

Le guide pratique en questions/réponses

OPDIVO[®]
(nivolumab)

Dans le traitement
adjuvant du carcinome
urothélial

OPDIVO[®], UN ALLIÉ DE LA CHIRURGIE POUR RÉDUIRE LE RISQUE DE RÉCIDIVE

Opdivo[®] est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récurrence après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques » du RCP).^{1,2*}

Place dans la stratégie thérapeutique³ :

Compte tenu du bénéfice démontré en survie sans maladie par rapport à la stratégie de prise en charge de référence (qui est la surveillance dans la population retenue pour le remboursement), Opdivo[®] (nivolumab) est un traitement adjuvant chez les patients atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récurrence après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$:

- ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ;
- ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine.

*Opdivo[®] a obtenu une AMM européenne dans le traitement adjuvant du carcinome urothélial infiltrant le muscle le 01/04/2022¹.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché ; **PD-L1** : Programmed cell-death ligand-1 ;

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.

OPDIVO[®], LE GUIDE PRATIQUE

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.

Afin de gérer les échanges et relations professionnelles et afin de s'assurer que la communication délivrée auprès de l'ensemble de ses partenaires de santé est la plus adaptée, BMS 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 à l'adresse suivante : responsablequalite.france@bms.com.

1.	Immuno-Oncologie : Qu'est-ce qu'Opdivo [®] ? Quel est son mécanisme d'action ?	P. 6
2.	Quels résultats pour vos patients adultes atteints d'un carcinome urothélial infiltrant le muscle en situation adjuvante ?	P. 8
3.	Opdivo [®] en monothérapie : bon usage	P. 20
4.	Quelle posologie pour Opdivo [®] en monothérapie dans le traitement adjuvant du carcinome urothélial infiltrant le muscle ?	P. 44
5.	Comment préparer Opdivo [®] en monothérapie dans le traitement adjuvant du carcinome urothélial infiltrant le muscle ?	P. 46

PRISE EN CHARGE⁴

Opdivo® en monothérapie en situation adjuvante

Opdivo® est agréé aux collectivités et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récurrence après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$:

- ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ;
- ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine.

(JORF du 10/03/2023).

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE



Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

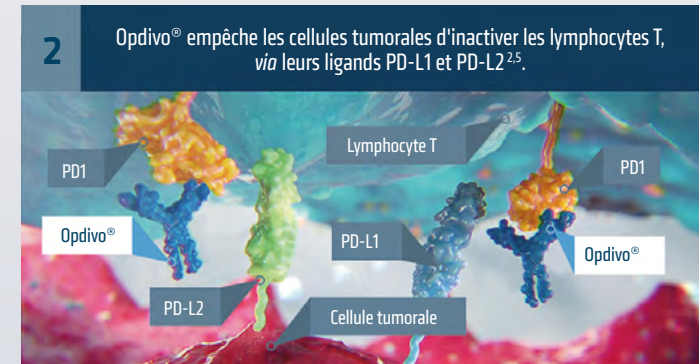
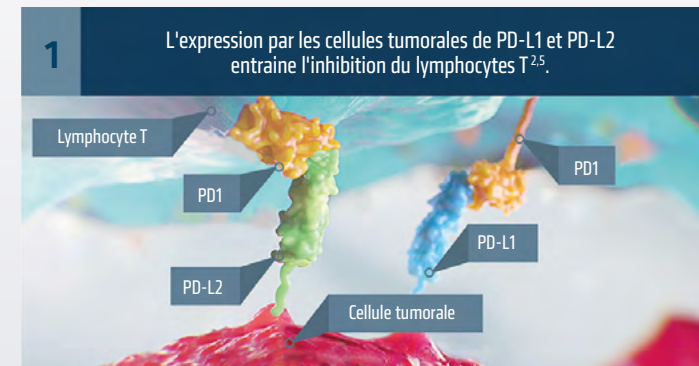


■ Anticorps monoclonal (IgG4) entièrement humain anti-PD1².

MÉCANISME D'ACTION²

- PD1 « *Programmed Cell Death-1* » : protéine naturellement exprimée à la surface des lymphocytes T.
- La liaison du PD1 avec les ligands PD-L1 et PD-L2, qui peuvent être exprimés sur les cellules tumorales ou par d'autres cellules du microenvironnement tumoral, entraîne une inhibition de l'activité des lymphocytes T.
- Opdivo® potentialise les réponses anti-tumorales des lymphocytes T par un blocage de la liaison de PD1 aux ligands PD-L1 et PD-L2.

IgG4 : Immunoglobulines G4 ; **PD-L1** : *Programmed cell-death ligand-1* ;
PD-L2 : *Programmed cell-death ligand-2*.



2. QUELS RÉSULTATS POUR VOS PATIENTS UROTHÉLIAL INFILTRANT LE MUSCLE

ADULTES ATTEINTS D'UN CARCINOME EN SITUATION ADJUVANTE ?

ÉTUDE
CHECKMATE-274⁶

Méthodologie de l'étude CheckMate-274^{2,6}

Étude de phase III, randomisée, en double aveugle, multicentrique évaluant Opdivo® en monothérapie vs placebo dans le traitement adjuvant du carcinome urothélial infiltrant le muscle.

POPULATION

(n = 709 dont 282 avec une expression tumorale de PD-L1 ≥ 1%)*

Patients adultes ayant subi une exérèse complète d'un carcinome urothélial infiltrant le muscle à **haut risque de récurrence**.

Randomisation 1:1

Stratification selon :

- Statut anatomopathologique d'atteinte ganglionnaire (N+ vs N0/x avec < 10 ganglions retirés vs N0 avec ≥ 10 ganglions retirés)
- Expression de PD-L1 par les cellules tumorales (< 1% vs ≥ 1% ou indéterminée)*
- Utilisation d'une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine

Opdivo® 240 mg, IV

(n = 353 dont 140 avec une expression tumorale de PD-L1 ≥ 1%)*
toutes les 2 semaines

Placebo, IV

(n = 356 dont 142 avec une expression tumorale de PD-L1 ≥ 1%)*
toutes les 2 semaines

ÉVALUATION TUMORALE

Toutes les 12 semaines à partir de la date de la première dose jusqu'à la semaine 96, puis toutes les 16 semaines de la semaine 96 à la semaine 160, puis toutes les 24 semaines jusqu'à récurrence en dehors du tractus urothélial ou jusqu'à l'arrêt du traitement (selon l'occurrence la plus tardive) durant un maximum de 5 ans.

CRITÈRES PRINCIPAUX D'EFFICACITÉ

Survie sans maladie (SSM):**

- Chez l'ensemble des patients randomisés (critère non présenté dans le document car la population étudiée est plus large que l'indication retenue à l'AMM).
- Chez les patients randomisés avec une expression tumorale de PD-L1 ≥ 1%*.

CRITÈRES SECONDAIRES

Les critères secondaires d'efficacité incluaient la survie sans récurrence en dehors du tractus urothélial, la survie globale (SG) et la survie spécifique.

POURSUITE DU TRAITEMENT

jusqu'à récurrence ou toxicité inacceptable, pour une durée maximale de traitement de 1 an.

Seuls les résultats de la population conforme à l'indication sont présentés dans ce document.

Plan d'analyse statistique⁶

- Une taille d'échantillon de 709 patients a été déterminée à partir de la comparaison des critères d'évaluation principaux entre les 2 groupes (traités par placebo ou traités par Opdivo®) chez l'ensemble des patients randomisés et chez les patients avec une expression tumorale de PD-L1 ≥ 1%*.
- Une analyse intermédiaire était prévue au protocole après observation de 348 événements dans la population en intention de traiter et de 137 événements dans le groupe de patients avec une expression tumorale de PD-L1 ≥ 1%* (85 % d'événements de récurrence ou de décès).
- Le risque alpha global pour la survie sans maladie (SSM) lors de la première analyse intermédiaire planifiée était de 0,01784 pour la population en intention de traiter et de 0,01282 pour les patients présentant une expression tumorale de PD-L1 ≥ 1%*. Il a été ajusté selon la fonction de dépense du risque alpha de LanDeMets avec une frontière de type O'Brien-Fleming.
- La SSM a été comparée entre les 2 groupes à l'aide d'un test de log-rank stratifié bilatéral. Les HR et les intervalles de confiance correspondants pour la SSM ont été estimés à l'aide d'un modèle de Cox.

Evaluation de l'expression tumorale de PD-L1^{7,8}

Score CPS (Combined Positive Score)

Évalue l'expression de PD-L1 dans les cellules tumorales et les cellules immunitaires (lymphocytes et macrophages).

$$\text{CPS} = \frac{(\text{nombre de cellules exprimant PD-L1} \text{ [cellules tumorales ET cellules immunes]})}{(\text{nombre de cellules tumorales viables})} \times 100$$

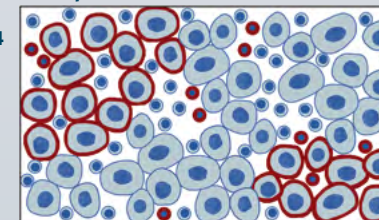
Score TPS (Tumor Proportion Score)

Évalue l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales.

$$\text{TPS \%} = \frac{(\text{nombre de cellules tumorales exprimant PD-L1})}{(\text{nombre de cellules tumorales viables})} \times 100$$

Exemple de calcul des scores TPS et CPS

$$\text{Score CPS} = \frac{30 \times 100}{88} = 34$$



$$\text{Score TPS} = \frac{20 \times 100}{88} = 22 \%$$

Le score TPS est celui qui a été utilisé dans l'étude CheckMate-274 pour le nivolumab en adjuvant^{2,6}.

