipilimumab, respectivement, 19,1 %, 34,2 % et 48,3 % des patients ont reçu une immunothérapie ultérieure (incluant un traitement anti-PD1, un anticorps anti-CTLA-4 ou une autre immunothérapie).

Figure 5 : Survie globale (CA209067) - Suivi minimum de 90 mois



Nombre de sujets à risque																	
Nivolumab + ipilimumab																	
314	265	227	210	199	187	179	169	163	158	156	153	147	144	141	129	7	-
Nivolumab																	
316	266	231	201	181	171	158	145	141	137	134	130	126	123	120	107	4	-
Ipilimumab																	
315	253	203	163	135	113	100	94	87	81	75	68	64	63	63	57	5	-

- - -*- - - Nivolumab+ipilimumab (événements : 162/314), médiane et IC à 95 % : 72,08 (38,18 ; N.A.)
Taux de SG et IC à 95 % à 12 mois : 73 % (68 ; 78), à 24 mois : 64 % (59 ; 69), à 36 mois : 58 % (52 ; 63), à 60 mois : 52 % (46 ; 57) et à 90 mois : 48 % (42 ; 53)

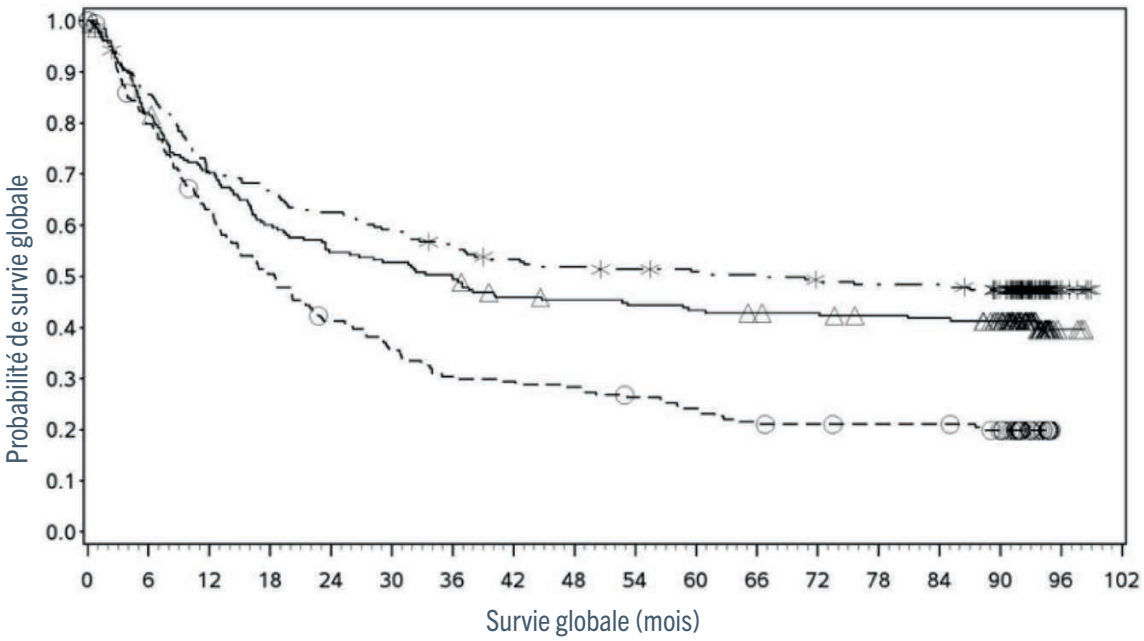
–– Δ –– Nivolumab (événements : 182/316), médiane et IC à 95 % : 36,93 mois (28,25 ; 58,71)
Taux de SG et IC à 95 % à 12 mois : 74 % (69 ; 79), à 24 mois : 59 % (53 ; 64), à 36 mois : 52 % (46 ; 57), à 60 mois : 44 % (39 ; 50) et à 90 mois : 42 % (36 ; 47)

- - -❍- - - Ipilimumab (événements : 235/315), médiane et IC à 95 % : 19,94 mois (16,85 ; 24,61)
Taux de SG et IC à 95 % à 12 mois : 67 % (61 ; 72), à 24 mois : 45 % (39 ; 50), à 36 mois : 34 % (29 ; 39), à 60 mois : 26 % (22 ; 31) et à 90 mois : 22 % (18 ; 27)

Nivolumab+ipilimumab *vs* ipilimumab - HR (IC à 95 %) : 0,53 (0,44 ; 0,65) ;
Nivolumab *vs* ipilimumab - HR (IC à 95 %) : 0,63 (0,52 ; 0,77)
Nivolumab+ipilimumab *vs* nivolumab - HR (IC à 95 %) : 0,84 (0,68 ; 1,04)

Figure 6 : Survie globale selon l'expression de PD-L1 : seuil de 5 % (CA209067) - suivi minimum de 90 mois

Expression de PD-L1 < 5 %

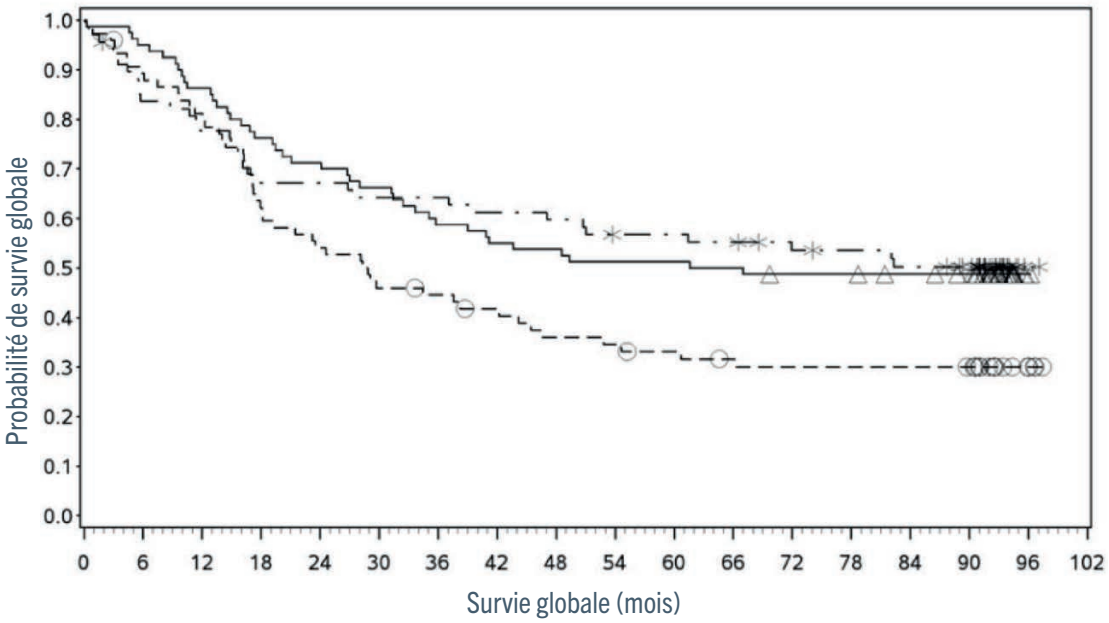


Nombre de sujets à risque																	
Nivolumab + ipilimumab																	
210	178	146	139	130	123	116	109	106	104	102	100	98	96	96	88	6	-
Nivolumab																	
208	169	144	123	112	108	102	92	90	88	86	84	83	80	79	70	3	-
Ipilimumab																	
202	158	124	99	80	69	59	57	55	50	46	41	39	38	38	33	0	-

- - -*- - - Nivolumab+ipilimumab (événements : 109/210), médiane et IC à 95 % : 65,94 (32,72 ; N.A.)
—— Δ —— Nivolumab (événements : 121/208), médiane et IC à 95 % : 35,94 mois (23,06 ; 60,91)
- - -❍- - - Ipilimumab (événements 157/202), médiane et IC à 95 % : 18,40 mois (13,70 ; 22,51)

Nivolumab+ipilimumab *vs* ipilimumab - HR (IC à 95 %) : 0,51 (0,40 ; 0,66)
Nivolumab *vs* ipilimumab - HR (IC à 95 %) : 0,62 (0,49 ; 0,79)
Nivolumab+ipilimumab *vs* nivolumab - HR (IC à 95 %) : 0,83 (0,64 ; 1,07)

Expression de PD-L1 ≥ 5 %



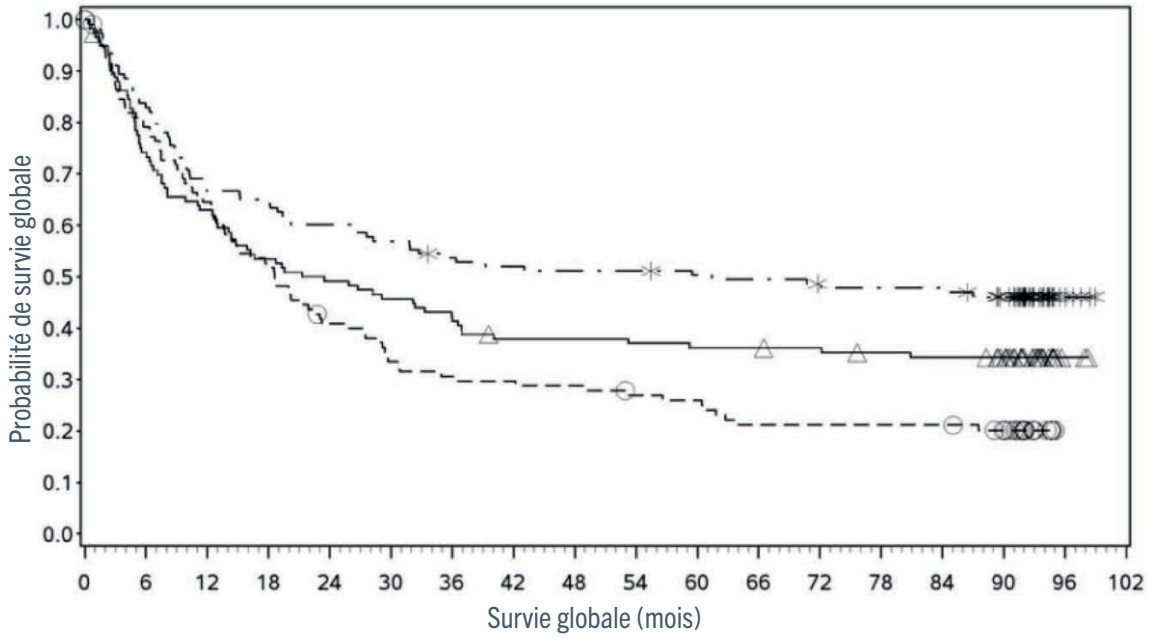
Nombre de sujets à risque																	
Nivolumab + ipilimumab																	
68	56	52	45	45	43	43	41	40	37	37	36	33	32	30	27	1	-
Nivolumab																	
80	76	69	61	57	53	47	44	43	41	41	40	38	38	36	33	1	-
Ipilimumab																	
75	66	60	46	40	34	32	29	25	24	22	20	19	19	19	18	4	-

- - -*- - - Nivolumab+ipilimumab (événements : 33/68), médiane et IC à 95 % : N.A. (39,06 ; N.A.)
—— Δ —— NNivolumab (événements : 41/80), médiane et IC à 95 % : 64,28 mois (33,64 ; N.A.)
- - -❍- - - Ipilimumab (événements : 51/75), médiane et IC à 95 % : 28,88 mois (18,10 ; 44,16)

Nivolumab+ipilimumab *vs* ipilimumab - HR (IC à 95 %) : 0,61 (0,39 ; 0,94)
Nivolumab *vs* ipilimumab - HR (IC à 95 %) : 0,61 (0,41 ; 0,93)
Nivolumab+ipilimumab *vs*. nivolumab - HR (IC à 95 %) : 0,99 (0,63 ; 1,57)

Figure 7 : Survie globale selon l'expression de PD-L1 : seuil de 1 % (CA209067) - suivi minimum de 90 mois

Expression de PD-L1 < 1 %

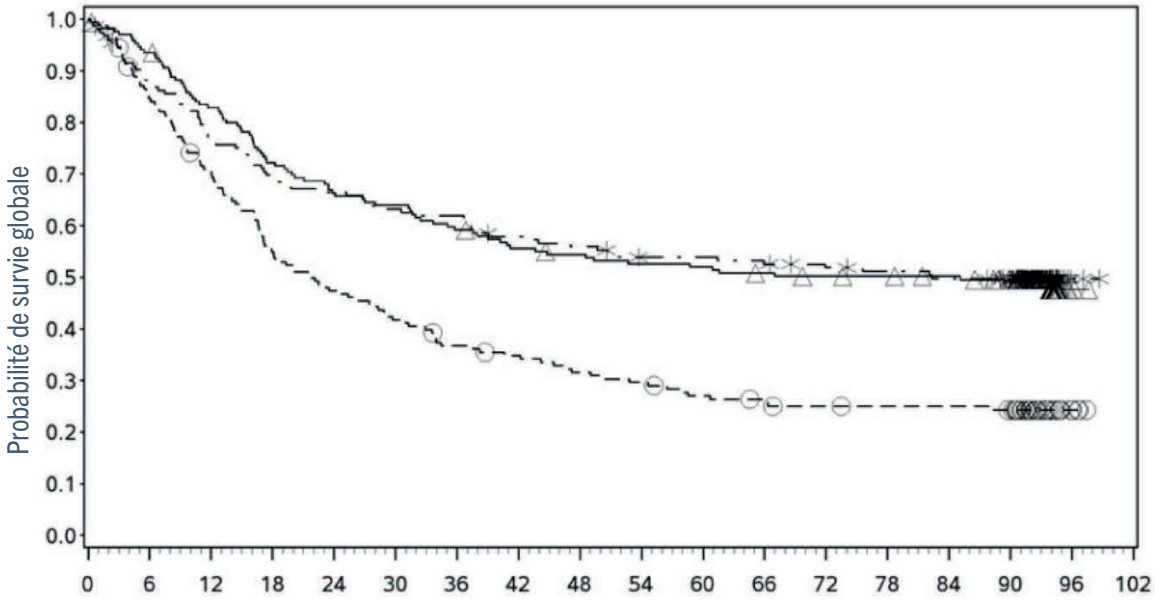


Nombre de sujets à risque																	
Nivolumab + ipilimumab																	
123	102	82	79	74	70	65	63	62	62	62	60	59	57	56	50	5	-
Nivolumab																	
117	86	73	62	57	53	49	43	43	42	41	41	40	38	37	33	2	-
Ipilimumab																	
113	87	71	57	44	36	33	32	31	28	27	22	22	22	22	18	0	-

- - -*- - - Nivolumab+ipilimumab (événements : 66/123), médiane et IC à 95 % : 61,44 (26,45 ; NA)
–– Δ –– Nivolumab (événements : 76/117), médiane et IC à 95 % : 23,46 mois (13,01 ; 36,53)
- - -❍- - - Ipilimumab (événements : 87/113), médiane et IC à 95 % : 18,56 mois (13,67 ; 23,20)

Nivolumab+ipilimumab *vs* ipilimumab - HR (IC à 95 %) : 0,55 (0,40 ; 0,76)
Nivolumab *vs* ipilimumab - HR (IC à 95 %) : 0,77 (0,57 ; 1,05)
Nivolumab+ipilimumab *vs* nivolumab - HR (IC à 95 %) : 0,71 (0,51 ; 0,99)

Expression de PD-L1 ≥ 1 %



Nombre de sujets à risque																	
Nivolumab + ipilimumab																	
155	132	116	105	101	96	94	87	84	79	79	77	74	72	70	65	2	-
Nivolumab																	
171	159	140	122	112	108	100	93	90	87	86	83	81	80	78	70	2	-
Ipilimumab																	
164	137	113	88	76	67	58	54	49	46	41	39	36	35	35	33	4	-

- - -*- - - Nivolumab+ipilimumab (événements : 76/155), médiane et IC à 95 % : 82,30 (39,06 ; N.A.)
–– Δ –– Nivolumab (événements : 86/171), médiane et IC à 95 % : 85,09 mois (39,00 ; N.A.)
- - -❍- - - Ipilimumab (événements : 121/164), médiane et IC à 95 % : 21,49 mois (16,85 ; 29,08)
Nivolumab+ipilimumab *vs* ipilimumab - HR (IC à 95 %) : 0,52 (0,39 ; 0,70)
Nivolumab *vs* ipilimumab - HR (IC à 95 %) : 0,52 (0,39 ; 0,69)
Nivolumab+ipilimumab *vs* nivolumab - HR (IC à 95 %) : 1,01 (0,74 ; 1,37)

Le suivi minimum pour l'analyse de l'ORR était de 90 mois. Les réponses sont résumées dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Réponse objective (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	**nivolumab (n = 316)**	**ipilimumab (n = 315)**
Réponse objective	183 (58 %)	142 (45 %)	60 (19 %)
(IC à 95 %)	(52,6 ; 63,8)	(39,4 ; 50,6)	(14,9 ; 23,8)
Odds ratio (*vs* ipilimumab)	6,35	3,5	
(IC à 95 %)	(4,38 ; 9,22)	(2,49 ; 5,16)	
Réponse complète (RC)	71 (23 %)	59 (19 %)	19 (6 %)
Réponse partielle (RP)	112 (36 %)	83 (26 %)	41 (13 %)
Maladie stable (MS)	38 (12 %)	29 (9 %)	69 (22 %)
Durée de réponse			
Médiane (intervalle), mois	N.A. (69,1-N.A.)	90,8 (45,7-N.A.)	19,3 (8,8-47,4)
Proportion ≥ 12 mois en durée	68 %	73 %	44 %
Proportion ≥ 24 mois en durée	58 %	63 %	30 %

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
ORR (IC à 95 %) selon l'expression tumorale de PD-L1			
< 5 %	56 % (48,7 ; 62,5) n = 210	43 % (36 ; 49,8) n = 208	18 % (12,8 ; 23,8) n = 202
≥ 5 %	72 % (59,9 ; 82,3) n = 68	59 % (47,2 ; 69,6) n = 80	21 % (12,7 ; 32,3) n = 75
< 1 %	54 % (44,4 ; 62,7) n = 123	36 % (27,2 ; 45,3) n = 117	18 % (11,2 ; 26,0) n = 113
≥ 1 %	65 % (56,4 ; 72) n = 155	55 % (47,2 ; 62,6) n = 171	20 % (13,7 ; 26,4) n = 164

Les deux bras contenant du nivolumab ont démontré un bénéfice en SSP et en SG significatif et un ORR plus important comparé à ipilimumab seul. Les résultats de SSP observés à 18 mois de suivi et les résultats d'ORR et de SG à 28 mois de suivi ont été systématiquement démontrés entre les sous groupes de patients, incluant le statut de performance ECOG à l'inclusion, le statut BRAF, le stade métastatique, l'âge, l'historique en termes de métastases cérébrales et le niveau de LDH à l'inclusion. Cette observation a été maintenue pour les résultats de SG avec un suivi minimum de 90 mois.

Parmi les 131 patients ayant arrêté l'association pour cause d'effet indésirable après 28 mois de suivi, l'ORR était de 71 % (93/131) avec 20 % (26/131) atteignant une réponse complète, et la SG médiane n'était pas atteinte.

Les deux bras contenant du nivolumab ont démontré des taux de réponse objective plus importants qu'avec l'ipilimumab, indépendamment des niveaux d'expression de PD-L1. Les ORR étaient plus élevés pour l'association du nivolumab et de l'ipilimumab par rapport au nivolumab en monothérapie pour tous les niveaux d'expression tumorale de PD-L1 (Tableau 12) après 90 mois de suivi, avec une meilleure réponse globale de la réponse complète coïncidant avec un meilleur taux de survie.

Après 90 mois de suivi, les durées médianes de réponse pour les patients avec un niveau d'expression tumorale de PD L1 ≥ 5 % étaient de 78,19 mois (de 18,07 à N.A.) dans le bras en association, de 77,21 mois (de 26,25 à N.A.) dans le bras nivolumab en monothérapie et de 31,28 mois (de 6,08 à N.A.) dans le bras ipilimumab. Pour une expression tumorale de PD-L1< 5 %, les durées médianes de réponse n'étaient pas atteintes (de 61,93 à N.A.) dans le bras en association, étaient de 90,84 mois (de 50,43 à N.A.) dans le bras nivolumab en monothérapie et de 19,25 mois (de 5,32 à 47,44) dans le bras ipilimumab en monothérapie.

Aucun seuil pour l'expression de PD-L1 ne peut être établi de manière fiable en considérant les critères pertinents de réponse tumorale, de SSP et de SG. Les résultats des analyses exploratoires multivariées ont identifié des caractéristiques du patient et de la tumeur (statut de performance ECOG, stade métastatique, LDH à l'inclusion, statut BRAF, statut PD-L1 et sexe) susceptibles de contribuer au résultat en termes de survie.

Efficacité par statut BRAF :
Après 90 mois de suivi, les patients avec une mutation BRAF [V600] positive et les patients avec un statut BRAF sauvage ayant reçu de l'ipilimumab en association avec le nivolumab présentaient une SSP médiane de 16,76 mois (IC à 95 % : 8,28 ; 32,0) et 11,17 mois (IC à 95 % : 7,0 ; 19,32), tandis que les patients du bras nivolumab en monothérapie présentaient une SSP médiane de 5,62 mois (IC à 95 % : 2,79 ; 9,46) et de 8,18 mois (IC à 95 % : 5,13 ; 19,55), respectivement. Les patients avec une mutation BRAF [V600] positive et les patients avec un statut BRAF sauvage randomisés dans le bras ipilimumab en monothérapie avaient une médiane de PFS de 3,09 mois (IC à 95 % : 2,79 ; 5,19) et de 2,83 mois (IC à 95 % : 2,76 ; 3,06), respectivement.

Après 90 mois de suivi, les patients avec une mutation BRAF [V600] positive et les patients avec un statut BRAF sauvage ayant reçu de l'ipilimumab en association avec le nivolumab présentaient un ORR de 67,0 % (IC à 95 % : 57,0 ; 75,9 ; n = 103) et 54,0 % (IC à 95 % : 47,1 ; 60,9 ; n = 211), alors que ceux du bras nivolumab en monothérapie présentaient un ORR de 37,87 % (IC à 95 % : 28,2 ; 48,1 ; n = 98) et 48,2 % (IC à 95 % : 41,4 ; 55,0 ; n = 218), respectivement. Les patients avec une mutation BRAF [V600] positive et les patients avec un statut BRAF sauvage randomisés dans le bras ipilimumab en monothérapie avaient un ORR de 23,0 % (IC à 95 % : 15,2 ; 32,5 ; n = 100) et de 17,2 % (IC à 95 % : 12,4 ; 22,9 ; n = 215).

Après 90 mois de suivi, chez les patients avec une mutation BRAF [V600] positive, la médiane de SG n'était pas atteinte dans le bras en association et de 45,5 mois dans le bras nivolumab en monothérapie. La médiane de SG pour les patients avec une mutation BRAF [V600] positive dans le bras ipilimumab en monothérapie était de 24,6 mois. Chez les patients avec un statut BRAF sauvage, la médiane de SG était de 39,06 mois dans le bras en association, de 34,37 mois dans le bras nivolumab en monothérapie et de 18,5 mois dans le bras ipilimumab en monothérapie. Les HR de SG pour ipilimumab en association avec le nivolumab *vs*. nivolumab en monothérapie étaient de 0,66 (IC à 95 % : 0,44 ; 0,98) pour les patients avec une mutation BRAF [V600] positive, et de 0,95 (IC à 95 % : 0,74 ; 1,22) pour les patients avec un statut BRAF sauvage.

Etude de phase 2 randomisée avec ipilimumab en association avec le nivolumab et ipilimumab (CA209069)
L'étude CA209069 était une étude randomisée, de Phase 2, en double-aveugle comparant l'association de nivolumab et d'ipilimumab avec l'ipilimumab seul chez 142 patients atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) avec des critères d'inclusion similaires à ceux de l'étude CA209067 et l'analyse principale chez les patients atteints d'un mélanome de type BRAF sauvage (77 % des patients). L'ORR évalué par l'investigateur était de 61 % (IC à 95 % : 48,9 ; 72,4) dans le bras en association (n = 72) *versus* 11 % (IC à 95 % : 3,0 ; 25,4) pour le bras ipilimumab (n = 37). Les taux estimés de SG à 2 et 3 ans étaient de 68 % (IC à 95 % : 56 ; 78) et 61 % (IC à 95 % : 49 ; 71), respectivement pour l'association (n = 73) et de 53 % (IC à 95 % : 36 ; 68) et 44 % (IC à 95 % : 28 ; 60), respectivement pour ipilimumab (n = 37).

Carcinome à cellules rénales (CCR)

Etude de phase 3 randomisée avec ipilimumab en association avec le nivolumab versus sunitinib (CA209214)
La tolérance et l'efficacité d'ipilimumab 1 mg/kg en association avec le nivolumab 3 mg/kg dans le traitement du CCR avancé/métastatique ont été évaluées dans une étude de phase 3, randomisée, en ouvert (CA209214). L'étude a inclus des patients (âgés de 18 ans et plus) atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé ou métastatique, avec une composante à cellules claires, non précédemment traité. La population évaluée dans le cadre du critère principal d'efficacité était composée de patients de pronostic intermédiaire/défavorable présentant au moins 1 des 6 facteurs de risque pronostique selon les critères de l'International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) (intervalle de moins d'un an entre le diagnostic initial de carcinome à cellules rénales et la randomisation, indice de performance de Karnofsky < 80 %, taux d'hémoglobine sous la limite inférieure à la normale, taux de calcium corrigé supérieur à 10 mg/dL, numération plaquettaire supérieure à la limite supérieure de la normale et numération absolue des neutrophiles plus élevée que la limite supérieure de la normale). Cette étude a inclus les patients indépendamment du statut d'expression de PD-L1 de la tumeur. Les patients dont l'indice de performance de Karnofsky était < 70 % et les patients ayant des antécédents de métastases cérébrales ou des métastases cérébrales concomitantes, une maladie auto-immune active ou une pathologie médicale nécessitant une immunosuppression systémique ont été exclus de l'étude. Les patients ont été stratifiés en fonction du score pronostique IMDC et de la région.

Un total de 1096 patients ont été randomisés dans l'étude, dont 847 présentaient un CCR de pronostic intermédiaire/défavorable et ont reçu soit ipilimumab 1 mg/kg (n = 425) administré par voie intraveineuse sur 30 minutes en association avec le nivolumab administré par voie intraveineuse sur 60 minutes toutes les 3 semaines pendant 4 cycles suivis par nivolumab 3 mg/kg en monothérapie toutes les 2 semaines, soit du sunitinib (n = 422) à raison de 50 mg par jour, administré par voie orale pendant 4 semaines suivi d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines, par cycle. Le traitement était poursuivi tant qu'un bénéfice clinique était observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement. Les premières évaluations tumorales ont été menées 12 semaines après la randomisation et ont été poursuivies toutes les 6 semaines au cours de la première année, puis toutes les 12 semaines jusqu'à progression ou arrêt du traitement, selon ce qui survient le plus tard. Le traitement au-delà de la progression initiale évaluée par l'investigateur selon la définition RECIST, version 1.1 était autorisé tant que, selon le jugement de l'investigateur, le patient avait un bénéfice clinique et tolérait le traitement à l'étude. Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la SG, l'ORR et la SSP chez les patients de pronostic intermédiaire/défavorable, déterminée par une revue centralisée indépendante en aveugle (RCIA).

Les caractéristiques à l'inclusion étaient généralement comparables entre les deux bras. L'âge médian était de 61 ans (de 21 à 85 ans) dont 38 % ≥ 65 ans et 8 % ≥ 75 ans. La majorité des patients était de sexe masculin (73 %) et de type caucasien (87 %), et 31 % et 69 % des patients avaient un score KPS initial de 70 à 80 % et de 90 à 100 %, respectivement. La durée médiane du délai entre le diagnostic initial et la randomisation était de 0,4 an dans les deux groupes ipilimumab 1 mg/kg en association avec le nivolumab 3 mg/kg et sunitinib. La durée médiane du traitement était de 7,9 mois (de 1 jour à 21,4+ mois) chez les patients traités par ipilimumab et nivolumab et de 7,8 mois (de 1 jour à 20,2+ mois) chez les patients traités par sunitinib. 29 % des patients traités dans le bras ipilimumab en association avec le nivolumab ont poursuivi leur traitement au-delà de la progression.

Les résultats d'efficacité chez les patients de pronostic intermédiaire/défavorable sont illustrés dans le Tableau 13 (analyse principale avec un suivi minimum de 17,5 mois et avec un suivi minimum de 60 mois) et dans la Figure 8 (suivi minimum de 60 mois).

Les résultats de SG de l'analyse descriptive additionnelle réalisée avec un suivi minimum de 60 mois montrent des résultats cohérents avec l'analyse principale initiale.