- Cellule tumorale PD-L1 négative
- Cellule immunitaire PD-L1 négative
- Cellule tumorale PD-L1 positive
- Cellule immunitaire PD-L1 positive

HR : Hazard Ratio ; **IV** : Intraveineuse ; **PD-L1** : Programmed cell-death ligand-1 ; **SSM** : Survie sans maladie.

*L'expression tumorale de PD-L1 était déterminée en utilisant le test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

**La SSM était définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de première récurrence documentée évaluée par l'investigateur (locale au sein du tractus urothélial, locale en dehors du tractus urothélial ou distante) ou le décès (toutes causes), selon la première occurrence.

2. QUELS RÉSULTATS POUR VOS PATIENTS UROTHÉLIAL INFILTRANT LE MUSCLE

ADULTES ATTEINTS D'UN CARCINOME EN SITUATION ADJUVANTE ?

ÉTUDE
CHECKMATE-274⁶

Caractéristiques des patients à l'inclusion^{2,6}

CRITÈRES D'INCLUSION

- 18 ans minimum.
- Patients ayant subi une exérèse complète d'un carcinome urothélial infiltrant le muscle originaire de la vessie ou des voies excrétrices supérieures (bassinets ou uretère) et à haut risque de récurrence.
- Exérèse complète dans les 120 jours précédant la randomisation, avec ou sans chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine.
- Patients sans récurrence (constatée à l'examen clinique complet et à l'imagerie) au cours des 4 semaines précédant la randomisation.
- Statut de performance ECOG de 0 ou 1*.

Critères de stadification pathologique du carcinome urothélial infiltrant le muscle définissant un patient à haut risque de récurrence

ypT2-ypT4a ou ypN+ pour les patients adultes ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine.

pT3-pT4a ou pN+ pour les patients adultes n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine et inéligibles à, ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine.

CRITÈRES D'EXCLUSION

- Patients présentant une maladie auto-immune active, connue ou suspectée.
- Patients ayant reçu un traitement par chimiothérapie, par radiothérapie ou un traitement biologique contre le cancer, un traitement intravésical, ou un traitement expérimental dans les 28 jours précédant la 1^{ère} administration du traitement à l'étude.

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; **PD-L1** : Programmed cell-death ligand-1.

* Un ECOG de 2 était autorisé pour les patients inéligibles à une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine.

Caractéristiques cliniques et démographiques des patients à l'inclusion dans la population en ITT^{6*}

	Opdivo® (n = 353)	Placebo (n = 356)
Âge		
- Âge moyen, années (intervalles)	65,3 (30 ; 92)	65,9 (42 ; 88)
- < 65 ans, n (%)	155 (43,9)	136 (38,2)
- ≥ 65 ans, n (%)	198 (56,1)	220 (61,8)
Hommes, n (%)	265 (75,1)	275 (77,2)
Femmes, n (%)	88 (24,9)	81 (22,8)
Groupe ethnique, n (%)[†]		
- Caucasiens	264 (74,8)	272 (76,4)
- Asiatiques	80 (22,7)	75 (21,1)
- Noir	2 (0,6)	3 (0,8)
- Amérindien ou personne originaire d'Alaska	1 (0,3)	0
- Autres	6 (1,7)	5 (1,4)
- Non rapporté	0	1 (0,3)
Statut ECOG, n (%)[‡]		
- 0	224 (63,5)	221 (62,1)
- 1	122 (34,6)	125 (35,1)
- 2	7 (2,0)	9 (2,5)
- Non rapporté	0	1 (0,3)
Origine de la tumeur au diagnostic initial, n (%)		
- Vessie	279 (79,0)	281 (78,9)
- Bassinets	44 (12,5)	52 (14,6)
- Uretère	30 (8,5)	23 (6,5)
Temps entre le diagnostic initial et la randomisation dans l'étude, n (%)		
- < 1 an	325 (92,1)	324 (91,0)
- ≥ 1 an	28 (7,9)	32 (9,0)
Expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 % par SVI, n (%)	140 (39,7)	142 (39,9)

ITT : Intention de traiter ; **SVI** : Système de réponse vocale interactive.

* Les pourcentages ont été arrondis et peuvent ne pas totaliser 100.

[†] Le groupe ethnique était rapporté par le patient.

[‡] Les scores de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) vont de 0 à 5, les scores les plus élevés indiquant un handicap plus important.

2. QUELS RÉSULTATS POUR VOS PATIENTS UROTHÉLIAL INFILTRANT LE MUSCLE

ADULTES ATTEINTS D'UN CARCINOME EN SITUATION ADJUVANTE ?

ÉTUDE
CHECKMATE-274⁶

Caractéristiques cliniques et démographiques des patients à l'inclusion^{6*}

	Opdivo® (n = 353)	Placebo (n = 356)
Traitement antérieur par cisplatine en situation néoadjuvante, n (%)	153 (43,3)	155 (43,5)
Stade tumoral pathologique et statut ganglionnaire au moment de l'exérèse complète, n (%)[§]		
- pT2N-	25 (7,1)	29 (8,1)
- pT3,4N-	158 (44,8)	159 (44,7)
- pT0-4N1	71 (20,1)	72 (20,2)
- pT0-4N2,3	96 (27,2)	96 (27,0)
- pTisN-	1 (0,3)	0
- Non rapporté	2 (0,6)	0
Stade tumoral pathologique au moment de l'exérèse complète, n (%)[¶]		
- pTX	5 (1,4)	0
- pT0	5 (1,4)	7 (2,0)
- pTis	4 (1,1)	3 (0,8)
- pT1	13 (3,7)	14 (3,9)
- pT2	62 (17,6)	65 (18,3)
- pT3	206 (58,4)	204 (57,3)
- pT4a	57 (16,1)	62 (17,4)
- Non rapporté	1 (0,3)	1 (0,3)
Statut ganglionnaire au moment de l'exérèse complète, n (%)		
- N0 ou Nx avec < 10 ganglions retirés	94 (26,6)	99 (27,8)
- N0 avec ≥ 10 ganglions retirés	91 (25,8)	88 (24,7)
- N1	71 (20,1)	72 (20,2)
- N2	84 (23,8)	76 (21,3)
- N3	12 (3,4)	20 (5,6)
- non rapporté	1 (0,3)	1 (0,3)

*Dans la population en ITT.

[§] Il ne s'agissait pas d'un sous-groupe prédéfini. Les patients atteints d'une tumeur de grade pT2N- n'étaient éligibles que s'ils recevaient une chimiothérapie à base de cisplatine.
N- comprend N0 et NX, et T0 comprend pTX, pT0 et pTis.

[¶] La stadification tumorale pathologique incluait les patients quel que soit leur statut ganglionnaire.



■ Les caractéristiques à l'inclusion étaient généralement équilibrées entre les deux groupes, dans la population en intention de traiter et dans le groupe de patients avec une expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 %.

RÉSULTATS DE L'ÉTUDE
CHECKMATE-274

2. QUELS RÉSULTATS POUR VOS PATIENTS UROTHÉLIAL INFILTRANT LE MUSCLE

ADULTES ATTEINTS D'UN CARCINOME EN SITUATION ADJUVANTE ?

ÉTUDE
CHECKMATE-274⁶

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE³

Compte tenu du bénéfice démontré en survie sans maladie par rapport à la stratégie de prise en charge de référence (qui est la surveillance dans la population retenue pour le remboursement), Opdivo® (nivolumab) est un traitement adjuvant chez les patients atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récurrence après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$:

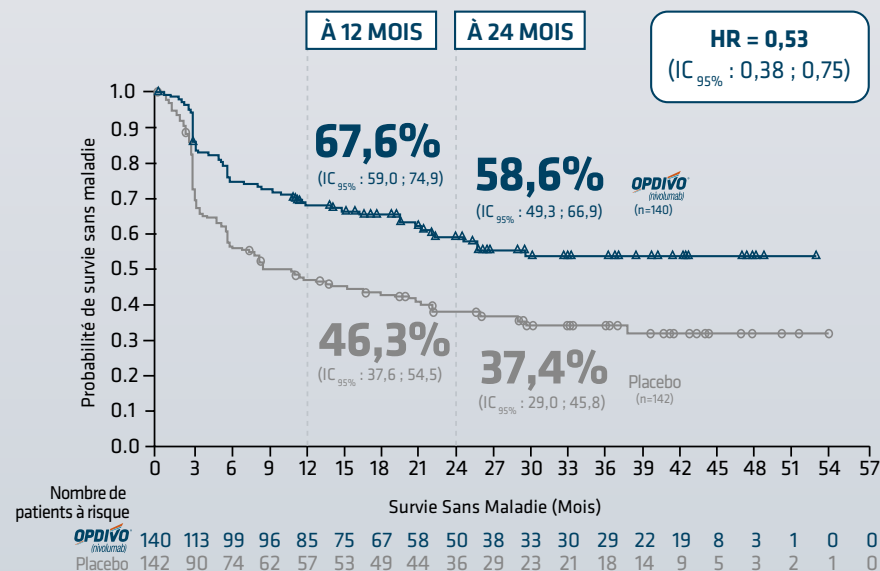
- ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ;
- ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine.