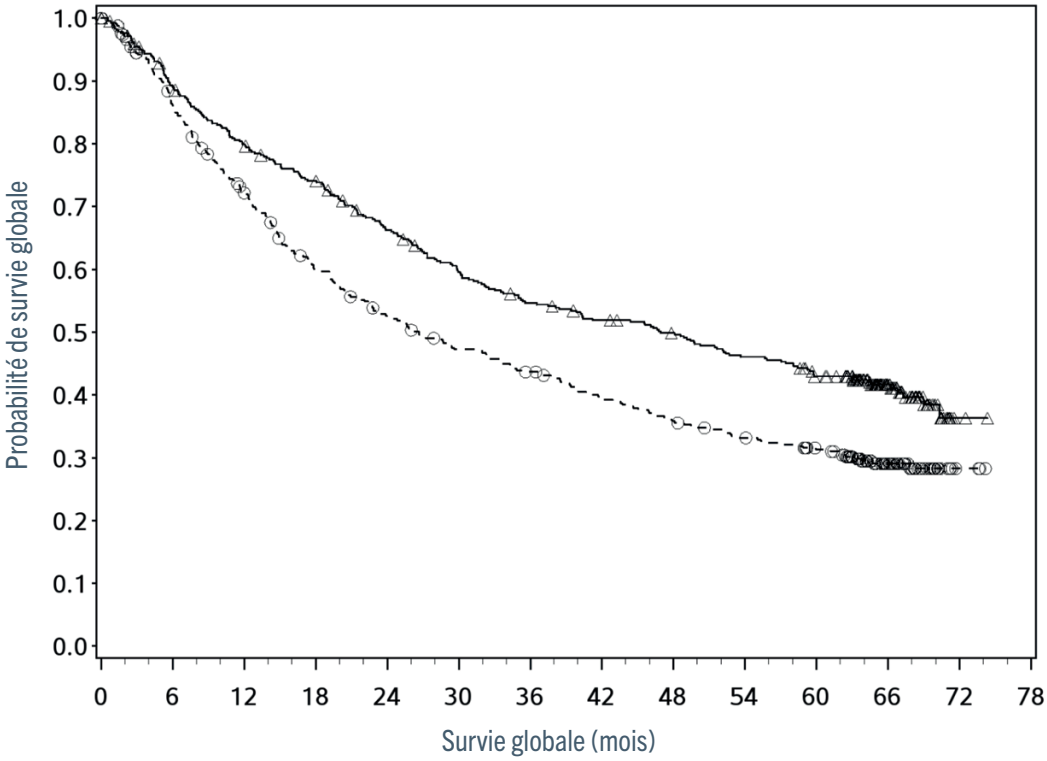
Tableau 13 : Résultats d'efficacité chez les patients de pronostic intermédiaire/défavorable (CA209214)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
	Analyse principale suivi minimum de 17,5 mois	
Survie Globale		
Événements	140 (33 %)	188 (45 %)
Hazard ratio[a]	0,63	
IC à 99,8 %	(0,44 ; 0,89)	
p-value[b, c]	< 0.0001	
Médiane (IC à 95 %)	NE (28,2 ; NE)	25,9 (22,1 ; NE)
Taux (IC à 95 %)		
A 6 mois	89,5 (86,1 ; 92,1)	86,2 (82,4 ; 89,1)
A 12 mois	80,1 (75,9 ; 83,6)	72,1 (67,4 ; 76,2)
Survie sans progression		
Événements	228 (53,6 %)	228 (54,0 %)
Hazard ratio[a]	0,82	
IC à 99,1 %	(0,64 ; 1,05)	
p-value[b,h]	0,0331	
Médiane (IC à 95 %)	11,6 (8,71 ; 15,51)	8,4 (7,03 ; 10,81)
Réponse objective confirmée (RCIA)	177 (41,6 %)	112 (26,5 %)
(IC à 95 %)	(36,9 ; 46,5)	(22,4 ; 31,0)
Différence d'ORR (IC à 95 %)[d]	16,0 (9,8 ; 22,2)	
p-value[e,f]	< 0.0001	
Réponse complète (RC)	40 (9,4 %)	5 (1,2 %)
Réponse partielle (RP)	137 (32,2 %)	107 (25,4 %)
Maladie stable (MS)	133 (31,3 %)	188 (44,5 %)
Durée médiane de réponse[g]		
Mois (intervalle)	NE (1,4+ ; 25,5+)	18,17 (1,3 ; 23,6)
Délai médian de réponse		
Mois (intervalle)	2,8 (0,9 ; 11,3)	3,0 (0,6 ; 15,0)
	Analyse actualisée* suivi minimum : 60 mois	
Survie globale		
Événements	242 (57 %)	282 (67 %)
Hazard ratio[a]	0,68	
IC à 95 %	(0,58 ; 0,81)	
Médiane (IC à 95 %)	46,95 (35,35 ; 57,43)	26,64 (22,08 ; 33,54)
Taux (IC à 95 %)		
A 24 mois	66,3 (61,5 ; 70,6)	52,4 (47,4 ; 57,1)
A 36 mois	54,6 (49,7 ; 59,3)	43,7 (38,7 ; 48,5)

A 48 mois	49,9 (44,9 ; 54,6)	35,8 (31,1 ; 40,5)
A 60 mois	43,0 (38,1 ; 47,7)	31,3 (26,8 ; 35,9)
Survie sans progression		
Événements	245 (57,6 %)	253 (60,0 %)
Hazard ratio[a]	0,73	
IC à 95 %	(0,61 ; 0,87)	
Médiane (IC à 95 %)	11,6 (8,44 ; 16,63)	8,3 (7,03 ; 10,41)
Réponse objective confirmée (RCIA)	179 (42,1 %)	113 (26,8 %)
(IC à 95 %)	(37,4 ; 47,0)	(22,6 ; 31,3)
Différence d'ORR (IC à 95 %)[d,e]	16,2 (10,0 ; 22,5)	
Réponse complète (RC)	48 (11,3 %)	9 (2,1 %)
Réponse partielle (RP)	131 (30,8 %)	104 (24,6 %)
Maladie stable (MS)	131 (30,8 %)	187 (44,3 %)
Durée médiane de réponse[g]		
Mois (intervalle)	NE (50,89 ; NE)	19,38 (15,38 ; 25,10)
Délai médian de réponse		
Mois (intervalle)	2,8 (0,9 ; 35,0)	3,1 (0,6 ; 23,6)

[a] Sur la base d'un modèle stratifié à risques proportionnels.
[b] Sur la base d'un test du log-rank stratifié.
[c] La p-value est comparée à l'alpha 0,002 pour atteindre la significativité statistique.
[d] Différence ajustée sur les strates.
[e] Sur la base du test stratifié selon DerSimonian-Laird.
[f] La p-value est comparée à l'alpha 0,001 pour atteindre la significativité statistique.
[g] Calculé selon de la méthode de Kaplan-Meier.
[h] La p-value est comparée à l'alpha 0,009 pour atteindre la significativité statistique.
"+" indique une donnée censurée.
NE = non estimable
* Analyse descriptive (cut-off des données 26 février 2021).

Figure 8 : Courbes de Kaplan-Meier de la SG chez les patients de pronostic intermédiaire/défavorable (CA209214) - Suivi minimum de 60 mois.



Nombre de patients à risque

Nivolumab + ipilimumab													
425	372	332	306	270	241	220	207	196	181	163	79	2	0
Sunitinib													
422	353	291	237	206	184	169	151	137	125	112	58	3	0

—— Δ —— Nivolumab + ipilimumab (événements : 242/425), médiane et IC à 95,0 % : 46,95 (35,35 ; 57,43)
- - -❍- - - Sunitinib (événements : 282/422), médiane et IC à 95,0 % : 26,64 (22,08 ; 33,54)

Une analyse descriptive actualisée de la SG a été réalisée quand tous les patients avaient atteint un suivi minimum de 24 mois. Au moment de l'analyse, le *hazard ratio* était de 0,66 (IC à 99,8 % de 0,48 à 0,91) avec 166/425 événements dans le bras en association et 209/422 événements dans le bras sunitinib. Chez les patients de pronostic intermédiaire/ défavorable, un bénéfice en termes de SG a été observé dans le bras ipilimumab en association avec le nivolumab *versus* sunitinib, indépendamment de l'expression de PD-L1 de la tumeur. La médiane de SG chez les patients dont l'expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 % n'était pas atteinte dans le bras ipilimumab en association avec le nivolumab et était de 19,61 mois dans le bras sunitinib (HR = 0,52 ; IC à 95 % de 0,34 à 0,78). Chez les patients dont l'expression tumorale de PD-L1 < 1 %, la médiane de SG était de 34,7 mois dans le bras ipilimumab en association avec le nivolumab et de 32,2 mois dans le bras sunitinib (HR = 0,70 ; IC à 95 % de 0,54 à 0,92).

249 patients de pronostic favorable selon les critères IMDC ont également été randomisés dans l'étude CA209214 pour recevoir ipilimumab plus nivolumab (n = 125) ou sunitinib (n = 124). Ces patients n'ont pas été pris en compte dans le cadre de la population évaluée dans le critère principal d'efficacité. Avec un suivi minimum de 24 mois, le hazard ratio de la SG chez les patients de pronostic favorable recevant ipilimumab plus nivolumab, par comparaison au bras sunitinib, était de 1,13 (IC à 95 % de 0,64 à 1,99 ; p = 0,6710). Avec un suivi minimum de 60 mois, le hazard ratio de la SG était de 0,94 (IC à 95 % de 0,65 à 1,37).

Il n'y a pas de données sur l'utilisation en première ligne d'ipilimumab en association avec le nivolumab chez les patients présentant seulement une histologie non à cellules claires dans le CCR.

Les patients ayant ≥ 75 ans représentaient 8 % des patients de pronostic intermédiaire/défavorable dans l'étude CA209214, et l'association de ipilimumab et nivolumab a montré numériquement un effet moindre sur la SG (HR 0,97 ; IC à 95 % de 0,48 à 1,95) dans ce sous-groupe que dans la population générale avec un suivi minimum de 17,5 mois. En raison du faible effectif de ce sous-groupe, aucune conclusion définitive ne peut être tirée de ces données.

Traitement de première ligne du cancer bronchique non à petites cellules

Étude randomisée de phase 3 comparant ipilimumab en association *avec le nivolumab et 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine versus 4 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine (CA2099LA).*

La tolérance et l'efficacité d'ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines en association avec le nivolumab 360 mg toutes les 3 semaines et 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine ont été évaluées dans une étude, randomisée de phase 3, en ouvert (CA2099LA). L'étude a inclus des patients (âgés de 18 ans et plus) atteints d'un CBNPC non épidermoïde ou épidermoïde histologiquement confirmé, de stade IV ou récurrent (selon la 7e classification de l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)), présentant un statut de performance ECOG de 0 ou 1, et n'ayant reçu aucun traitement anticancéreux antérieur (y compris inhibiteurs de l'EGFR et d'ALK). Les patients ont été inclus indépendamment du statut PD-L1 de leur tumeur.

Les patients présentant des mutations sensibilisantes de l'EGFR ou des translocations ALK, des métastases cérébrales actives (non traitées), une méningite carcinomateuse, une maladie auto-immune active ou des conditions médicales nécessitant une immunosuppression systémique ont été exclus de l'étude. Les patients présentant des métastases cérébrales traitées étaient éligibles si leur état neurologique était revenu à l'état initial 2 semaines au moins avant l'inclusion, et que soit ils ne recevaient plus de corticoïdes soit ils étaient en phase de stabilisation ou de décroissance de la corticothérapie à une dose de < 10 mg de prednisolone par jour ou équivalent. La randomisation a été stratifiée en fonction de l'histologie (épidermoïde ou non épidermoïde), du taux d'expression de PD-L1 de la tumeur (≥ 1 % *versus* < 1 %) et du sexe (masculin *versus* féminin).

Un total de 719 patients a été randomisé pour recevoir soit ipilimumab en association avec le nivolumab et une chimiothérapie à base de sels de platine (n = 361) ou une chimiothérapie à base de sels de platine (n = 358). Les patients du bras ipilimumab en association avec le nivolumab et une chimiothérapie à base de sels de platine ont reçu ipilimumab 1 mg/kg, administré par voie intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 6 semaines en association avec le nivolumab 360 mg, administré par voie intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 3 semaines et une chimiothérapie à base de sels de platine administrée toutes les 3 semaines pour 2 cycles. Les patients du bras chimiothérapie ont reçu une chimiothérapie à base de sels de platine administrée toutes les 3 semaines pour 4 cycles ; les patients atteints de CBNPC non épidermoïde pouvaient recevoir, de façon optionnelle, un traitement de maintenance par pémétrexed.
La chimiothérapie à base de sels de platine comprenait : carboplatine (ASC de 5 ou 6) et pémétrexed 500 mg/m^2, ou cisplatine 75 mg/m^2 et pémétrexed 500 mg/m^2 dans le CBNPC non épidermoïde, ou carboplatine (ASC de 6) et paclitaxel 200 mg/m^2 dans le CBNPC épidermoïde.

Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, ou pendant 24 mois au maximum. Le traitement pouvait se poursuivre après progression de la maladie si le patient était cliniquement stable et que l'investigateur considérait qu'il en tirait un bénéfice clinique. Les patients qui ont arrêté le traitement en association en raison d'un événement indésirable attribué à ipilimumab ont été autorisés à poursuivre le nivolumab en monothérapie. Les évaluations tumorales ont été réalisées toutes les 6 semaines après la première dose du traitement à l'étude pendant les 12 premiers mois, puis toutes les 12 semaines et ce jusqu'à progression de la maladie ou arrêt du traitement à l'étude.

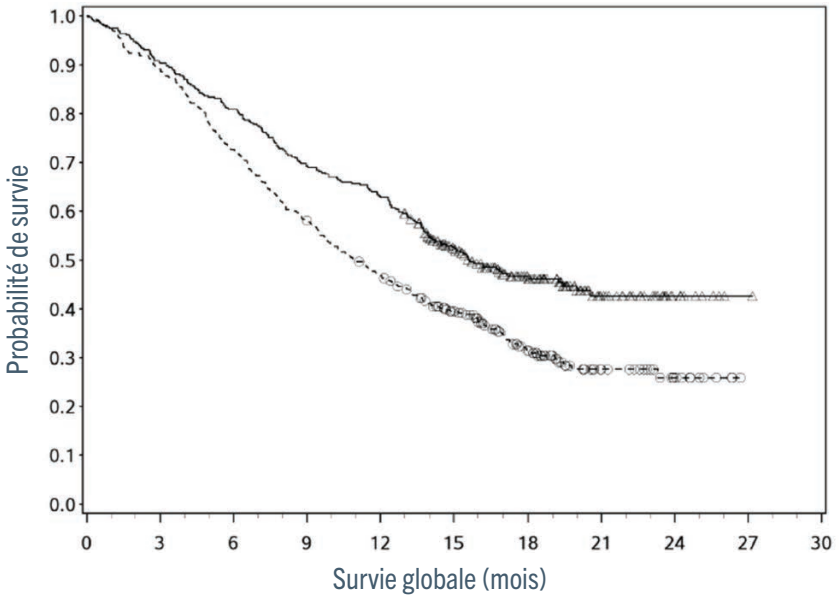
Les caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude CA2099LA étaient généralement équilibrées entre les différents bras de traitement. L'âge médian était de 65 ans (de 26 à 86 ans), dont 51 % ≥ 65 ans et 10 % ≥ 75 ans. La majorité des patients étaient de type caucasien (89 %) et de sexe masculin (70 %). Le statut de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (31 %) ou de 1 (68 %), 57 % des patients présentaient un statut PD-L1 ≥ 1 % et 37 % des patients présentaient un statut PD-L1 < 1 %, 31 % présentaient une histologie épidermoïde et 69 % présentaient une histologie non épidermoïde, 17 % présentaient des métastases cérébrales et 86 % étaient d'anciens ou d'actuels fumeurs. Aucun patient n'avait reçu d'immunothérapie antérieure.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité de l'étude CA2099LA était la SG. Les critères additionnels d'évaluation de l'efficacité étaient la SSP, l'ORR et la durée de la réponse évalués par une revue centralisée indépendante en aveugle (RCIA).

L'étude a démontré un bénéfice statistiquement significatif pour la SG, la SSP et l'ORR chez les patients randomisés dans le bras ipilimumab en association avec le nivolumab et une chimiothérapie à base de sels de platine par rapport au bras chimiothérapie à base de sels de platine seule lors de l'analyse intermédiaire prédéfinie, lorsque 351 événements ont été observés (87 % du nombre d'événements prévus pour l'analyse finale). Le suivi minimal pour la SG était de 8,1 mois.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans la Figure 9 (analyse de la SG mise à jour avec un suivi minimal de 12,7 mois) et dans le Tableau 14 (analyse principale avec un suivi minimal de 8,1 mois).
Une analyse actualisée de l'efficacité a été réalisée quand tous les patients avaient atteint un suivi minimum de 12,7 mois (voir Figure 9). Au moment de l'analyse, le hazard ratio pour la SG était de 0,66 (IC à 95 % : 0,55 ; 0,80) et le hazard ratio pour la SSP était de 0,68 (IC à 95 % : 0,57 ; 0,82).