Une survie sans maladie prolongée^{2,6}

Survie sans maladie (SSM, courbes de Kaplan-Meier)

avec un suivi minimum de 11,4 mois - critère principal de l'étude

Patients randomisés avec une expression tumorale de PD-L1 $\geq 1\%$



Analyse principale : suivi minimum de 6,3 mois et suivi médian de 22,1 mois pour le bras nivolumab

Analyse descriptive actualisée : suivi minimum de 11,4 mois et suivi médian de 25,5 mois pour le bras nivolumab

Chez les patients avec une expression tumorale de PD-L1 $\geq 1\%$

Une médiane de survie sans maladie (SSM) non atteinte*

dans le bras Opdivo® (IC_{95%} : 22,1 mois ; NE) vs atteinte à 8,4 mois dans le bras placebo (IC_{95%} : 5,6 mois ; 20,0 mois).

Une diminution du risque de récurrence ou de décès de 47% dans le bras Opdivo® vs placebo.**

Suivi minimum de 11,4 mois et suivi médian de 25,5 mois pour le bras Opdivo®

HR : Hazard Ratio ; **IC :** Intervalle de confiance ; **ITT :** Intention to treat population ; **NE :** Non-estimable ; **PD-L1 :** Programmed cell-death ligand-1.

*Basé sur des estimations de Kaplan-Meier.

**Modèle de Cox à risque proportionnel stratifié.

2. QUELS RÉSULTATS POUR VOS PATIENTS UROTHÉLIAL INFILTRANT LE MUSCLE

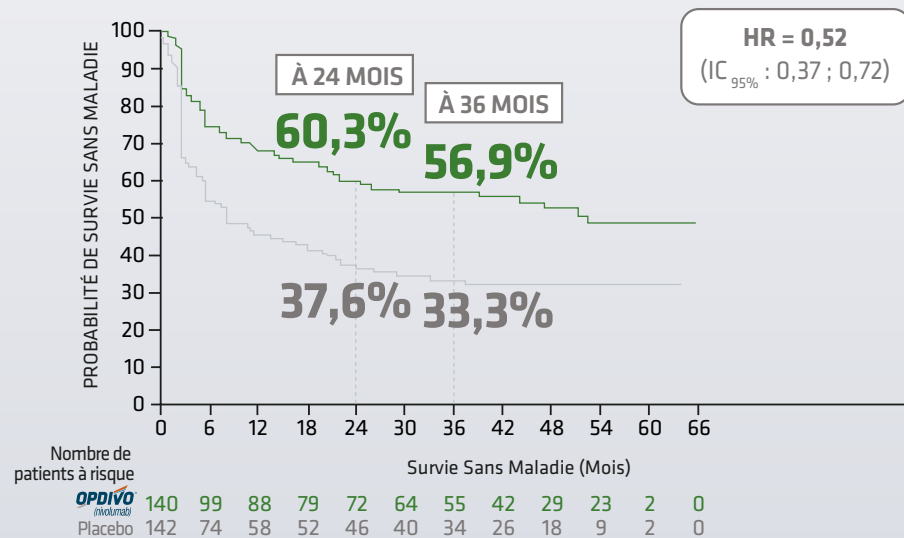
ADULTES ATTEINTS D'UN CARCINOME EN SITUATION ADJUVANTE ?

ÉTUDE
CHECKMATE-274⁹

Survie sans maladie (SSM, courbes de Kaplan-Meier) avec un suivi minimum de 32,1 mois⁹

Patients randomisés avec une expression tumorale de PD-L1 $\geq 1\%$.

Données complémentaires non évaluées et non validées par les autorités de santé à ce jour et présentées à titre descriptif.⁹



Une médiane de survie sans maladie (SSM)* atteinte à 52,6 mois dans le bras Opdivo® (IC_{95%} : 25,8 mois ; NE) vs atteinte à 8,4 mois dans le bras placebo (IC_{95%} : 5,6 mois ; 17,9 mois).

HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de confiance ; NE : Non-estimable ; PD-L1 : Programmed cell-death ligand-1.

*Basé sur des estimations de Kaplan-Meier.

RÉSULTATS DE L'ÉTUDE
CHECKMATE-274

2. QUELS RÉSULTATS POUR VOS PATIENTS UROTHÉLIAL INFILTRANT LE MUSCLE

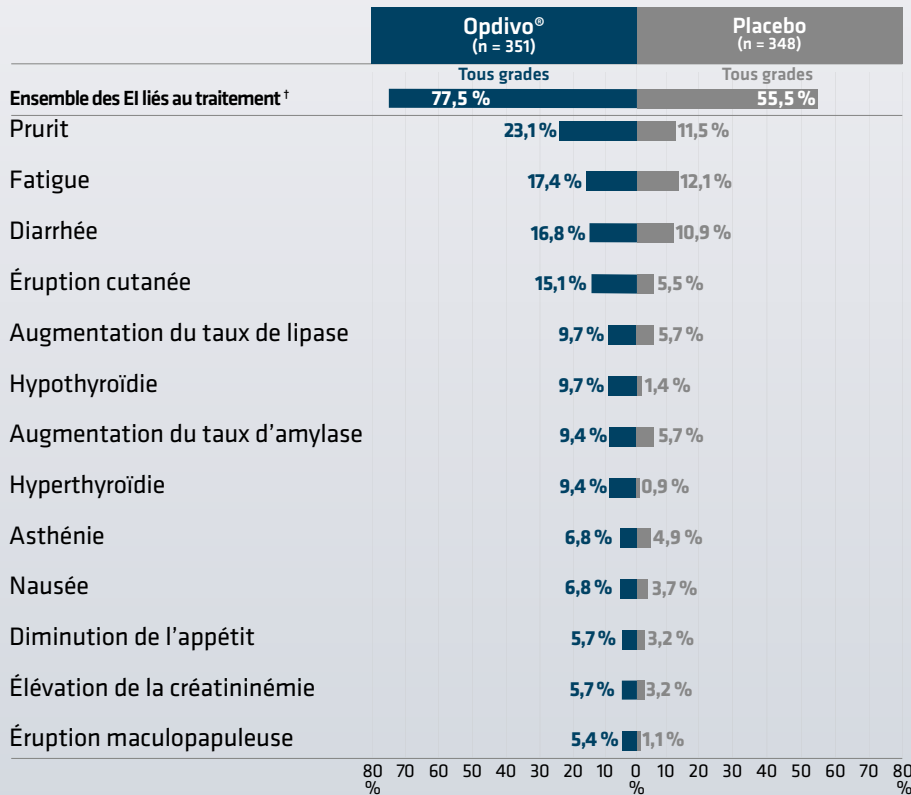
ADULTES ATTEINTS D'UN CARCINOME EN SITUATION ADJUVANTE ?

ÉTUDE CHECKMATE-274⁶

Opdivo® en monothérapie en situation adjuvante : tolérance de l'étude⁶

■ Effets indésirables (EI) liés au traitement* (population en intention de traiter) - Tous Grades

Données avec un suivi minimum de 11,4 mois⁶



Le profil de tolérance d'Opdivo® était similaire chez les patients avec une expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 %.

Le profil de sécurité d'Opdivo® en monothérapie est similaire à celui des essais précédents impliquant des patients atteints de carcinome urothélial métastatique ou d'autres cancers.

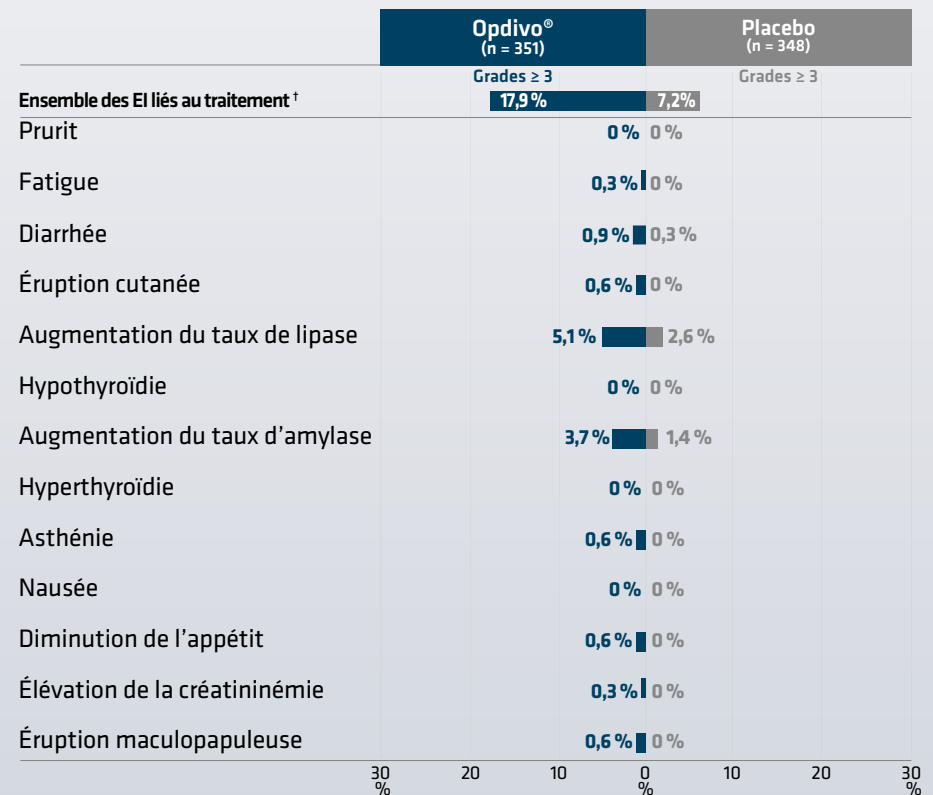
PD-L1 : Programmed cell-death ligand-1.

* Inclut les événements rapportés entre la 1^{ère} administration et 30 jours après la dernière administration du traitement à l'étude.

[†] Les événements présentés sont survenus chez au moins 5 % des patients dans l'un ou l'autre des groupes de l'étude. 3 décès liés au traitement ont été rapportés dans le groupe traité par Opdivo® (2 cas de pneumopathies et 1 cas de perforation intestinale).

■ Effets indésirables (EI) liés au traitement* (population en intention de traiter) - Grades ≥ 3

Données avec un suivi minimum de 11,4 mois⁶



Environ 1 patient sur 5 ayant reçu Opdivo® présente des EI liés au traitement de grade 3 ou plus.

Pour plus d'informations sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, veuillez consulter le RCP d'Opdivo®.

2. QUELS RÉSULTATS POUR VOS PATIENTS UROTHÉLIAL INFILTRANT LE MUSCLE

ADULTES ATTEINTS D'UN CARCINOME EN SITUATION ADJUVANTE ?

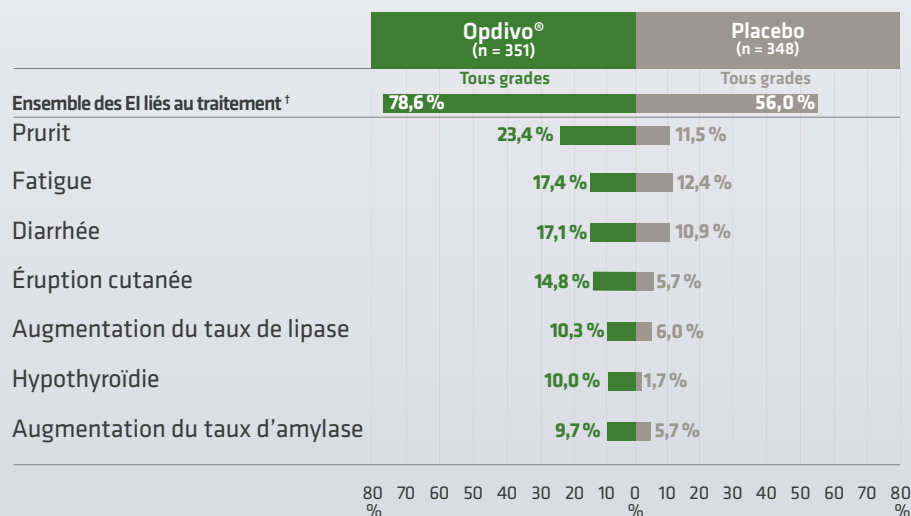
ÉTUDE
CHECKMATE-274⁹

Opdivo® en monothérapie en situation adjuvante : tolérance de l'étude⁹

■ Effets indésirables (EI) liés au traitement* survenus chez au moins 10 % des patients (population en intention de traiter) - **Tous Grades**

Données avec un suivi minimum de 31,6 mois⁹

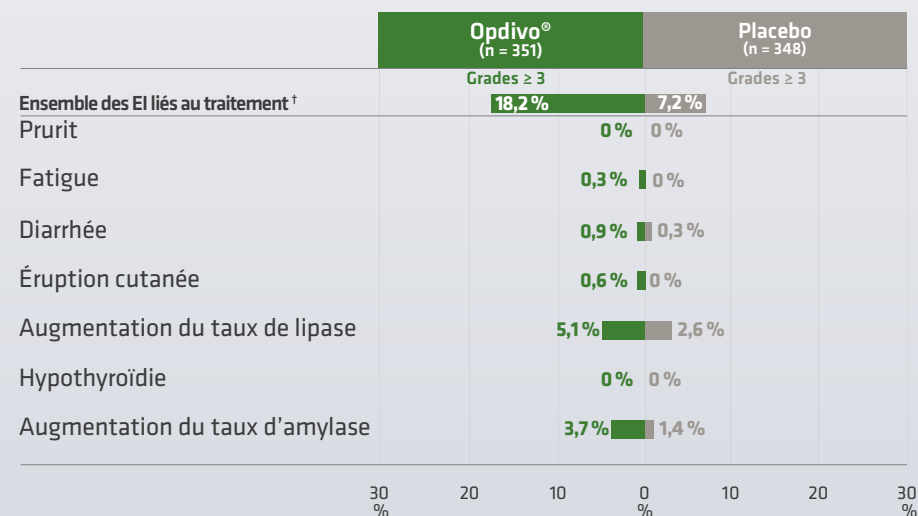
Données complémentaires non évaluées et non validées par les autorités de santé à ce jour et présentées à titre descriptif⁹



■ Effets indésirables (EI) liés au traitement* survenus chez au moins 10 % des patients (population en intention de traiter) - **Grades ≥ 3**

Données avec un suivi minimum de 31,6 mois⁹

Données complémentaires non évaluées et non validées par les autorités de santé à ce jour et présentées à titre descriptif⁹



* Inclut les événements rapportés entre la 1^{re} administration et 30 jours après la dernière administration du traitement à l'étude.

† Les événements présentés sont survenus chez au moins 10 % des patients dans l'un ou l'autre des groupes de l'étude. 3 décès liés au traitement ont été rapportés dans le groupe traité par Opdivo® (2 cas de pneumopathies et 1 cas de perforation intestinale).

Pour plus d'informations sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, veuillez consulter le RCP d'Opdivo®.

Opdivo® en monothérapie en situation adjuvante : tolérance de l'étude^{6,9}

■ Causes d'arrêt du traitement et décès liés au traitement*

Données avec un suivi minimum de 11,4 mois⁶

**Arrêts du traitement causés
par les effets indésirables liés au traitement,
tous grades confondus**

12,8 % des patients dans le bras Opdivo®

Effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt d'Opdivo® :

- Pneumopathie (1,7 %),
- Éruption cutanée (1,1 %),
- Colite (0,9 %),
- Augmentation du taux d'alanine aminotransférase (0,9 %).

2,0 % des patients dans le bras placebo

Décès liés au traitement

3 dans le bras Opdivo®

(2 cas de pneumopathies, 1 cas de perforation intestinale)

0 dans le bras placebo

Plus d'informations, veuillez consulter le RCP d'Opdivo®.

■ Causes d'arrêt du traitement et décès liés au traitement*

Données avec un suivi minimum de 31,6 mois^{6,9}

Données complémentaires non évaluées et non validées par les autorités
de santé à ce jour et présentées à titre descriptif

**Aucun nouveau signal de sécurité
n'a été détecté au cours du suivi.⁹**

Décès liés au traitement⁶

3 dans le bras Opdivo®

(2 cas de pneumopathies, 1 cas de perforation intestinale)

0 dans le bras placebo

*Ces chiffres incluent l'ensemble des patients traités.

Opdivo® 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 carte d'alerte destinée aux patients.

Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

■ Opdivo® en monothérapie : un profil de tolérance étudié chez 4646 patients

Effets indésirables dans l'ensemble des données de sécurité poolées d'Opdivo® en monothérapie dans différents types de tumeur (n = 4646) avec un suivi minimum de 2,3 à 28 mois. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 % des patients) ont été : fatigue (44%), douleur musculo-squelettique (28%), diarrhée (26%), éruption cutanée (24%), toux (22%), nausée (22%), prurit (19%), diminution de l'appétit (17%), arthralgie (17%), constipation (16%), dyspnée (16%), douleurs abdominales (15%), infection des voies aériennes supérieures (15%), fièvre (13%), céphalée (13%), anémie (13%) et vomissements (12%). La majorité des effets indésirables était d'intensité légère à modérée (Grade 1 ou 2). L'incidence des effets indésirables de grade 3 à 5 était de 44 %, dont 0,3 % de cas d'effets indésirables d'issue fatale attribués au traitement à l'étude.