Figure 9 : Courbe de Kaplan-Meier de la SG (CA2099LA)



Nombre de patients à risque

Nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie										
361	326	292	250	227	153	86	33	10	1	0
Chimiothérapie										
358	319	260	208	166	116	67	26	11	0	0

–– Δ –– Nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie (évènements : 190/361), médiane et IC à 95 % : 15,64 (13,93 ; 19,98)
- - -❍- - - Chimiothérapie (évènements : 242/358), médiane et IC à 95 % : 10,91 (9,46 ; 12,55)

Tableau 14 : Résultats d'efficacité (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie (n = 361)	**chimiothérapie (n = 358)**
Survie globale		
Événements	156 (43,2 %)	195 (54,5 %)
Hazard ratio (IC à 96,71 %)[a]	0,69 (0,55 ; 0,87)	
Valeur de p log-rank stratifié[b]	0,0006	
Médiane (mois) (IC à 95 %)	14,1 (13,24 ; 16,16)	10,7 (9,46 ; 12,45)
Taux (IC à 95 %) à 6 mois	80,9 (76,4 ; 84,6)	72,3 (67,4 ; 76,7)
Survie sans progression		
Événements	232 (64,3 %)	249 (69,6 %)
Hazard ratio (IC à 97,48 %)[a]	0,70 (0,57 ; 0,86)	
Valeur de p log-rank stratifié[c]	0,0001	
Médiane (mois)[d] (IC à 95 %)	6,83 (5,55 ; 7,66)	4,96 (4,27 ; 5,55)
Taux (IC à 95 %) à 6 mois	51,7 (46,2 ; 56,8)	35,9 (30,5 ; 41,3)
Taux de réponse global[e]	136 (37,7 %)	90 (25,1 %)
(IC à 95 %)	(32,7 ; 42,9)	(20,7 ; 30,0)
Valeur de p test CMH stratifié[f]	0,0003	

	nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie (n = 361)	chimiothérapie (n = 358)
Réponse complète (RC)	7 (1,9 %)	3 (0,8 %)
Réponse partielle (RP)	129 (35,7 %)	87 (24,3 %)
Durée de la réponse		
Médiane (mois) (IC à 95 %)[d]	10,02 (8,21 ; 13,01)	5,09 (4,34 ; 7,00)
% avec durée ≥ 6 mois[g]	74	41

[a] Sur la base du modèle de risque proportionnel de Cox stratifié.
[b] La valeur p est comparée à l'alpha attribué de 0,0329 pour cette analyse intermédiaire.
[c] La valeur p est comparée à l'alpha attribué de 0,0252 pour cette analyse intermédiaire.
[d] Estimation de Kaplan-Meier.
[e] Proportion avec réponse complète ou partielle ; IC basé sur la méthode de Clopper et Pearson.
[f] La valeur p est comparée à l'alpha attribué de 0,025 pour cette analyse intermédiaire.
[g] Sur la base des estimation de Kaplan-Meier de la durée de la réponse.
CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Un traitement systémique subséquent a été administré à 28,8 % et 41,1 % des patients du bras d'association et du bras chimiothérapie, respectivement. Une immunothérapie subséquente (notamment anti-PD-1, anti-PD-L1 et anti-CTLA4) a été administrée à 3,9 % et 27,9 % des patients du bras d'association et du bras chimiothérapie, respectivement.

Dans l'analyse descriptive en sous-groupes relative à la chimiothérapie de l'étude CA2099LA, un bénéfice en SG a été démontré chez les patients traités par ipilimumab en association avec le nivolumab et une chimiothérapie avec une histologie épidermoïde (HR [IC à 95 %] 0,65 [0,46 ; 0,93], n = 227) et chez les patients avec une histologie non épidermoïde (HR [IC à 95 %] 0,72 [0,55 ; 0,93], n = 492).

Le tableau 15 résume les résultats d'efficacité de SG, de SSP et d'ORR selon l'expression tumorale de PD-L1 dans les analyses de sous-groupe pré-spécifiées au protocole.

Tableau 15 : Résultats d'efficacité selon l'expression tumorale de PD-L1 (CA2099LA)

	ipilimumab + nivolumab + chimiothérapie	chimio-thérapie	ipilimumab + nivolumab + chimiothérapie	chimio-thérapie	ipilimumab + nivolumab + chimiothérapie	chimio-thérapie	ipilimumab + nivolumab + chimiothérapie	chimio-thérapie
	PD-L1 < 1 % (n = 264)		**PD-L1 ≥ 1 % (n = 406)**		**PD-L1 ≥ 1 % à 49 % (n = 233)**		**PD-L1 ≥ 50 % (n = 173)**	
Hazard Ratio de SG (IC à 95 %)[a]	0,65 (0,46 ; 0,92)		0,67 (0,51 ; 0,89)		0,69 (0,48 ; 0,98)		0,64 (0,41 ; 1,02)	
Hazard Ratio de SSP (IC à 95 %)[a]	0,77 (0,57 ; 1,03)		0,67 (0,53 ; 0,85)		0,71 (0,52 ; 0,97)		0,59 (0,40 ; 0,86)	
ORR %	31,1	20,9	41,9	27,6	37,8	24,5	48,7	30,9

[a] Hazard ratio basé sur un modèle de Cox proportionnel non stratifié.

Un total de 70 patients atteints d'un CBNPC âgés de ≥ 75 ans a été inclus dans l'étude CA2099LA (37 patients dans le bras ipilimumab en association avec le nivolumab et une chimiothérapie et 33 patients dans le bras chimiothérapie). Un HR de 1,36 en SG (IC à 95 % : 0,74, 2,52) et un HR de 1,12 en SSP (IC à 95 % : 0,64, 1,96) ont été observés pour ipilimumab en association avec le nivolumab et une chimiothérapie *versus* chimiothérapie dans ce sous-groupe de patients. L'ORR était de 27,0 % dans le bras ipilimumab en association avec le nivolumab et une chimiothérapie et de 15,2 % dans le bras chimiothérapie. Quarante-trois pour-cent des patients âgés de ≥ 75 ans ont arrêté le traitement par ipilimumab en association avec le nivolumab et une chimiothérapie. Les données d'efficacité et de tolérance d'ipilimumab en association avec le nivolumab et une chimiothérapie étaient limitées pour cette population de patients.

Dans une analyse en sous-groupe, un bénéfice en survie moindre a été observé pour ipilimumab en association avec le nivolumab et une chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie pour les patients qui n'ont jamais fumé. Toutefois, en raison du faible nombre de patients, aucune conclusion définitive ne peut être tirée de ces données.

Mésothéliome pleural malin

Etude randomisée de phase 3 avec ipilimumab en association avec le nivolumab versus chimiothérapie (CA209743)
La tolérance et l'efficacité d'ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines en association avec le nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines ont été évaluées dans une étude de phase 3, randomisée, en ouvert (CA209743). L'étude a inclus des patients (âgés de 18 ans ou plus) avec un mésothéliome pleural malin histologiquement confirmé et non préalablement traité, d'histologie épithélioïde ou non-épithélioïde, avec un statut de performance ECOG de 0 ou 1, et sans radiothérapie palliative dans les 14 jours précédant le premier traitement à l'étude. Les patients ont été inclus indépendamment du statut PD-L1 de leur tumeur.

Les patients présentant un mésothéliome primitif péritonéal, péricardique, des testicules ou de la tunique vaginale, une maladie pulmonaire interstitielle, une maladie auto-immune active, des conditions médicales nécessitant une immunosuppression systémique, et des métastases cérébrales (à moins d'une résection chirurgicale ou d'une radiothérapie stéréotaxique, et sans évolution dans les 3 mois précédant l'inclusion dans l'étude) ont été exclus de l'étude. La randomisation a été stratifiée en fonction de l'histologie (sous-types épithélioïdes *vs*. sarcomatoïdes ou histologie mixte) et du sexe (masculin *vs*. féminin).

Un total de 605 patients a été randomisé pour recevoir ipilimumab en association avec le nivolumab (n = 303) ou une chimiothérapie (n = 302). Les patients du bras ipilimumab en association avec le nivolumab ont reçu ipilimumab 1 mg/kg, administré par voie intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 6 semaines en association avec le nivolumab 3 mg/kg, administré par voie intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 2 semaines pour une durée maximale de 2 ans. Les patients du bras chimiothérapie ont reçu une chimiothérapie pendant un maximum de 6 cycles (chaque cycle était de 21 jours). La chimiothérapie comprenait du cisplatine 75 mg/m^2 et du pémétrexed 500 mg/m^2, ou du carboplatine (ASC de 5) et du pémétrexed 500 mg/m^2.

Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, ou jusqu'à 24 mois. Le traitement pouvait se poursuivre après progression de la maladie si le patient était cliniquement stable et que l'investigateur considérait qu'il en tirait un bénéfice clinique. Les patients qui ont arrêté la double immunothérapie en raison d'un événement indésirable attribué à l'ipilimumab ont été autorisés à poursuivre le nivolumab en monothérapie. Les évaluations tumorales ont été réalisées toutes les 6 semaines après la première dose du traitement à l'étude pendant les 12 premiers mois, puis toutes les 12 semaines et ce jusqu'à progression de la maladie ou arrêt du traitement à l'étude.

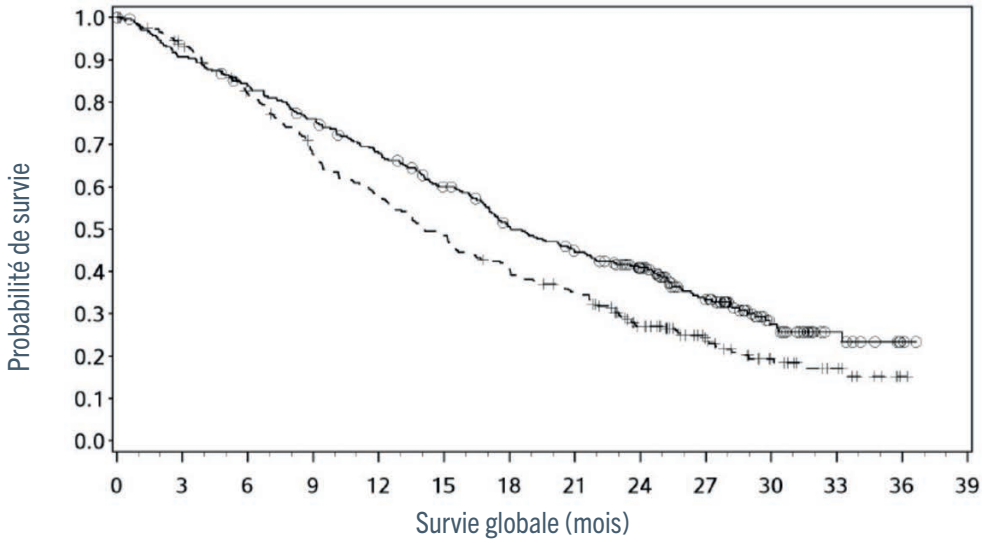
Les caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude CA209743 étaient généralement équilibrées entre les différents bras de traitement. L'âge médian était de 69 ans (de 25 à 89 ans), dont 72 % ≥ 65 ans et 26 % ≥ 75 ans. La majorité des patients était de type caucasien (85 %) et de sexe masculin (77 %). Le statut de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (40 %) ou de 1 (60 %), 80 % des patients présentaient un statut PD-L1 ≥ 1 % et 20 % un statut PD-L1 < 1 %, 75 % présentaient une histologie épithélioïde et 25 % non épithélioïde.

Le critère d'évaluation principal d'efficacité de l'étude CA209743 était la SG. Les principaux critères secondaires d'efficacité étaient la SSP, l'ORR, et la durée de réponse, évalués par un comité de revue centralisé indépendant en aveugle (RCIA), en utilisant les critères RECIST modifiés pour le mésothéliome pleural. Des analyses descriptives de ces critères secondaires sont présentées dans le Tableau 16.

L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la SG des patients randomisés dans le bras ipilimumab en association avec le nivolumab comparé à la chimiothérapie, lors de l'analyse intermédiaire pré-spécifiée, après l'observation d'au moins 419 événements (89 % du nombre prévu d'événements pour l'analyse finale). Le suivi minimum pour la SG était de 22 mois.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans la Figure 10 et dans le Tableau 16.

Figure 10 : Courbes de Kaplan-Meier pour la SG (CA209743)



Nombre de sujets à risque

Nivolumab + ipilimumab													
303	273	251	226	200	173	143	124	101	65	30	11	2	0
Chimiothérapie													
302	268	233	190	162	136	113	95	62	38	20	11	1	0

--❍-- Nivolumab + ipilimumab (événements : 200/303), médiane et IC à 95 % : 18,07 (16,82 ; 21,45)
--+-- Chimiothérapie (événements : 219/302), médiane et IC à 95 % : 14,09 (12,45 ; 16,23)

Tableau 16 : Résultats d'efficacité (CA209743)

	ipilimumab + nivolumab (n = 303)	chimiothérapie (n = 302)
Survie Globale		
Événements	200 (66 %)	219 (73 %)
Hazard ratio (IC 96.6 %)[a]	0,74 (0,60 ; 0,91)	
Valeur de p log-rank stratifié[b]	0,002	
Médiane (mois)[c] (IC à 95 %)	18,1 (16,8 ; 21,5)	14,1 (12,5 ; 16,2)
Taux (IC à 95 %) à 24 mois[c]	41 % (35,1 ; 46,5)	27 % (21,9 ; 32,4)
Survie sans progression		
Événements	218 (72 %)	209 (69 %)
Hazard ratio (IC à 95 %)[a]	1,0 (0,82 ; 1,21)	
Médiane (mois)[c] (IC à 95 %)	6,8 (5,6 ; 7,4)	7,2 (6,9 ; 8,1)
Taux de réponse objective	40 %	43 %
(IC à 95 %)	(34,1 ; 45,4)	(37,1 ; 48,5)
Réponse complète (RC)	1,7 %	0
Réponse partielle (RP)	38 %	43 %
Durée de réponse		
Médiane (mois)[c] (IC à 95 %)	11,0 (8,1 ; 16,5)	6,7 (5,3 ; 7,1)

[a] Modèle à risques proportionnels de Cox stratifié.
[b] La valeur p est comparée à l'alpha attribué de 0,0345 pour cette analyse intermédiaire.
[c] Estimation de Kaplan-Meier.

44,2 % et 40,7 % des patients ont reçu un traitement systémique ultérieur dans les bras en association et chimiothérapie, respectivement. Une immunothérapie ultérieure (incluant anti-PD-1, anti-PD-L1 et anti-CTLA-4) a été reçue par 3,3 % et 20,2 % des patients dans les bras en association et chimiothérapie, respectivement.

Le Tableau 17 résume les résultats d'efficacité de SG, la SSP et l'ORR par histologie dans les analyses pré-spécifiées en sous-groupes.