Les fréquences des effets indésirables peuvent ne pas être attribuables en totalité à Opdivo® seul mais peuvent être en partie dues à la maladie sous jacente.

Opdivo® en monothérapie : effets indésirables très fréquents et fréquents

	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)
Infections et infestations	Infection des voies aériennes supérieures	Pneumonie ^a , bronchite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphopénie ^b , anémie ^{b,c} , leucopénie ^b , neutropénie ^{a,b} , thrombopénie ^b	

- 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 « Description des effets indésirables sélectionnés ; anomalies des valeurs biologiques » dans la rubrique Effets indésirables du RCP Opdivo®.
- c. 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.
- d. Éruption cutanée est un terme composite incluant éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée folliculaire, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée morbiliforme, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée pustuleuse, éruption cutanée vésiculaire, éruption cutanée exfoliative, dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite allergique, dermatite atopique, dermatite bulleuse, dermatite exfoliative, dermatite psoriasiforme, toxidermie et pemphigoïde.
- e. Douleur musculo-squelettique est un terme composite qui inclut douleur dorsale, douleur osseuse, douleur de type musculo-squelettique dans la poitrine, inconfort musculosquelettique, myalgie, myalgie intercostale, douleur du cou, douleur des extrémités et douleur spinale.

	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)
Affections du système immunitaire		Réaction liée à la perfusion (incluant syndrome de libération de cytokines), hypersensibilité (incluant réaction anaphylactique)
Affections endocriniennes		Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, thyroïdite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit, hyperglycémie ^b	Déshydratation, perte de poids, hypoglycémie ^b
Affections du système nerveux	Céphalée	Neuropathie périphérique, sensation vertigineuse
Affections oculaires		Vision trouble, sécheresse oculaire
Affections cardiaques		Tachycardie, fibrillation auriculaire
Affections vasculaires		Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée ^a , toux	Pneumopathie inflammatoire ^a , épanchement pleural
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, vomissements, nausée, douleurs abdominales, constipation	Colite ^a , stomatite, sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée ^d , prurit	Vitiligo, peau sèche, érythème, alopecie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur musculo-squelettique ^e , arthralgie	Arthrite
Affection du rein et des voies urinaires		Insuffisance rénale (incluant insuffisance rénale aiguë) ^a
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, fièvre	Douleur, douleur thoracique, œdème ^f
Investigations^b	Augmentation du taux d'ASAT, hyponatrémie, hypoalbuminémie, augmentation du taux des phosphatases alcalines, augmentation du taux de créatinine, augmentation du taux d'ALAT, augmentation de la lipase, hyperkaliémie, augmentation de l'amylase, hypocalcémie, hypomagnésémie, hypokaliémie, hypercalcémie	Augmentation du taux de bilirubine totale, hypernatrémie, hypermagnésémie

f. Œdème est un terme composite incluant œdème généralisé, œdème périphérique, gonflement périphérique et gonflement.

ASAT : Aspartate aminotransférase ; ALAT : Alanine aminotransférase.

Effets indésirables peu fréquents ou rares d'issue fatale* : encéphalite^a, myocardite, nécrolyse épidermique toxique^a, syndrome de Stevens-Johnson, myosite (notamment polymyosite), rhabdomyolyse^a.

Pour plus d'informations sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, veuillez consulter le RCP d'Opdivo®.

* Des cas d'issue fatale ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours.
^Δ Pour plus d'informations, se référer à la section « Nivolumab en monothérapie » dans la rubrique « Effets indésirables » du RCP d'Opdivo®.

Effets indésirables de Grade 3 à 5 – Données poolées²

Effets indésirables de grade 3 à 5 dans l'ensemble des données poolées d'Opdivo® en monothérapie.

Effets indésirables (EI)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Grade 5 (%)
Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique (incluant pneumopathie interstitielle diffuse et infiltration pulmonaire)	0,7	< 0,1	0,1
Colite d'origine immunologique	1,4	< 0,1	-
Hépatite d'origine immunologique	1,6	0,3	-
Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique	0,4	< 0,1	-
Endocrinopathies d'origine immunologique			
- Troubles thyroïdiens (incluant hypothyroïdie et hyperthyroïdie)	0,2	-	-
- Hypophysite	0,2	< 0,1	-
- Hypopituitarisme	< 0,1	-	-
- Insuffisances surrénaliennes (incluant une insuffisance corticosurrénalienne secondaire, une insuffisance corticosurrénalienne aiguë et une diminution de la corticotrophine sanguine)	0,2	-	-
- Diabète sucré (incluant diabète sucré de type 1 et acidocétose diabétique)	0,2	< 0,1	-
Effets indésirables cutanés d'origine immunologique	1,3	-	0
Réactions liées à la perfusion	0,2	< 0,1	-

- Des cas de pneumopathies inflammatoires ou interstitielles diffuses sévères, de myotoxicité (myosite, myocardite, et rhabdomyolyse), de *Graft Versus Host Disease* (GVHD) ainsi que de rares cas de nécrolyse épidermique toxique (NET), Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) dont certains d'issue fatale, ont été observés avec le traitement par Opdivo®.
- Des réactions sévères liées à la perfusion ont été rapportées dans les essais cliniques d'Opdivo® (voir rubrique « Effets indésirables » du RCP d'Opdivo®).
- En cas de réaction sévère liée à la perfusion ou pouvant menacer le pronostic vital, la perfusion d'Opdivo® doit être arrêtée et un traitement médical approprié doit être administré.
- Les patients présentant une réaction liée à la perfusion d'intensité légère à modérée peuvent recevoir Opdivo® 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.
- Chez les patients traités par Opdivo® en monothérapie, l'incidence des hypersensibilités/réactions liées à la perfusion était de 4,0% (188/4646), incluant 9 cas de Grade 3 et 3 cas de Grade 4.

Opdivo® 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 carte d'alerte destinée aux patients.

Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

Effets indésirables de Grades 3-4 – Données poolées²

Effets indésirables de grades 3-4 dans l'ensemble des données poolées d'Opdivo® en monothérapie.

Anomalies des valeurs biologiques	Grades 3-4 (%)
Anémies*	3,4 (toutes de grade 3)
Thrombopénies	0,7
Leucopénies	0,7
Lymphopénies	8,7
Neutropénies	0,9
Augmentations du taux de phosphatases alcalines	1,7
Augmentations du taux d'ASAT	2,6
Augmentations du taux d'ALAT	2,3
Augmentations du taux de bilirubine totale	0,8
Augmentations du taux de créatinine	0,7
Hyperglycémies	2,0
Hypoglycémies	0,7
Augmentations de l'amylase	3,8
Augmentations de la lipase	6,9
Hyponatrémies	4,7
Hyperkaliémies	1,6
Hypokaliémies	1,3
Hypercalcémies	1,1
Hypermagnésémies	0,6
Hypomagnésémies	0,4
Hypocalcémies	0,6
Hypoalbuminémies	0,6
Hypernatrémies	< 0,1

* 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.

ASAT : Aspartate aminotransférase ; ALAT : Alanine aminotransférase.



Opdivo® 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 carte d'alerte destinée aux patients.








Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

Pour plus d'informations sur les effets indésirables, consultez le RCP Opdivo®.

RECOMMANDATIONS DE MODIFICATION DU TRAITEMENT PAR OPDIVO® EN MONOTHÉRAPIE SELON LES EFFETS INDÉSIRABLES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE (EII)²

Opdivo® 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 carte d'alerte destinée aux patients.

Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

EII	SÉVÉRITÉ	MODIFICATION DE TRAITEMENT
Pneumopathie inflammatoire 	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	 Arrêter définitivement le traitement
Diarrhées ou colites 	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	 Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes
	Diarrhée ou colite de Grade 4	 Arrêter définitivement le 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)*¹⁰.

Opdivo® en monothérapie 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.

Des cas de pneumopathies inflammatoires ou interstitielles diffuses sévères, de myotoxicité (myosite, myocardite, et rhabdomyolyse), de *Graft Versus Host Disease* (GVHD), ainsi que de rares cas de nécrolyse épidermique toxique (NET), Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dont certains d'issue fatale ont été observés avec le traitement par Opdivo®.

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.

En cas d'apparition de signes ou symptômes de SSJ ou de NET, le traitement par Opdivo® doit être interrompu et le patient adressé à un service spécialisé pour évaluation et traitement.







Si le diagnostic de colite d'origine immunologique réfractaire aux corticoïdes est confirmé, l'ajout d'un agent immunosuppresseur alternatif au traitement par corticoïdes ou le remplacement du traitement par corticoïdes doivent être envisagés.

La prise en charge détaillée de chaque effet indésirable d'origine immunologique est décrite dans les mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP d'Opdivo®

RECOMMANDATIONS DE MODIFICATION DU TRAITEMENT PAR OPDIVO® EN MONOTHÉRAPIE SELON LES EFFETS INDÉSIRABLES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE (EII)²

Opdivo® 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 carte d'alerte destinée aux patients.

Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

EII	SÉVÉRITÉ	MODIFICATION DE TRAITEMENT
Hépatite sans CHC 	Élévation 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
	Élévation de Grade 3 ou 4 des ASAT, ALAT, ou de la bilirubine totale	 Arrêter définitivement le traitement
Hépatite avec CHC 	Si la valeur initiale des taux d'ASAT/ALAT se trouve 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	 Arrêter définitivement le 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)*¹⁰.

Opdivo® en monothérapie 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.

Des cas de pneumopathies inflammatoires ou interstitielles diffuses sévères, de myotoxicité (myosite, myocardite, et rhabdomyolyse), de *Graft Versus Host Disease* (GVHD), ainsi que de rares cas de nécrolyse épidermique toxique (NET), Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dont certains d'issue fatale ont été observés avec le traitement par Opdivo®.

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.

En cas d'apparition de signes ou symptômes de SSJ ou de NET, le traitement par Opdivo® doit être interrompu et le patient adressé à un service spécialisé pour évaluation et traitement.







Si le diagnostic de colite d'origine immunologique réfractaire aux corticoïdes est confirmé, l'ajout d'un agent immunosuppresseur alternatif au traitement par corticoïdes ou le remplacement du traitement par corticoïdes doivent être envisagés.

La prise en charge détaillée de chaque effet indésirable d'origine immunologique est décrite dans les mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP d'Opdivo®

RECOMMANDATIONS DE MODIFICATION DU TRAITEMENT PAR OPDIVO® EN MONOTHÉRAPIE SELON LES EFFETS INDÉSIRABLES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE (EII)²

Opdivo® 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 carte d'alerte destinée aux patients.

Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

EII	SÉVÉRITÉ	MODIFICATION DE TRAITEMENT
Néphrite et dysfonction rénale 	Élévation 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
	Élévation de la créatininémie de Grade 4	 Arrêter définitivement le traitement
Endocrinopathies 	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypophysite symptomatiques de Grade 2 ou 3 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* 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	 Arrêter définitivement le 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)*¹⁰.

* La recommandation pour l'utilisation d'un traitement substitutif hormonal est fournie en rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP.

Opdivo® en monothérapie 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.

Des cas de pneumopathies inflammatoires ou interstitielles diffuses sévères, de myotoxicité (myosite, myocardite, et rhabdomyolyse), de *Graft Versus Host Disease* (GVHD), ainsi que de rares cas de nécrolyse épidermique toxique (NET), Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dont certains d'issue fatale ont été observés avec le traitement par Opdivo®.

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.

En cas d'apparition de signes ou symptômes de SSJ ou de NET, le traitement par Opdivo® doit être interrompu et le patient adressé à un service spécialisé pour évaluation et traitement.










Si le diagnostic de colite d'origine immunologique réfractaire aux corticoïdes est confirmé, l'ajout d'un agent immunosuppresseur alternatif au traitement par corticoïdes ou le remplacement du traitement par corticoïdes doivent être envisagés.

La prise en charge détaillée de chaque effet indésirable d'origine immunologique est décrite dans les mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP d'Opdivo®

RECOMMANDATIONS DE MODIFICATION DU TRAITEMENT PAR OPDIVO® EN MONOTHÉRAPIE SELON LES EFFETS INDÉSIRABLES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE (EII)²

Opdivo® 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 carte d'alerte destinée aux patients.

Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

EII	SÉVÉRITÉ	MODIFICATION DE TRAITEMENT
Effets indésirables cutanés 	Éruption cutanée de Grade 3	 Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes
	Éruption cutanée de Grade 4	 Arrêter définitivement le traitement
	Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou nécrolyse épidermique toxique (NET)	 Arrêter définitivement le traitement (Voir rubrique " Mises en garde spéciales et précautions d'emploi " du RCP Opdivo®)
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 *
	Myocardite de Grade 3 ou 4	 Arrêter définitivement le traitement
Autres effets indésirables	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	 Arrêter définitivement le 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)*¹⁰.

* La tolérance de la reprise du traitement par Opdivo® chez les patients ayant présenté précédemment une myocardite d'origine immunologique, n'est pas encore connue.

Opdivo® en monothérapie 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.

Des cas de pneumopathies inflammatoires ou interstitielles diffuses sévères, de myotoxicité (myosite, myocardite, et rhabdomyolyse), de *Graft Versus Host Disease* (GVHD), ainsi que de rares cas de nécrolyse épidermique toxique (NET), Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dont certains d'issue fatale ont été observés avec le traitement par Opdivo®.

ALAT : Alanine aminotransférases ; **ASAT :** Aspartate aminotransférases ; **NET :** Nécrolyse épidermique toxique ; **RCP :** Résumé des Caractéristiques du Produit ; **SSJ :** Syndrome de Stevens-Johnson.

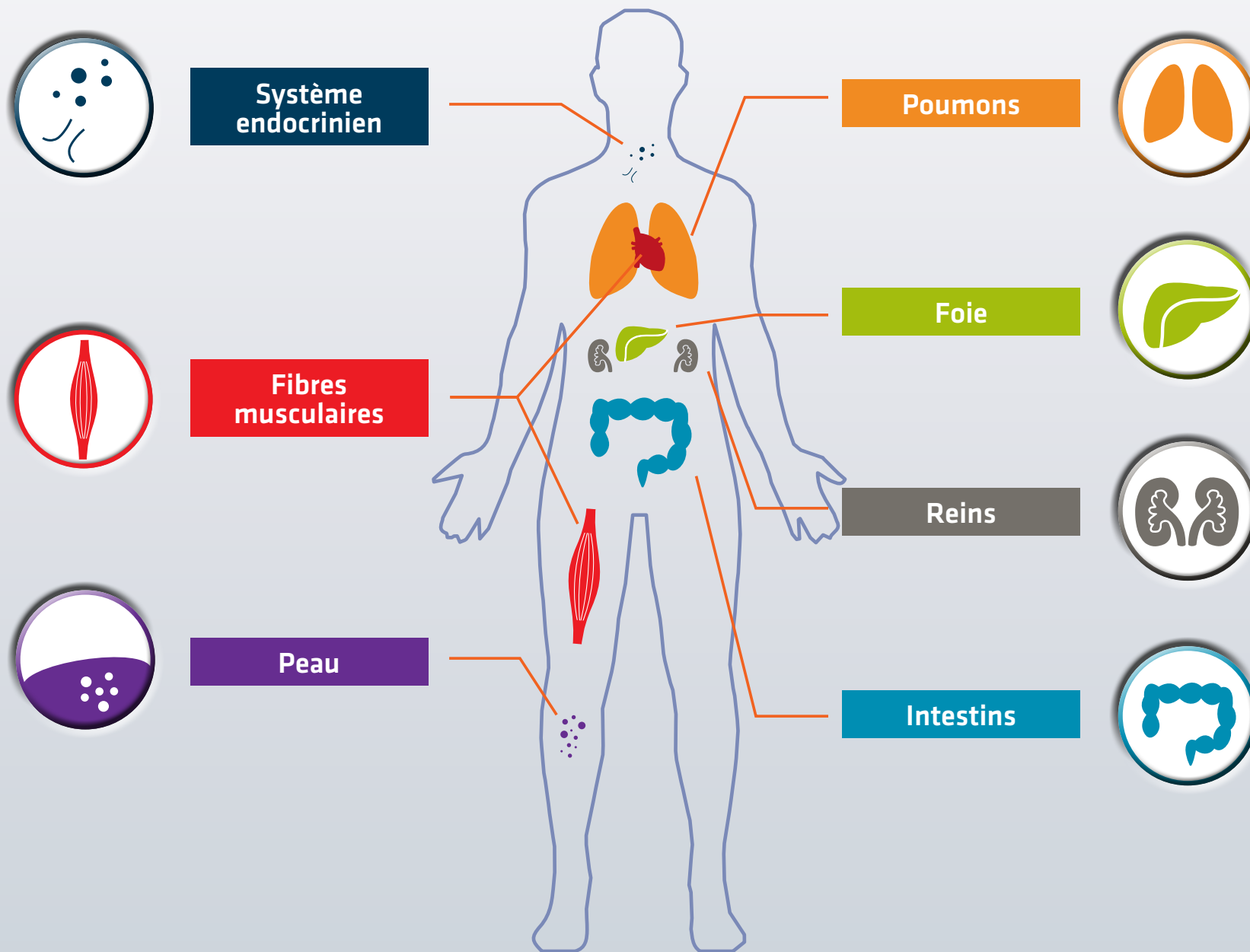
Si un patient développe des signes et symptômes de myotoxicité, une surveillance étroite doit être mise en place et le patient doit être adressé à un spécialiste pour évaluation et traitement sans délai.

En cas d'apparition de signes ou symptômes de SSJ ou de NET, le traitement par Opdivo® doit être interrompu et le patient adressé à un service spécialisé pour évaluation et traitement.