Tableau 17 : Résultats d'efficacité par histologie (CA209743)

	Epithélioïde (n = 471)		Non-épithélioïde (n = 134)	
	ipilimumab + nivolumab (n = 236)	chimiothérapie (n = 235)	ipilimumab + nivolumab (n = 67)	chimiothérapie (n = 67)
Survie globale				
Événements	157	164	43	55
Hazard ratio (IC à 95 %)[a]	0,85 (0,68 ; 1,06)		0,46 (0,31 ; 0,70)	
Médiane (mois) (IC à 95 %)	18,73 (17,05 ; 21,72)	16,23 (14,09 ; 19,15)	16,89 (11,83 ; 25,20)	8,80 (7,62 ; 11,76)

Taux (IC à 95 %) à 24 mois	41,2 (34,7 ; 47,6)	31,8 (25,7 ; 38,1)	39,5 (27,5 ; 51,2)	9,7 (3,8 ; 18,9)
Survie sans progression				
Hazard ratio (IC à 95 %)[a]	1,14 (0,92 ; 1,41)		0,58 (0,38 ; 0,90)	
Médiane (mois) (IC à 95 %)	6,18 (5,49 ; 7,03)	7,66 (7,03 ; 8,31)	8,31 (3,84 ; 11,01)	5,59 (5,13 ; 7,16)
Taux de réponse objective	38,6 %	47,2 %	43,3 %	26,9 %
(IC à 95 %)[b]	(32,3 ; 45,1)	(40,7 ; 53,8)	(31,2 ; 56,0)	(16,8 ; 39,1)
Durée de réponse	8,44	6,83	24,02	4,21
Médiane (mois) (IC à 95 %)[c]	(7,16 ; 14,59)	(5,59 ; 7,13)	(8.31 ; N.A.)	(2,79 ; 7,03)

[a] Rapport des risques basé sur le modèle à risques proportionnels de Cox non stratifié
[b] Intervalle de confiance basé sur la méthode de Clopper et Pearson
[c] Médiane calculée selon la méthode de Kaplan-Meier

Le Tableau 18 résume les résultats d'efficacité de SG, la SSP et l'ORR selon l'expression tumorale de PD-L1 à l'inclusion dans les analyses pré-spécifiées en sous-groupes.

Tableau 18 : Résultats d'efficacité selon l'expression tumorale de PD-L1 (CA209743)

	PD-L1 < 1 % (n = 135)		**PD-L1 ≥ 1 % (n = 451)**	
	ipilimumab + nivolumab (n = 57)	**chimiothérapie (n = 78)**	**ipilimumab + nivolumab (n = 232)**	**chimiothérapie (n = 219)**
Survie globale				
Événements	40	58	150	157
Hazard ratio (IC à 95 %)[a]	0,94 (0,62 ; 1,40)		0,69 (0,55 ; 0,87)	
Médiane (mois) (IC à 95 %)[b]	17,3 (10,1 ; 24,3)	16,5 (13,4 ; 20,5)	18,0 (16,8 ; 21,5)	13,3 (11,6 ; 15,4)
Taux (IC à 95 %) à 24 mois	38,7 (25,9 ; 51,3)	24,6 (15,5 ; 35,0)	40,8 (34,3 ; 47,2)	28,3 (22,1 ; 34,7)
Survie sans progression				
Hazard ratio (IC à 95 %)[a]	1,79 (1,21 ; 2,64)		0,81 (0,64 ; 1,01)	
Médiane (mois) (IC à 95 %)[b]	4,1 (2,7 ; 5,6)	8,3 (7,0 ; 11,1)	7,0 (5,8 ; 8,5)	7,1 (6,2 ; 7,6)
Taux de réponse objective	21,1 %	38,5 %	43,5 %	44,3 %
(IC à 95 %)[c]	(11,4 ; 33,9)	(27,7 ; 50,2)	(37,1 ; 50,2)	(37,6 ; 51,1)

[a] Rapport des risques basé sur le modèle à risques proportionnels de Cox non stratifié
[b] Médiane calculée selon la méthode de Kaplan-Meier.
[c] Intervalle de confiance basé sur la méthode de Clopper et Pearson.

Un total de 157 patients atteints de MPM et âgés de ≥ 75 ans ont été inclus dans l'étude CA209743 (78 dans le bras ipilimumab en association avec le nivolumab et 79 dans le bras chimiothérapie). Un HR de 1,02 (IC à 95 % : 0,70 ; 1,48) en SG a été observé pour ipilimumab en association avec le nivolumab *vs.* chimiothérapie au sein de ce sous-groupe d'étude. Un taux plus élevé d'effets indésirables graves et d'arrêt de traitement dû à des effets indésirables a été montré chez les patients âgés de 75 ans ou plus comparé à l'ensemble des patients ayant reçu de l'ipilimumab en association avec le nivolumab (voir rubrique Effets indésirables). Cependant, compte tenu de la nature exploratoire de cette analyse en sous-groupe, aucune conclusion définitive ne peut être tirée.

Cancer colorectal dMMR ou MSI-H

Étude en ouvert comparant le nivolumab en association à l'ipilimumab versus une chimiothérapie chez des patients atteints de CRC dMMR ou MSI H naïfs de traitement en situation métastatique

La sécurité et l'efficacité de l'ipilimumab 1 mg/kg en association avec le nivolumab 240 mg toutes les 3 semaines, pour un maximum de 4 doses, suivi du nivolumab en monothérapie à la dose de 480 mg toutes les 4 semaines dans le traitement de première ligne du CRC non résécable ou métastatique avec un statut tumoral MSI H ou dMMR connu ont été évaluées dans une étude en ouvert de phase 3, randomisée et multibras (CA2098HW). Les bras de traitement de l'étude comprenaient le nivolumab en monothérapie, le nivolumab en association avec l'ipilimumab, ou une chimiothérapie au choix de l'investigateur. Le statut tumoral MSI H ou dMMR a été déterminé conformément aux normes de pratique locales à l'aide de tests PCR, NGS ou IHC. L'évaluation centralisée du statut MSI H par PCR (test Idylla MSI) et du statut dMMR par IHC (test Omnis MMR) a été réalisée rétrospectivement sur les échantillons tumoraux des patients utilisés pour la détermination au niveau local du statut MSI H/dMMR. Les patients dont le statut MSI H/dMMR a été confirmé par l'un ou l'autre des tests centralisés ont constitué la population évaluée dans le cadre du critère principal d'efficacité. Les patients qui présentaient des métastases cérébrales symptomatiques, une maladie auto immune active, qui utilisaient des corticostéroïdes systémiques ou des immunosuppresseurs, ou qui avaient été traités par des inhibiteurs de points de contrôle ont été exclus de l'étude. La randomisation a été stratifiée en fonction de la localisation de la tumeur (droite ou gauche). Les patients randomisés dans le bras chimiothérapie pouvaient recevoir l'association ipilimumab plus nivolumab en cas de progression évaluée par le BICR.

Au total, 303 patients non traités antérieurement, en situation métastatique, ont été randomisés dans l'étude, dont 202 patients pour le nivolumab en association à l'ipilimumab et 101 patients pour la chimiothérapie. Parmi eux, 255 avaient un statut MSI H/dMMR confirmé de manière centralisée, 171 dans le bras ipilimumab en association avec le nivolumab et 84 dans le bras chimiothérapie. Les patients dans le bras ipilimumab en association avec nivolumab ont reçu l'ipilimumab 1 mg/kg toutes les 3 semaines en association avec le nivolumab 240 mg toutes les 3 semaines, pour un maximum de 4 doses, suivi de nivolumab 480 mg en monothérapie toutes les 4 semaines. Les patients dans le bras chimiothérapie ont reçu : mFOLFOX6 (oxaliplatine, leucovorine et fluorouracile) avec ou sans bévacizumab ou cétuximab : Oxaliplatine 85 mg/m2, leucovorine 400 mg/m2, et fluorouracile 400 mg/m2 en bolus suivi de fluorouracile 2 400 mg/m2 pendant 46 heures toutes les 2 semaines. Bévacizumab 5 mg/kg ou cétuximab 500 mg/m2 administré avant mFOLFOX6 toutes les 2 semaines ; ou FOLFIRI (irinotécan, leucovorine et fluorouracile) avec ou sans bévacizumab ou cétuximab : Irinotécan 180 mg/m2, leucovorine 400 mg/m2, et fluorouracile 400 mg/m2 en bolus et fluorouracile 2 400 mg/m2 pendant 46 heures toutes les 2 semaines. Bévacizumab 5 mg/kg ou cétuximab 500 mg/m2 administré avant FOLFIRI toutes les 2 semaines. Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois pour l'ipilimumab en association avec le nivolumab. Les patients qui ont arrêté le traitement en association en raison d'un effet indésirable attribué à l'ipilimumab ont été autorisés à poursuivre le nivolumab en monothérapie. Les évaluations tumorales selon les critères RECIST, version 1.1 ont été réalisées toutes les 6 semaines pendant les 24 premières semaines, puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 96, puis toutes les 16 semaines jusqu'à la semaine 146, puis toutes les 24 semaines.

Les caractéristiques à l'inclusion de tous les patients randomisés n'ayant jamais été traités pour une maladie métastatique étaient les suivantes : l'âge médian était de 63 ans (intervalle : 21 à 87), avec 46 % ≥ 65 ans et 18 % ≥ 75 ans ; 46 % étaient de sexe masculin et 86 % étaient de type caucasien. Le statut de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (54 %) et ≥ 1 (46 %) ; la localisation de la tumeur était à droite ou à gauche pour respectivement 68 % et 32 % des patients ; et 39 patients présentaient un syndrome de Lynch confirmé parmi les 223 patients dont le statut était connu. Les caractéristiques à l'inclusion des patients non traités antérieurement pour une maladie métastatique et présentant un statut MSI H/dMMR confirmé au niveau central étaient cohérentes avec celles de tous les patients randomisés non traités antérieurement. Parmi les 101 patients randomisés pour recevoir une chimiothérapie, 88 ont reçu une chimiothérapie conforme au protocole, incluant un traitement avec l'oxaliplatine (58 %) et un traitement avec l'irinotécan (42 %). En outre, 66 patients ont reçu une thérapie ciblée, soit du bévacizumab (64 %), soit du cétuximab (11 %).

Le critère principal d'efficacité de l'étude était la SSP évaluée par le BICR à l'aide des critères RECIST, version 1.1. Les autres mesures d'efficacité comprenaient l'ORR évalué par le BICR, la SG et la durée de la réponse.

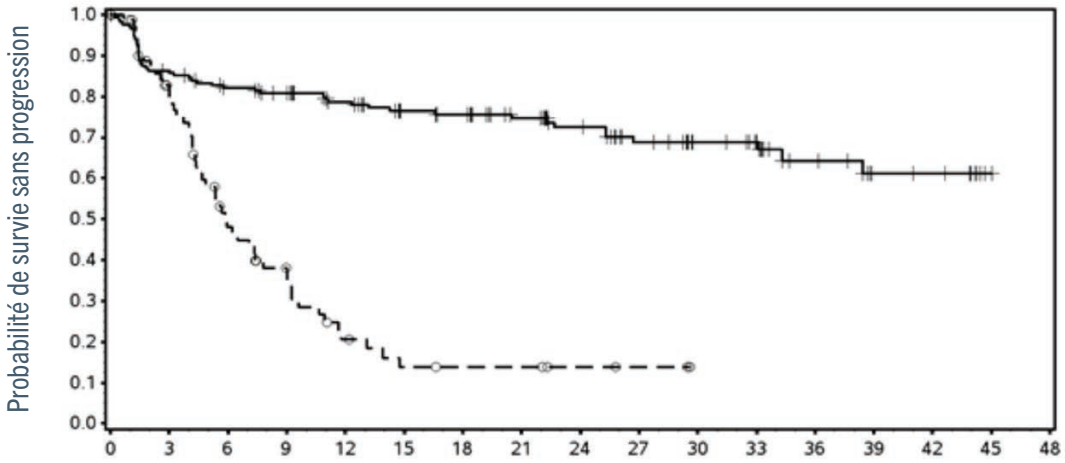
L'étude a atteint le critère d'évaluation principal lors de l'analyse intermédiaire prévue, démontrant une amélioration statistiquement significative de la SSP évaluée par le BICR pour les patients avec un statut MSI H/dMMR confirmé au niveau central, randomisés dans le bras ipilimumab en association avec le nivolumab par rapport au bras chimiothérapie. Les résultats de la SSP évaluée par le BICR sont présentés dans le Tableau 19 et la Figure 11. Au moment de cette analyse intermédiaire, les autres critères d'évaluation, y compris les données du bras nivolumab en monothérapie, n'ont pas été testés en raison de la hiérarchie des tests.

Tableau 19 : Résultats d'efficacité dans le traitement de première ligne du CRC de statut MSI H/dMMR confirmé au niveau central (CA2098HW)[a]

	ipilimumab + nivolumab (n = 171)	chimiothérapie (n = 84)
Survie sans progression		
Événements	48 (28 %)	52 (62 %)
Hazard ratio	0,21	
IC à 95 %	(0,14 ; 0,32)	
Valeur de p[b]	< 0,0001	
Médiane (IC à 95 %) (mois)	NA (38,4 ; NA)	5,9 (4,4 ; 7,8)

[a] Suivi médian de 31,5 mois (intervalle : 6,1 à 48,4 mois)
[b] Sur la base d'un test de rang bilatéral stratifié du log rank

Figure 11 : Courbes de Kaplan Meier pour la SSP dans le traitement en première ligne de patients atteints de CRC de statut MSI H/dMMR confirmé au niveau central (CA2098HW)



Nombre de sujets à risque																
Nivolumab + ipilimumab																
171	144	132	122	108	95	92	77	64	53	42	37	22	10	9	1	0
Chimiothérapie																
84	53	29	20	10	6	5	5	3	2	0	0	0	0	0	0	0

--+-- Nivolumab+ipilimumab (événements : 48/171), médiane et IC à 95 % : N.A. (38,44 ; N.A.)
––❍–– Chimiothérapie (événements : 52/84), médiane et IC à 95 % : 5,85 (4,37 ; 7,79)

Étude en ouvert avec le nivolumab en association avec l'ipilimumab chez des patients atteints de CRC dMMR ou MSI H ayant reçu une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine

La tolérance et l'efficacité de l'ipilimumab 1 mg/kg en association avec le nivolumab 3 mg/kg dans le traitement du CRC métastatique dMMR ou MSI-H ont été évaluées dans une étude de phase 2, multicentrique, en ouvert avec un seul bras de traitement (CA209142). L'étude a inclus des patients (âgés de 18 ans ou plus) avec un statut dMMR ou MSI-H localement déterminé, présentant une progression de la maladie pendant ou après un traitement antérieur associant la fluoropyrimidine et l'oxaliplatine ou l'irinotécan, ou qui ont été intolérants à ce traitement. Les patients ayant reçu leur traitement antérieur le plus récent en situation adjuvante devaient avoir progressé pendant ou dans les 6 mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante. Les patients présentaient un statut de performance ECOG de 0 ou 1, et ont été inclus indépendamment du statut PD-L1 de leur tumeur. Les patients présentant des métastases cérébrales actives, une maladie auto-immune active, ou toute maladie nécessitant le recours à une immunosuppression systémique ont été exclus de l'étude.

Un total de 119 patients a été traité par ipilimumab 1 mg/kg administré par voie intraveineuse pendant 90 minutes en association avec nivolumab 3 mg/kg administré par voie intraveineuse pendant 60 minutes toutes les 3 semaines pour 4 doses, suivi par nivolumab 3 mg/kg en monothérapie toutes les 2 semaines. Le traitement était poursuivi tant qu'un bénéfice clinique était observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement. Les évaluations tumorales ont été réalisées selon les critères RECIST version 1.1, toutes les 6 semaines pendant les 24 premières semaines, et toutes les 12 semaines par la suite. Le critère principal était l'ORR évalué par l'investigateur. Les critères secondaires étaient l'ORR évalué par un comité de revue indépendant centralisé en aveugle (Blinded Independent Central Review BICR) et le taux de contrôle de la maladie. L'analyse de l'ORR incluait la durée et le temps de réponse. Les critères exploratoires incluaient la SSP et la SG.

L'âge médian était de 58 ans (de 21 à 88 ans) dont 32 % ≥ 65 ans et 9 % ≥ 75 ans, 59 % étaient de sexe masculin et 92 % étaient de type caucasien. Le score de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (45 %) ou 1 (55 %), 25 % des patients présentaient des mutations BRAF, 37 % des mutations KRAS, et 12 % avaient un statut inconnu. Parmi les 119 patients traités, 109 ont reçu une chimiothérapie antérieure à base de fluoropyrimidine en situation métastatique et 9 en situation adjuvante. Avant leur inclusion dans l'étude, parmi les 119 patients traités 118 (99 %) avaient reçu du fluorouracile, 111 (93 %) avaient reçu de l'oxaliplatine, 87 (73 %) avaient reçu de l'irinotécan lors de traitements antérieurs ; 82 (69 %) avaient reçu un traitement antérieur par fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan. Vingt-trois pourcent, 36 %, 24 % et 16 % avaient reçu respectivement 1, 2, 3 ou 4 ou plus de traitements antérieurs, et 29 % des patients avaient reçu un traitement par inhibiteur de l'EGFR.

Les résultats d'efficacité (suivi minimum de 46,9 mois, suivi médian de 51,1 mois) sont présentés dans le Tableau 20.

Tableau 20 : Résultats d'efficacité (CA209142) chez les patients atteints de CRC dMMR ou MSI-H *

	ipilimumab + nivolumab
	(n = 119)
Réponse objective confirmée, n (%)	77 (64,7)
(IC à 95 %)	(55,4 ; 73,2)
Réponse complète (RC), n (%)	15 (12,6)
Réponse partielle (RP), n (%)	62 (52,1)
Maladie stable (MS), n (%)	25 (21,0)
Durée de réponse	
Médiane (intervalle), mois	NA (1,4 ; 58,0+)
Délai médian de réponse	
Mois (intervalle)	2,8 (1,1 ; 37,1)

* selon l'évaluation de l'investigateur
"+" indique une donnée censurée.
NA = non atteint

L'ORR évalué par le BICR était de 61,3 % (IC à 95 % : 52,0 ; 70,1), incluant un taux de réponse complète de 20,2 % (IC à 95 % : 13,4 ; 28,5), un taux de réponse partielle de 41,2 % (IC à 95 % : 32,2 ; 50,6) et une maladie stable rapportée dans 22,7 % des cas. Les évaluations du BICR étaient généralement cohérentes avec celles de l'investigateur. Des réponses confirmées ont été observées indépendamment du statut de mutation BRAF ou KRAS, et des niveaux d'expression tumorale de PD-L1.

Parmi les 119 patients, 11 (9,2 %) étaient âgés de ≥ 75 ans. L'ORR évalué par l'investigateur chez les patients âgés de ≥ 75 ans était de 45,5 % (IC à 95 % : 16,7 ; 76,6).

Carcinome épidermoïde de l'œsophage

Étude de phase 3 randomisée avec ipilimumab en association *avec le nivolumab versus chimiothérapie en première ligne (CA209648)*
La tolérance et l'efficacité d'ipilimumab en association avec le nivolumab ont été évaluées dans une étude randomisée, contrôlée *versus* traitement actif, en ouvert (CA209648). L'étude a inclus des patients adultes (âgés de 18 ans ou plus) atteints d'un CEO avancé non résécable, récurrent ou métastatique, non précédemment traités. Les patients étaient inclus indépendamment du statut PD-L1 de leur tumeur, et l'expression de PD-L1 des cellules tumorales était déterminée en utilisant le test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Les patients devaient présenter un carcinome épidermoïde ou un carcinome adénosquameux de l'œsophage, non éligible à une radiochimiothérapie et/ou une chirurgie. Un traitement antérieur adjuvant, néoadjuvant, ou une chimiothérapie définitive, une radiothérapie ou une radiochimiothérapie étaient permis s'ils avaient été administrés dans le cadre d'un schéma à visée curative avant l'inclusion dans l'essai. Les patients qui avaient un score de performance ECOG initial ≥ 2, des métastases cérébrales symptomatiques, une maladie auto-immune active, utilisaient des corticoïdes ou des immunosuppresseurs systémiques, ou les patients ayant un risque élevé de saignement ou de fistule due à une invasion tumorale apparente dans les organes adjacents à la tumeur œsophagienne ont été exclus de l'étude. La randomisation a été stratifiée selon le statut tumoral de PD-L1 (≥ 1 % *versus* < 1 % ou indéterminé), selon la région (Asie de l'Est *versus* le reste de l'Asie *versus* le reste du monde), le statut de performance ECOG (0 *versus* 1), et le nombre d'organes présentant des métastases (≤ 1 *versus* ≥ 2).

Un total de 649 patients a été randomisé pour recevoir soit ipilimumab en association avec le nivolumab (n = 325), soit une chimiothérapie (n = 324), respectivement. Parmi ces patients, 315 présentaient une expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 %, 158 dans le bras ipilimumab plus nivolumab et 157 dans le bras chimiothérapie. Les patients du bras ipilimumab plus nivolumab ont reçu ipilimumab à la dose de 1 mg/kg toutes les 6 semaines en association avec le nivolumab à la dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines. Les patients du bras chimiothérapie ont reçu le fluorouracile à la dose de 800 mg/m^2/jour par voie intraveineuse aux jours 1 à 5 (pendant 5 jours), et le cisplatine à 80 mg/m^2 par voie intraveineuse le jour 1 (d'un cycle de 4 semaines). Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois. Les patients qui ont arrêté le traitement en association en raison d'un effet indésirable attribué à l'ipilimumab ont été autorisés à poursuivre le nivolumab en monothérapie.

Les caractéristiques à l'inclusion étaient généralement équilibrées entre les groupes de traitement. Parmi les patients avec une expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 %, l'âge médian était de 63 ans (de 26 à 85 ans), 8,2 % étaient âgés de 75 ans, 81,8 % étaient de sexe masculin, 73,1 % étaient asiatiques, et 23,3 % étaient de type caucasien. Les patients avaient une confirmation histologique de carcinome épidermoïde (98,9 %) ou de carcinome adénosquameux (1,1 %) de l'œsophage. Le statut de performance ECOG initial était de 0 (45,2 %) ou 1 (54,8 %).

Les critères primaires d'efficacité étaient la SSP (évaluée par le BICR) et la SG chez les patients présentant une expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 %. Les critères d'évaluation secondaires selon les tests hiérarchiques pré-spécifiés comprenaient la SG, la SSP (évaluée par le BICR), et l'ORR (évalué par le BICR) chez tous les patients randomisés. Les évaluations tumorales selon les critères RECIST v1.1 ont été réalisées toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 48 incluse, puis toutes les 12 semaines par la suite.

Lors de l'analyse primaire pré-spécifiée avec un minimum de suivi de 13,1 mois, l'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la SG chez les patients présentant une expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 %. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 21.

Tableau 21 : Résultats d'efficacité chez les patients présentant une expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 % (CA209648)

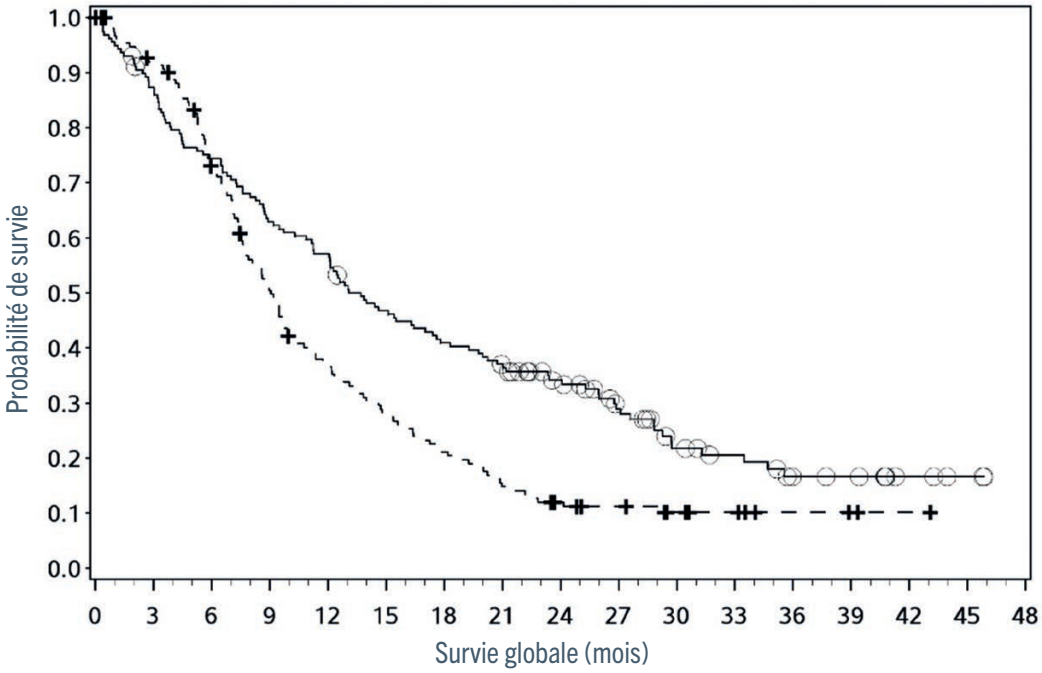
	ipilimumab + nivolumab (n = 158)	**chimiothérapie[a] (n = 157)**
Survie globale		
Événements	106 (67,1 %)	121 (77,1 %)
Hazard ratio (IC 98,6 %)[b]	0,64 (0,46 ; 0,90)	
p-value[c]	0,0010	
Médiane (IC à 95 %) (mois)[d]	13,70 (11,24 ; 17,02)	9,07 (7,69 ; 9,95)
Taux (IC à 95 %) à 12 mois[d]	57,1 (49,0 ; 64,4)	37,1 (29,2 ; 44,9)
Survie sans progression[e]		
Événements	123 (77,8 %)	100 (63,7 %)
Hazard ratio (IC 98,5 %)[b]	1,02 (0,73 ; 1,43)	
p-value[c]	0,8958	
Médiane (IC à 95 %) (mois)[d]	4,04 (2,40 ; 4,93)	4,44 (2,89 ; 5,82)
Taux (IC à 95 %) à 12 mois[d]	26,4 (19,5 ; 33,9)	10,5 (4,7 ; 18,8)
Taux de réponse globale, n(%)[e]	56 (35,4)	31 (19,7)
(IC à 95 %)	(28,0 ; 43,4)	(13,8 ; 26,8)
Réponse complète	28 (17,7)	8 (5,1)
Réponse partielle	28 (17,7)	23 (14,6)
Durée de réponse[e]		
Médiane (IC à 95 %) (mois)[d]	11,83 (7,10 ; 27,43)	5,68 (4,40 ; 8,67)
Intervalle	1,4$^+$; 34,5$^+$	1,4$^+$; 31,8$^+$

[a] Fluorouracile et cisplatine.
[b] Hazard ratio calculé à partir d'un modèle de Cox à risque proportionnel.
[c] Sur la base d'un test de rang bilatéral stratifié du log-rank.
[d] Sur la base des estimations de Kaplan-Meier.
[e] Évalué par le BICR.

Lors d'une analyse descriptive actualisée avec un suivi minimum de 20 mois, les améliorations de la SG étaient cohérentes avec l'analyse primaire. La médiane de SG était de 13,70 mois (IC à 95 % : 11,24 ; 17,41) pour ipilimumab plus nivolumab *versus* 9,07 mois (IC à 95 % : 7,69 ; 10,02) pour la chimiothérapie (HR = 0,63 ; IC à 95 % : 0,49 ; 0,82). La médiane de la SSP était de 4,04 mois (IC à

95 % : 2,40 ; 4,93) pour ipilimumab plus nivolumab *versus* 4,44 mois (IC à 95 % : 2,89 ; 5,82) pour la chimiothérapie (HR = 1,02 ; IC à 95 % : 0,77 ; 1,34). L'ORR était de 35,4 % (IC à 95 % : 28,0 ; 43,4) pour ipilimumab plus nivolumab *versus* 19,7 % (IC à 95 % : 13,8 ; 26,8) pour la chimiothérapie.
Les courbes de Kaplan-Meier pour la SG avec un suivi minimum de 20 mois sont présentées dans la Figure 12.

Figure 12 : Courbes de Kaplan-Meier pour la SG chez les patients présentant une expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 % (CA209648)



Nombre de patients à risque																
Nivolumab + ipilimumab																
158	136	116	98	89	72	63	55	43	31	20	16	10	9	4	2	0
Chimiothérapie																
157	137	107	73	53	40	30	21	15	12	8	6	3	2	1	0	0

--❍-- Nivolumab + ipilimumab (événements : 119/158), médiane et IC à 95 % : 13,70 (11,24 ; 17,41)
––✚–– Chimiothérapie (événements : 130/157), médiane et IC à 95 % : 9,07 (7,69 ; 10,02)
Basée sur le gel des données du 23-août-2021, suivi minimum de 20 mois

Carcinome hépatocellulaire

La sécurité et l'efficacité de l'ipilimumab 3 mg/kg en association au nivolumab 1 mg/kg toutes les 3 semaines, pour un maximum de 4 doses, suivi du nivolumab en monothérapie à la dose de 480 mg toutes les 4 semaines dans le traitement de première ligne du carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable ou avancé ont été évaluées dans une étude en ouvert de phase 3, randomisée et contrôlée versus traitement actif (CA2099DW). L'étude incluait des patients adultes (âgés de 18 ans ou plus) présentant un CHC histologiquement confirmé avec un score Child Pugh A, un statut de performance ECOG de 0 ou 1 et n'ayant reçu aucun traitement systémique préalable pour une maladie avancée. Aucune fibroscopie œsophago gastro duodénale n'était requise avant l'inclusion. L'étude incluait des adultes dont la maladie n'était pas éligible aux traitements chirurgicaux et/ou locorégionaux ou avait progressé après ces derniers. Un traitement systémique néo adjuvant ou adjuvant préalable était autorisé. Les patients ayant une maladie auto immune active, des métastases cérébrales ou leptoméningées, des antécédents de transplantation hépatique, des antécédents d'encéphalopathie hépatique (dans les 12 mois précédant la randomisation), des ascites cliniquement significatives, des conditions médicales nécessitant une immunosuppression systémique, une infection par le VIH, ou encore une co infection active par le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC) ou par le VHB et le virus de l'hépatite D (VHD) ont été exclus de l'étude. La randomisation était stratifiée par étiologie (VHB versus VHC versus non viro induite), invasion macrovasculaire et/ou propagation extrahépatique (présence ou absence), ainsi que par taux d'alpha fœtoprotéine (≥ 400 ou < 400 ng/mL).