Si le diagnostic de colite d'origine immunologique réfractaire aux corticoïdes est confirmé, l'ajout d'un agent immunosuppresseur alternatif au traitement par corticoïdes ou le remplacement du traitement par corticoïdes doivent être envisagés.

La prise en charge détaillée de chaque effet indésirable d'origine immunologique est décrite dans les mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP d'Opdivo®

Pour plus d'informations, veuillez consulter le RCP d'Opdivo®.



Des effets indésirables d'origine immunologique sont survenus à des fréquences plus élevées lorsqu'Opdivo® était administré en association à Yervoy®, comparativement à Opdivo® en monothérapie.

Des effets indésirables d'origine immunologique affectant plus d'un système d'organes peuvent survenir simultanément.



Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique^{2,10,11}

Opdivo® 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 carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

Recommandations de prise en charge

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.

SIGNES ET SYMPTÔMES tels que modifications radiologiques (ex : opacités focales en verre dépoli, infiltrats localisés) ; dyspnée ; hypoxie, ou autres symptômes faisant suspecter un effet indésirable d'origine pneumologique.

Des pneumopathies inflammatoires ou interstitielles diffuses sévères, dont des cas d'issue fatale, ont été observées avec Opdivo® en monothérapie ou Opdivo® en association à Yervoy®.

GRADE 2

Suspendre Opdivo®
ou l'association Opdivo® + Yervoy®

Une **corticothérapie** à la dose de 1 mg/kg/j de méthylprednisolone ou équivalent doit être **débutée**.

GRADE 3 OU 4

Arrêter définitivement Opdivo®
ou l'association Opdivo® + Yervoy®

Une **corticothérapie** à la dose de 2 à 4 mg/kg/j de méthylprednisolone ou équivalent doit être **débutée**.

Amélioration

Après réduction progressive des corticoïdes sur une période d'au moins 1 mois

Possibilité de reprendre le traitement par Opdivo® ou l'association Opdivo® + Yervoy® sur la base de l'évaluation individuelle du patient.

Aggravation ou absence d'amélioration

Arrêter définitivement Opdivo® ou l'association Opdivo® + Yervoy®

Les doses de **corticoïdes** doivent être **augmentées** à la dose de 2 à 4 mg/kg/j de méthylprednisolone ou équivalent.



Colite et diarrhée d'origine immunologique^{2,10,11}

Opdivo® 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 carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

Recommandations de prise en charge

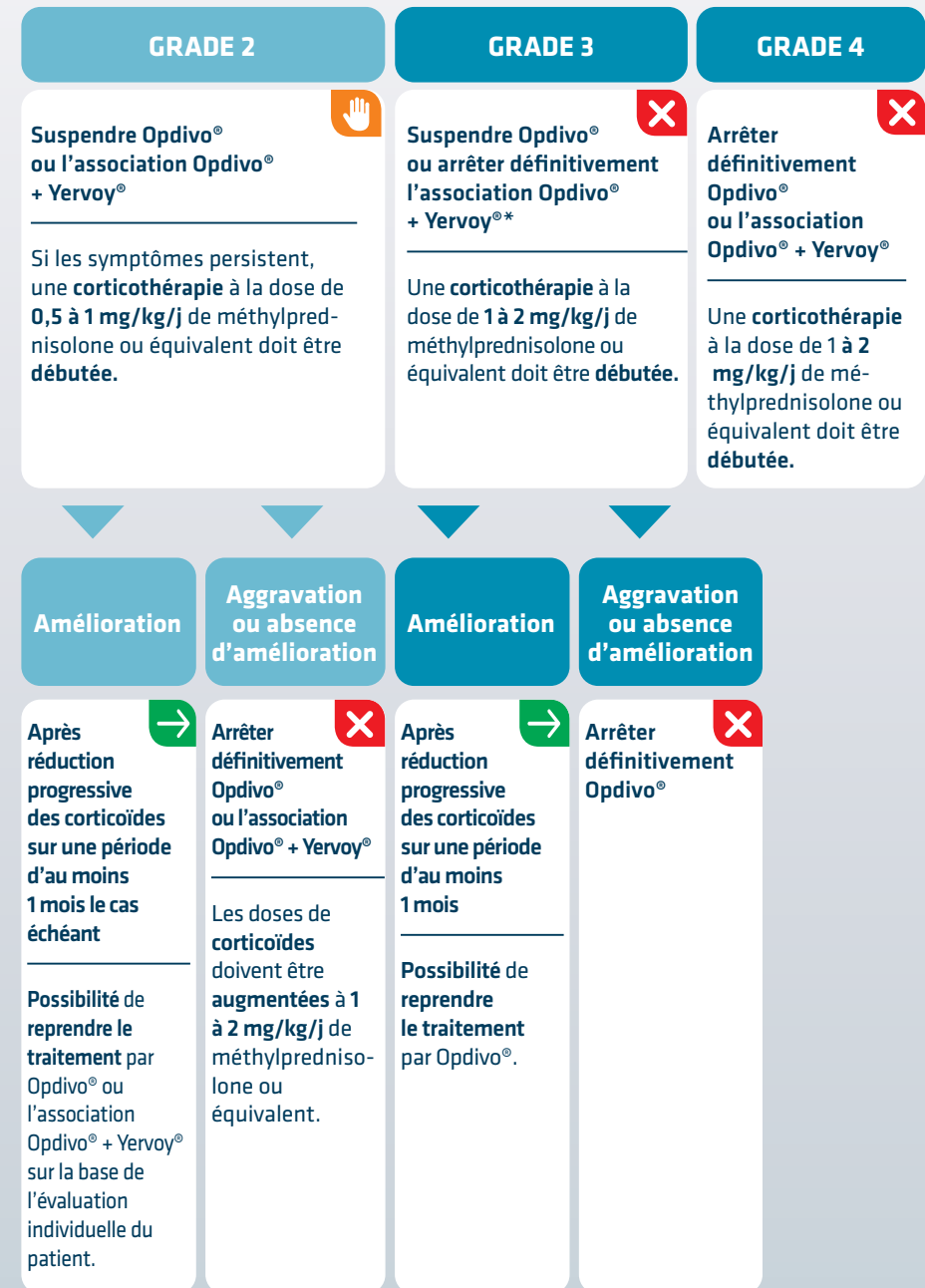
En cas de suspicion d'effets indésirables d'origine immunologique, une évaluation appropriée doit être effectuée afin de confirmer l'étiologie ou d'exclure d'autres causes.

SIGNES ET SYMPTÔMES tels que diarrhées ; douleurs abdominales ; présence de mucus ou de sang dans les selles ou autres symptômes faisant suspecter un effet indésirable d'origine gastro-intestinale.

- Une infection / réactivation du cytomégalovirus (CMV) a été rapportée chez des patients ayant des colites d'origine immunologique réfractaires aux corticoïdes.
 - Exclure les causes infectieuses et autres étiologies de la diarrhée, et donc effectuer les tests de laboratoire et des examens complémentaires appropriés.
- Si le diagnostic de colite d'origine immunologique réfractaire aux corticoïdes est confirmé, l'ajout d'un agent immunosuppresseur alternatif au traitement par corticoïdes ou le remplacement du traitement par corticoïdes doivent être envisagés.

Pour plus d'informations, veuillez consulter le RCP Opdivo® et le RCP de Yervoy®.

* Durant la seconde phase de traitement (Opdivo® en monothérapie) faisant suite au traitement en association, il est recommandé d'arrêter définitivement le traitement en cas de survenue d'une diarrhée ou d'une colite de Grade 3.





Hépatite d'origine immunologique^{2,10,11}

Opdivo® 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 carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

Recommandations de prise en charge

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.

SIGNES ET SYMPTÔMES tels que augmentation des transaminases ; augmentation de la bilirubine totale ou autres symptômes faisant suspecter un effet indésirable d'origine hépatique.

GRADE 2

Suspendre Opdivo®
ou l'association Opdivo® + Yervoy®



Des élévations persistantes de ces valeurs biologiques doivent être prises en charge par une **corticothérapie** à la dose de **0,5 à 1 mg/kg/j** de méthylprednisolone ou équivalent.

GRADE 3 OU 4

Arrêter définitivement Opdivo®
ou l'association Opdivo® + Yervoy®



Une **corticothérapie** à la dose de **1 à 2 mg/kg/j** de méthylprednisolone ou équivalent doit être **débutée**.

Amélioration

Après réduction progressive des corticoïdes sur une période d'au moins 1 mois le cas échéant



Possibilité de reprendre le traitement par Opdivo® ou l'association Opdivo® + Yervoy® sur la base de l'évaluation individuelle du patient.

Aggravation ou absence d'amélioration

Arrêter définitivement Opdivo®
ou l'association Opdivo® + Yervoy®



Les doses de corticoïdes doivent être **augmentées à 1 à 2 mg/kg/j** de méthylprednisolone ou équivalent.