Un total de 668 patients a été randomisé pour recevoir l'ipilimumab en association avec le nivolumab (n = 335), ou le lenvatinib ou le sorafenib, selon le choix de l'investigateur (n = 333). Dans le bras au choix de l'investigateur, 85 % et 15 % des patients traités ont reçu le lenvatinib ou le sorafenib, respectivement. Les patients dans le bras ipilimumab en association avec le nivolumab ont reçu l'ipilimumab 3 mg/kg toutes les 3 semaines en association avec le nivolumab 1 mg/kg toutes les 3 semaines, pour un maximum de 4 doses, suivi du nivolumab 480 mg en monothérapie toutes les 4 semaines. Dans le bras au choix de l'investigateur, les patients ont reçu

soit 8 mg (si le poids du patient était < 60 kg) soit 12 mg (si le poids du patient était ≥ 60 kg) de lenvatinib par voie orale une fois par jour, soit 400 mg de sorafenib par voie orale deux fois par jour. Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois. Les patients qui ont arrêté le traitement en association en raison d'un effet indésirable attribué à l'ipilimumab ont été autorisés à poursuivre le nivolumab en monothérapie. Des évaluations tumorales ont été réalisées à l'inclusion, après la randomisation aux semaines 9 et 16, puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 48 et toutes les 12 semaines par la suite jusqu'à la progression de la maladie, l'arrêt du traitement ou l'instauration d'un traitement ultérieur.

Les caractéristiques à l'inclusion étaient généralement équilibrées entre les groupes de traitement. L'âge médian était de 66 ans (de 20 à 89 ans) avec 53 % des patients âgés de ≥ 65 ans et 16 % des patients âgés de ≥ 75 ans ; 53 % des patients étaient de type caucasien, 44 % étaient d'origine asiatique, 2,2 % étaient noirs et 82 % étaient de sexe masculin. Le statut de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (71 %) ou 1 (29 %). Trente quatre pour cent (34 %) des patients présentaient une infection par le VHB, 28 % présentaient une infection par le VHC et 36 % ne présentaient aucun signe d'infection par le VHB ou le VHC. Dix neuf pour cent (19 %) des patients présentaient une maladie du foie liée à l'alcool et 11 % présentaient une stéatose hépatique non alcoolique. La majorité des patients (73 %) présentaient une maladie de stade C selon les critères de la BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) à l'inclusion, 19 % présentaient une maladie de stade B et 6 % présentaient une maladie de stade A. Les patients avec un score Child Pugh de 5, 6 et ≥ 7 représentaient respectivement 77 %, 20 % et 3 %. Un total de 54 % de patients présentait une propagation extra hépatique, 25 % présentaient une invasion macrovasculaire et 33 % présentaient des taux d'AFP ≥ 400 µg/L.

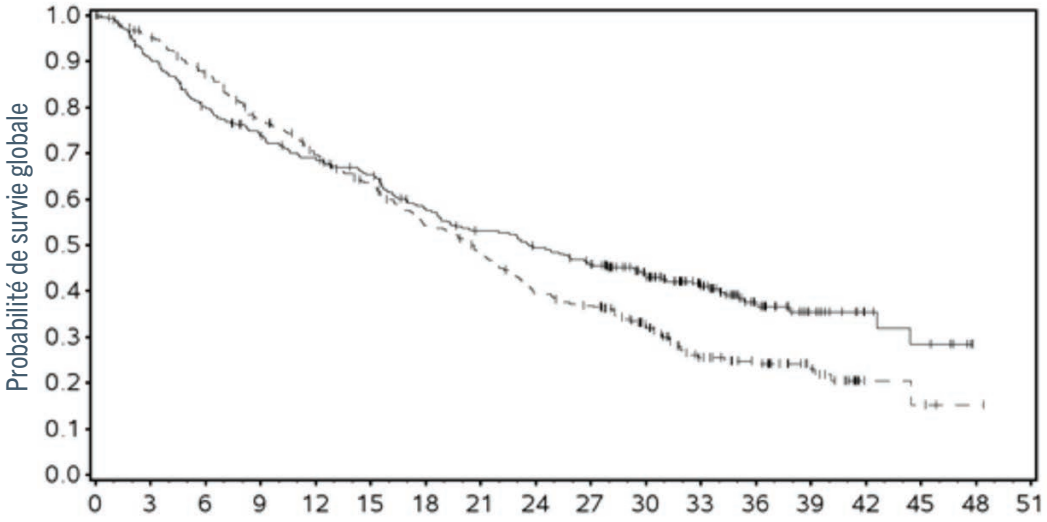
L'étude a démontré un bénéfice statistiquement significatif en termes de SG et de SSP chez les patients randomisés dans le bras ipilimumab en association avec le nivolumab par rapport au bras lenvatinib ou sorafenib selon le choix de l'investigateur. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 22 et la Figure 13.

Tableau 22 : Résultats d'efficacité dans le traitement de première ligne du CHC (CA2099DW)[a]

	ipilimumab + nivolumab (n = 335)	**lenvatinib ou sorafenib (n = 333)**
Survie globale		
Événements	194 (58 %)	228 (68 %)
Médiane (mois) (IC à 95 %)	23,7 (18,8 ; 29,4)	20,6 (17,5 ; 22,5)
Hazard ratio (IC à 95 %)[b]	0,79 (0,65 ; 0,96)	
p value[c]	0,0180	
Taux de réponse global, n (%)[d]	121 (36,1)	44 (13,2)
(IC à 95 %)	(31,0 ; 41,5)	(9,8 ; 17,3)
p value[e]	< 0,0001	
Réponse complète (%)	23 (6,9)	6 (1,8)
Réponse partielle (%)	98 (29,3)	38 (11,4)
Durée de réponse (mois)[b]		
Médiane (IC à 95 %)	30,4 (21,2 ; N.A.)	12,9 (10,2 ; 31,2)

[a] Suivi minimum de 26,8 mois. Suivi médian de 35,2 mois.
[b] Basé sur le modèle de Cox à risque proportionnel stratifié.
[c] Basé sur un test de log rank bilatéral stratifié. Limite de significativité statistique : valeur p ≤ 0,0257.
[d] Évalué par le BICR sur la base des critères RECIST 1.1.
[e] Sur la base d'un test Cochran Mantel Haenszel bilatéral stratifié. Limite de significativité statistique : valeur p ≤ 0,025.

Figure 13 : Courbes de Kaplan Meier pour la SG dans le traitement de première ligne des patients atteints d'un CHC (CA2099DW)



Nombre de sujets à risque																	
Nivolumab + ipilimumab																	
335	300	264	239	220	206	179	162	150	137	104	71	42	24	11	8	0	0
Choix de l'investigateur																	
333	310	280	245	216	194	164	144	116	106	76	44	34	20	4	3	1	0

—+— Nivolumab + ipilimumab (événements : 194/335), médiane et IC à 95 % : 23,66 (18,33 ; 29,44)
--+-- Lenvatinib ou sorafenib (événements : 228/333), médiane et IC à 95 % : 20,63 (17,48 ; 22,54)

Population pédiatrique

Ipilimumab en monothérapie
L'étude CA184-070 était une étude de phase 1, multicentrique, en ouvert, d'escalade de doses d'ipilimumab chez les patients pédiatriques de ≥ 1 an à ≤ 21 ans ayant une tumeur solide maligne mesurable, non traitable, récidivante ou réfractaire, sans option curative avec une thérapie standard. L'étude a inclus 13 patients de moins de 12 ans et 20 patients de 12 ans et plus. Ipilimumab a été administré toutes les 3 semaines pour 4 doses et toutes les 12 semaines par la suite, en l'absence de dose toxique limitante (DLT) et de progression de la maladie. Les critères primaires portaient sur la tolérance et la pharmacocinétique (PK). Parmi les patients de 12 ans et plus avec un mélanome avancé, ipilimumab à 5 mg/kg a été administré à 3 patients et ipilimumab à 10 mg/kg a été administré à 2 patients. Une maladie stable a été observée chez 2 patients traités par ipilimumab 5 mg/kg, dont l'une a duré plus de 22 mois.

L'étude CA184-178 était une étude de phase 2 non randomisée, multicentrique, en ouvert, chez des patients adolescents âgés de 12 à < 18 ans précédemment traités ou non, présentant un mélanome malin non résécable de stade III ou IV. Ipilimumab a été administré toutes les 3 semaines pour 4 doses. Le critère primaire d'efficacité était le taux de survie à 1 an. Les critères secondaires d'efficacité de la meilleure réponse objective (BORR), de la maladie stable, du taux de contrôle de la maladie (DCR), du taux de survie sans progression (PFS) étaient basés sur les critères WHO et déterminés par l'évaluation de l'investigateur. La survie globale a été aussi évaluée. L'évaluation de la tumeur était mesurée à la semaine 12. Tous les patients étaient suivis pour au moins 1 an. Ipilimumab à 3 mg/kg était administré à quatre patients et ipilimumab à 10 mg/kg était administré à huit patients. La plupart des patients était des hommes (58 %) et blancs (92 %). L'âge médian était de 15 ans. La maladie stable a été observée sur 260 jours chez un patient sous ipilimumab 3 mg/kg et approximativement sur 14 mois chez un patient sous ipilimumab à 10 mg/kg. Deux patients traités avec ipilimumab à 10 mg/kg ont présenté une réponse partielle, dont l'une était une réponse durable sur plus d'un an. Les résultats d'efficacité additionnels sont présentés dans le Tableau 23.

Tableau 23 : Résultats d'efficacité dans l'étude CA184-178

	Ipilimumab 3 mg/kg N = 4	Ipilimumab 10 mg/kg N = 8
SG à 1 an (%) (IC à 95 %)	75 % (12.8, 96.1)	62,5 % (22.9, 86.1)
BORR (%) (IC à 95 %)	0 % (0, 60.2)	25 % (3,2, 65.1)
SD (n/N)[a]	1/4	1/8
DCR (%) (IC à 95 %)	25 % (0.6, 80.6)	37,5 % (8.5, 75.5)
Médiane de survie sans progression (mois) (IC à 95 %)	2.6 (2.3, 8.5)	2.9 (0.7,NE[a])
Médiane de survie globale (mois) (IC à 95 %)	18.2 (8.9, 18.2)	Non atteint (5.2, NE)

[a] NE= non estimé

Ipilimumab en association avec le nivolumab

L'étude CA209070 était une étude en ouvert de phase 1/2, monobras, pour confirmation de la dose et extension de la dose, évaluant le nivolumab en monothérapie et en association avec l'ipilimumab chez des patients pédiatriques et de jeunes adultes présentant des tumeurs hématologiques ou solides récidivantes ou réfractaires, incluant le neuroblastome, l'ostéosarcome, le rhabdomyosarcome, le sarcome d'Ewing, le mélanome avancé, le LHc et le lymphome non hodgkinien (LNH). Parmi les 126 patients traités, 97 étaient des patients pédiatriques âgés de 12 mois à < 18 ans. Parmi ces 97 patients pédiatriques, 64 ont été traités par nivolumab en monothérapie (3 mg/kg administrés par voie intraveineuse pendant 60 minutes toutes les 2 semaines) et 33 ont été traités par ipilimumab en association avec le nivolumab (nivolumab 1 mg/kg ou 3 mg/kg administré par voie intraveineuse pendant 60 minutes en association avec l'ipilimumab 1 mg/kg administré par voie intraveineuse pendant 90 minutes toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses, suivi du nivolumab 3 mg/kg en monothérapie toutes les 2 semaines). Les patients ont reçu soit du nivolumab en monothérapie avec une médiane de 2 doses (intervalle : 1 ; 89) soit de l'ipilimumab en association avec du nivolumab avec une médiane de 2 doses (intervalle : 1 ; 24). Les critères d'évaluation principaux étaient la sécurité, la tolérance et l'activité antitumorale évaluée par l'analyse descriptive de l'ORR et de la SG.

Parmi les 64 patients pédiatriques traités par nivolumab en monothérapie, la réponse était évaluable chez 60 d'entre eux (mélanome n = 1, tumeurs solides n = 47 et tumeurs hématologiques n = 12). Chez les 48 patients pédiatriques présentant un mélanome ou des tumeurs solides pour lesquels la réponse était évaluable, aucune réponse objective n'a été observée. Chez les 12 patients pédiatriques présentant des tumeurs hématologiques pour lesquels la réponse était évaluable, l'ORR était de 25,0 % (IC à 95 % : 5,5 ; 57,2), avec 1 réponse complète pour un cas de LHc et 2 réponses partielles, une pour un cas de LHc et une autre pour un cas de LNH. Dans les analyses descriptives des 64 patients pédiatriques traités par nivolumab en monothérapie, la SG médiane était de 6,67 mois (IC à 95 % : 5,98 ; N.A.) ; de 6,14 mois (IC à 95 % : 5,39 ; 24,67) pour les patients présentant un mélanome ou des tumeurs solides, et elle n'a pas été atteinte pour les patients présentant des tumeurs hématologiques.

Parmi les 30 patients pédiatriques traités par ipilimumab en association avec le nivolumab (tumeurs solides autres que mélanome uniquement) pour lesquels la réponse était évaluable, aucune réponse objective n'a été observée. Chez les 33 patients pédiatriques traités par ipilimumab en association avec le nivolumab, la SG médiane était de 8,25 mois (IC à 95 % : 5,45 ; 16,95) d'après une analyse descriptive.

L'étude CA209908 était une étude en ouvert, à bras séquentiel, de phase 1b/2 évaluant nivolumab en monothérapie et ipilimumab en association avec le nivolumab chez les patients pédiatriques et les jeunes patients adultes présentant des tumeurs primitives du SNC de haut grade, incluant le gliome pontique intrinsèque diffus (GPID), le gliome de haut grade, le médulloblastome, l'épendymome et autres sous-types récurrents de tumeurs du SNC de haut grade (par exemple : pinéoblastome, tumeur tératoïde/rhabdoïde atypique, et tumeurs embryonnaires du SNC). Parmi les 151 patients pédiatriques (âgés de ≥ 6 mois à < 18 ans) inclus dans l'étude, 77 ont été traités par nivolumab en monothérapie (3 mg/kg toutes les 2 semaines) et 74 ont été traités par ipilimumab 1 mg/kg en association avec le nivolumab 3 mg/kg, toutes les 3 semaines pour 4 doses, suivi de nivolumab en monothérapie 3 mg/kg toutes les 2 semaines. Les critères principaux d'efficacité étaient la SG pour la cohorte GPID et la SSP évaluée par l'investigateur, basée sur les critères RANO, pour tous les autres types de tumeur. La médiane de SG dans la cohorte GIPD était de 10,97 mois (IC 80 % : 9,92 ; 12,16) chez les patients traités par nivolumab en monothérapie et 10,50 mois (IC 80 % : 9,10 ; 12,32) chez les patients traités par ipilimumab en association avec le nivolumab. Pour tous les autres types de tumeur pédiatrique du SNC étudiés, la médiane de SSP allait de 1,23 à 2,35 mois chez les patients traités par nivolumab en monothérapie et de 1,45 à 3,09 mois chez les patients traités par ipilimumab en association avec le nivolumab. Il n'y a pas eu de réponse objective observée dans l'étude, à l'exception d'un patient atteint d'épendymome traité par nivolumab en monothérapie qui a présenté une réponse partielle. Les résultats de SG, SSP, et de taux de réponse objective observés dans l'étude CA209908 ne suggèrent pas de bénéfice clinique significatif par rapport à celui pouvant être attendu dans ces populations de patients.

PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

La pharmacocinétique d'ipilimumab a été étudiée chez 785 patients atteints de mélanome avancé ayant reçu 4 doses d'induction allant de 0,3 à 10 mg/kg administrées une fois toutes les 3 semaines. Les C_{max}, C_{min} et ASC d'ipilimumab étaient proportionnelles à la dose, dans la fourchette de doses étudiée. Après dosages répétés d'ipilimumab administré toutes les 3 semaines, la clairance est restée constante, et une accumulation systémique minime a été observée comme en témoigne un indice d'accumulation de 1,5 fois ou moins. L'état d'équilibre d'ipilimumab a été atteint après la troisième injection. Dans une analyse pharmacocinétique de population, les paramètres de moyenne (pourcentage du coefficient de variation) suivants d'ipilimumab ont été observés : demi-vie de 15,4 jours (34,4 %) ; clairance systémique de 16,8 mL/h (38,1 %) ; et volume de distribution à l'état d'équilibre de 7,47 L (10,1 %). La moyenne (pourcentage du coefficient de variation) de C_{min} d'ipilimumab à l'état d'équilibre pour un traitement d'induction à 3 mg/kg était de 19,4 µg/mL (76,6 %).

La clairance d'ipilimumab était augmentée lorsque le poids et le taux de LDH à l'inclusion étaient plus élevés. Cependant, aucune adaptation posologique n'est nécessaire selon les taux de LDH et le poids après administration en mg/kg. La clairance n'a pas été modifiée par l'âge (entre 23 et 88 ans), le sexe, l'utilisation concomitante de budésonide ou de dacarbazine, l'état général, le statut HLA-A2*0201, l'insuffisance hépatique légère, l'insuffisance rénale, l'immunogénicité et les traitements anticancéreux antérieurs. Les effets liés à la race n'ont pas été étudiés car les données provenant de groupes éthniques non-Caucasiens étaient insuffisantes. Aucune étude pharmacocinétique n'a été conduite pour évaluer la pharmacocinétique d'ipilimumab dans la population pédiatrique ou chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Dans une analyse dose -réponse chez 497 patients atteints d'un mélanome avancé, la SG s'est montrée indépendante des traitements anticancéreux systémiques antérieurs et augmentée avec des concentrations plasmatiques d'ipilimumab C_{minss} plus élevées.

YERVOY en association avec le nivolumab: Lorsque ipilimumab 1 mg/kg était administré en association avec le nivolumab 3 mg/kg, la clairance d'ipilimumab a diminué de 1,5 % et la clairance de nivolumab a été augmentée de 1 %, ce qui n'a pas été considéré comme cliniquement pertinent. Lorsque ipilimumab 3 mg/kg était administré en association avec le nivolumab 1 mg/kg, la clairance d'ipilimumab a diminué de 9 % et la clairance de nivolumab a été augmentée de 29 %, ce qui n'a pas été considéré comme cliniquement pertinent.

Lorsqu'il est administré en association avec le nivolumab, la clairance d'ipilimumab est augmentée de 5,7 % en présence d'anticorps anti-ipilimumab et la clairance de nivolumab est augmentée de 20 % en présence d'anticorps anti-nivolumab. Ces changements n'ont pas été considérés cliniquement pertinents.

YERVOY en association avec le nivolumab et à une chimiothérapie : Lorsqu'ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines est administré en association avec le nivolumab 360 mg toutes les 3 semaines et 2 cycles de chimiothérapie, la clairance de l'ipilimumab est augmentée d'environ 22 % et la clairance du nivolumab est diminuée d'environ 10 %, ce qui n'est pas considéré comme étant cliniquement pertinents.

Insuffisance rénale

Dans l'analyse pharmacocinétique de population des données d'études cliniques chez des patients atteints de mélanome métastatique, la présence d'une insuffisance rénale préexistante légère et modérée n'a pas influencé la clairance d'ipilimumab. Les données cliniques et pharmacocinétiques avec une insuffisance rénale sévère préexistante sont limitées ; la nécessité d'un potentiel ajustement de dose ne peut être déterminée.

Insuffisance hépatique

Dans l'analyse pharmacocinétique de population des données d'études cliniques chez des patients atteints de mélanome métastatique, la présence d'une insuffisance hépatique préexistante légère n'a pas influencé la clairance d'ipilimumab. Les données cliniques et pharmacocinétiques avec une insuffisance hépatique modérée préexistante sont limitées ; la nécessité d'un ajustement de dose ne peut être déterminée. Aucun patient atteint d'insuffisance hépatique sévère préexistante n'a été identifié dans les études cliniques.

Population pédiatrique

Concernant l'ipilimumab en monothérapie, sur la base d'une analyse pharmacocinétique de la population utilisant les données poolées disponibles chez 565 patients issus de 4 études de phase 2 incluant des adultes (N = 521) et deux études pédiatriques (N = 44), la clairance de l'ipilimumab a augmenté avec une augmentation du poids corporel initial. L'âge (entre 2 et 87 ans) n'a eu aucun effet cliniquement important sur la clairance de l'ipilimumab. La clairance moyenne géométrique (CL) est de 8,72 mL/h chez les patients adolescents âgés de 12 ans et plus et moins de 18 ans. Les expositions chez les adolescents sont comparables à celles observées chez les adultes recevant la même dose par mg/kg. Sur la base d'une simulation chez l'adulte et l'enfant, une exposition comparable a été obtenue chez les adultes et chez les enfants à la dose recommandée de 3 mg/kg toutes les 3 semaines.

Concernant l'ipilimumab en association avec le nivolumab, les expositions à l'ipilimumab et au nivolumab chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus devraient être comparables à celles observées chez les patients adultes à la dose recommandée.

DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Au cours des études d'administration IV répétée chez le singe, l'ipilimumab était généralement bien toléré. Des effets indésirables d'origine immunologique étaient peu fréquemment observés (environ 3 %) et comprenaient colites (dont un seul cas s'est avéré fatal), dermatites, et réactions liées à la perfusion (possiblement dues à la libération massive de cytokines consécutive à une vitesse de perfusion trop rapide). Une diminution de la masse de la thyroïde et des testicules a été observée au cours d'une étude sans être accompagnée d'observations histopathologiques ; la pertinence clinique de ce constat n'est pas connue.

Les effets de l'ipilimumab sur le développement pré et postnatal ont été étudiés dans une étude réalisée chez des singes Cynomolgus. Les singes gravides recevaient ipilimumab toutes les 3 semaines du début de l'organogénèse durant le premier trimestre jusqu'à la délivrance, à des niveaux d'exposition (ASC) similaires ou supérieurs à ceux associés à la dose recommandée de 3 mg/kg d'ipilimumab. Aucun effet indésirable lié au traitement sur la reproduction n'a été détecté pendant les deux premiers trimestres de la grossesse. A partir du troisième trimestre, les 2 groupes ipilimumab ont présenté des incidences plus élevées d'avortement, de mortalité néonatale, d'accouchement prématuré (avec hypotrophie correspondante) et de mortalité infantile par rapport aux animaux contrôles ; ces résultats étaient dose-dépendants. De plus, 2 nouveau-nés exposés in utero à l'ipilimumab ont présenté des anomalies du développement externe ou des anomalies viscérales au niveau du système génito-urinaire. L'un, de sexe féminin, a présenté une agénésie rénale unilatérale du rein gauche et de l'uretère, et l'autre de sexe masculin, présentait une imperforation de l'urètre avec une obstruction urinaire associée et un œdème scrotal sous-cutané. La relation entre ces malformations et le traitement n'est pas claire.

Des études pour évaluer le potentiel mutagène et carcinogène d'ipilimumab n'ont pas été menées. Des études de fertilité n'ont pas été menées.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

INCOMPATIBILITÉS
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation avant ouverture du flacon : 3 ans

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Après ouverture :
D'un point de vue microbiologique, une fois ouvert, le produit doit être perfusé ou dilué puis perfusé immédiatement. La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution diluée ou non (entre 1 et 4 mg/mL) a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C et entre 2°C et 8 °C. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution pour perfusion (diluée ou non) peut être conservée au réfrigérateur jusqu'à 24 heures (entre 2 °C et 8 °C) ou à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C).

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION ET DE MANIPULATION

La préparation doit être réalisée par du personnel formé conformément aux règles de bonnes pratiques, particulièrement en ce qui concerne le respect de l'asepsie.

Calculer la dose :

Ipilimumab en monothérapie ou ipilimumab en association avec le nivolumab :
La dose prescrite au patient est donnée en mg/kg. En fonction de cette dose prescrite, calculer la dose totale à administrer. Plus d'un flacon de solution à diluer de YERVOY peut être nécessaire pour obtenir la dose totale pour le patient.
- Chaque flacon de 10 mL de solution à diluer de YERVOY donne 50 mg d'ipilimumab ; chaque flacon de 40 mL de solution à diluer de YERVOY donne 200 mg d'ipilimumab.
- Dose totale d'ipilimumab en mg = poids du patient en kg × la dose prescrite en mg/kg.
- Volume de solution à diluer de YERVOY pour préparer la dose (mL) = dose totale en mg divisée par 5 (la concentration de la solution à diluer de YERVOY est de 5 mg/mL).

Préparer la perfusion :
S'assurer d'opérer dans des conditions aseptiques lorsque vous préparez la perfusion.
YERVOY peut être utilisé par administration intraveineuse, soit :
- sans dilution, après transfert dans un récipient pour perfusion en utilisant une seringue stérile appropriée ;

ou
- après une dilution jusqu'à 5 fois le volume initial de solution à diluer (jusqu'à 4 parties de diluant pour 1 partie de solution concentrée). La concentration finale sera comprise entre 1 et 4 mg/mL.

Pour diluer la solution à diluer de YERVOY, vous pouvez utiliser soit :
- une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ; ou
- une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %).

Étape 1 :
- Laisser la quantité nécessaire de flacons de YERVOY à température ambiante pendant approximativement 5 minutes.
- Inspecter la solution à diluer de YERVOY pour mettre en évidence la présence de particules étrangères ou d'un changement de coloration. La solution à diluer de YERVOY est claire à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle pouvant contenir quelques particules. Ne pas utiliser si une quantité anormale de particules et si des signes de changement de coloration sont présents.
- Retirer le volume nécessaire de solution à diluer de YERVOY en utilisant une seringue stérile appropriée.

Étape 2 :
- Transférer la solution à diluer dans une bouteille en verre stérile et évacuée ou une poche pour perfusion intraveineuse (PVC ou non-PVC) sous vide.
- Le cas échéant, diluer la solution concentrée avec le volume nécessaire de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/ml (5 %). Afin de faciliter la préparation, la solution à diluer peut directement être transvasée dans une poche pré-remplie contenant le volume approprié de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %). Mélanger doucement la perfusion par rotation manuelle.

Administration :
La perfusion de YERVOY ne doit pas être administrée en IVD ni en bolus IV. Administrer la perfusion de YERVOY en intraveineux sur une période de 30 minutes.

La solution de YERVOY ne doit pas être perfusée simultanément avec d'autres médicaments sur la même ligne intraveineuse. Utiliser une ligne intraveineuse séparée pour la perfusion.

Utiliser un set de perfusion et un filtre stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 µm à 1,2 µm).
La perfusion de Yervoy est compatible avec :
- les sets de perfusion en PVC ;
- les filtres en ligne de polyéthersulfone (0,2 µm à 1,2 µm) et de nylon (0,2 µm).

A la fin de la perfusion, rincer la ligne avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/mL (5 %).

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

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
LISTE I
Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM
EU/1/11/698/001 ; CIP 3400958087707 fl 10 mL. (RCP révisé le 19/12/2024)
EU/1/11/698/002 ; CIP 3400958087875 fl 40 mL. (RCP révisé le 19/12/2024)

YERVOY est agréé aux collectivités et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS :
- en association à nivolumab, en 1ère ligne de traitement du mélanome au stade avancé chez des patients adultes ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF non muté, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent (JO du 30/04/2019).
- en association à nivolumab, dans le traitement de première ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires de pronostic intermédiaire ou défavorable (JO du 03/03/2020).
- en association à nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints de mésothéliome pleural malin (MPM) non résécable (JO du 15/02/2022).
- en association à nivolumab dans le traitement des adultes atteint d'un mélanome avancé en 1re ligne chez les patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF mutée, sans métastase cérébrale active (JO du 18/02/2025).
- en association à nivolumab dans le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) ECOG 0 ou 1 et sans métastase cérébrale active (JO du 18/02/2025) ;

YERVOY est agréé aux collectivités :
- en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique) sous condition que l'initiation du traitement soit subordonnée aux résultats d'un test garantissant que la tumeur ne présente pas de mutation du gène B-RAF (JO du 24/04/2012).
- en association à nivolumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (JO du 03/12/2021).

YERVOY est non agréé aux collectivités à la date du 18/03/2025 :
- en monothérapie dans le traitement des adolescents de 12 à 17 ans inclus atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique).
- en association à nivolumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK.
- en association à nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil ≥ 1%.
- en association à nivolumab, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal non résécable ou métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée.
- en association à nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire non résécable ou avancé.

Tarif de responsabilité (HT) par UCD:
UCD 9374050 (flacon de 10mL): 2 870,00 €
UCD 9374067 (flacon de 40mL): 11 480,00 €

Titulaire de l'AMM : Bristol Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irlande.

Exploitant :
BRISTOL-MYERS SQUIBB
3, rue Joseph-Monier. BP 325
92506 Rueil-Malmaison cedex
Tél : 01 58 83 60 00. Fax : 01 58 83 60 01
Info médic et pharmacovigilance :
Tél : (+33) 01 58 83 84 96
Fax : 01 58 83 66 98
E-mail : infomed@bms.com

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE
02-2025/V1

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments
https://www.ema.europa.eu

Afin de gérer ses échanges et relations professionnelles et de s'assurer que la communication délivrée auprès de l'ensemble de ses partenaires de santé est la plus adaptée, Bristol-Myers Squibb SAS utilise des fichiers informatiques susceptibles de comporter des informations personnelles concernant les membres des professions de santé. En application du Règlement Général sur la Protection des Données n°2016/679 du 27 avril 2016 et de la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, chaque membre des professions de santé dispose, à tout moment et dans certaines conditions, d'un droit d'accès à ses données ainsi que le droit de se les faire communiquer ou d'en demander la portabilité, d'un droit d'opposition et de limitation du traitement, et de demander à ce que ses données soient rectifiées, complétées et/ou effacées. Afin d'exercer vos droits ou pour toute question relative à la protection de vos données, veuillez contacter le Délégué à la Protection des Données de Bristol-Myers Squibb à l'adresse suivante : EUDPO@BMS.com.
En application de la Charte de l'information promotionnelle par démarchage ou prospection visant à la promotion, tout commentaire relatif aux pratiques de promotion peut être adressé au Pharmacien Responsable de BMS.

YERVOY®
(ipilimumab)

solution à diluer pour perfusion

Bristol Myers Squibb®

BAC DE TRI