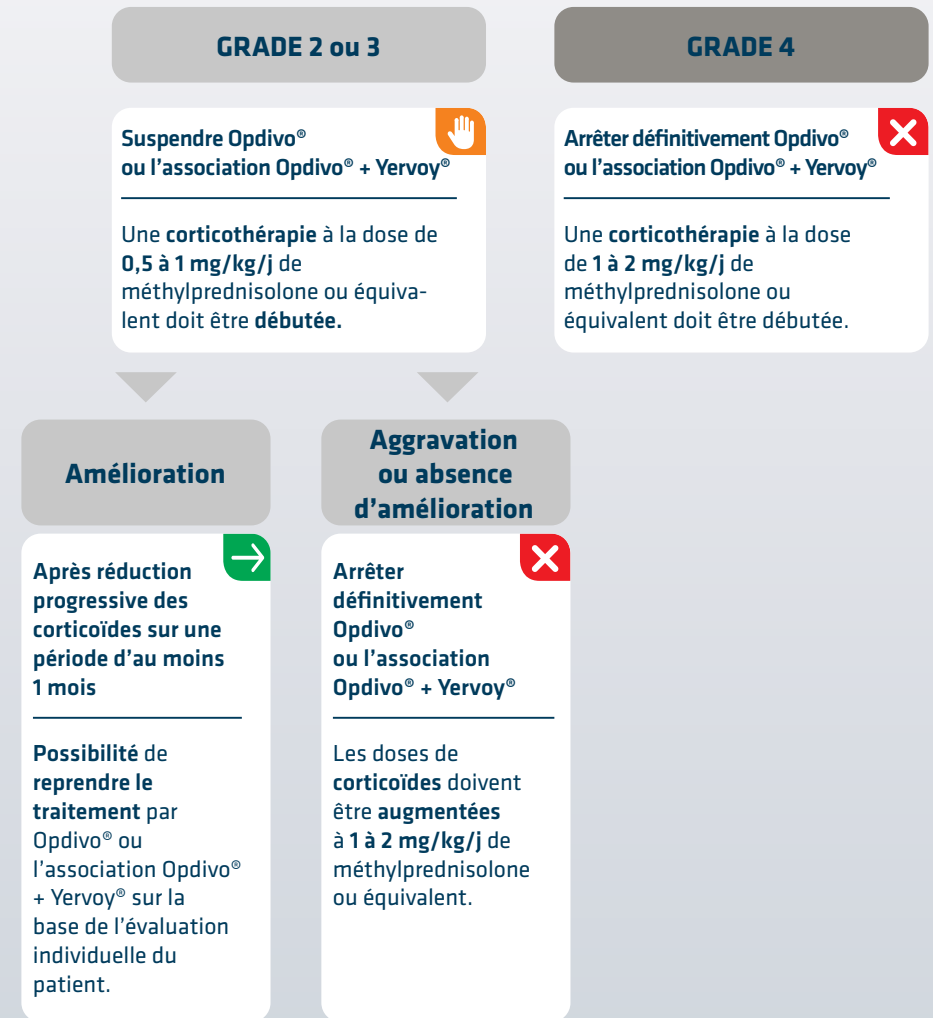
Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique^{2,10,11}

Opdivo® 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 carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

Recommandations de prise en charge

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.

SIGNES ET SYMPTÔMES tels que augmentation asymptomatique de la créatinine sérique ou autres symptômes faisant suspecter un effet indésirable d'origine rénale.





Endocrinopathies d'origine immunologique^{2,10,11}

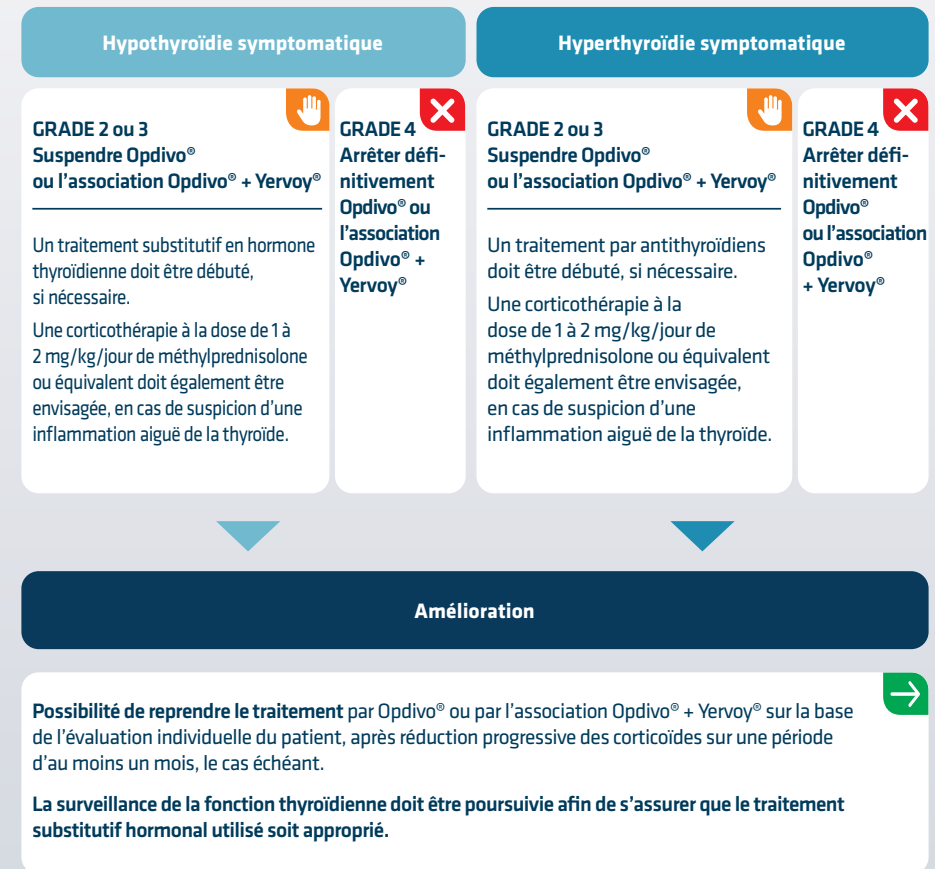
Opdivo® fait l'objet d'un plan de réduction des risques relatif aux réactions immunomédiées dans différentes classes d'organes, pouvant apparaître plusieurs mois après la fin du traitement ainsi qu'aux réactions au cours de la perfusion, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

Recommandations de prise en charge

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.

SIGNES ET SYMPTÔMES tels que 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 ressembler à d'autres causes telles que des métastases cérébrales ou une maladie sous-jacente.

À moins qu'une autre étiologie n'ait été identifiée, les signes et symptômes d'endocrinopathie doivent être considérés comme d'origine immunologique. 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).





Endocrinopathies d'origine immunologique ^{2,10,11} suite

Opdivo® 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 carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

Recommandations de prise en charge

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.

SIGNES ET SYMPTÔMES tels que 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 ressembler à d'autres causes telles que des métastases cérébrales ou une maladie sous-jacente.

À moins qu'une autre étiologie n'ait été identifiée, les signes et symptômes d'endocrinopathie doivent être considérés comme d'origine immunologique. 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).

Insuffisance surrénalienne symptomatique

GRADE 2 -
Suspendre Opdivo® ou l'association Opdivo® + Yervoy®

- Une corticothérapie physiologique substitutive doit être débutée, si nécessaire.
- La surveillance de la fonction surrénalienne et des taux d'hormone doit être poursuivie, afin de s'assurer que la corticothérapie substitutive utilisée soit appropriée.

GRADE 3 ou 4
Arrêter définitivement Opdivo® ou l'association Opdivo® + Yervoy®

Hypophysite symptomatique

GRADE 2 ou 3 -
Suspendre Opdivo® ou l'association Opdivo® + Yervoy®

- 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/j de méthylprednisolone ou équivalent doit également être envisagée.

GRADE 4
Arrêter définitivement Opdivo® ou l'association Opdivo® + Yervoy®

Diabète symptomatique

GRADE 3 -
Suspendre Opdivo® ou l'association Opdivo® + Yervoy®

- Un traitement substitutif par insuline doit être débuté, si nécessaire.
- La surveillance du taux de sucre sanguin doit être poursuivie afin de s'assurer que le traitement substitutif par insuline utilisé soit approprié.

GRADE 4
Arrêter définitivement Opdivo® ou l'association Opdivo® + Yervoy®

Amélioration

Possibilité de reprendre le traitement par Opdivo® ou l'association Opdivo® + Yervoy® sur la base de l'évaluation individuelle du patient, après réduction progressive des corticoïdes sur une période d'au moins un mois, le cas échéant.

La surveillance de la fonction pituitaire et des taux d'hormones doit être poursuivie afin de s'assurer que le traitement substitutif hormonal utilisé soit approprié.



Effets indésirables cutanés d'origine immunologique^{2,10,11}

Opdivo[®] 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 carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

Recommandations de prise en charge

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.

L'utilisation d'Opdivo[®] ou d'Opdivo[®] en association à Yervoy[®] 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.

De rares cas de Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de Nécrolyse épidermique toxique (NET), dont certains d'issue fatale, ont été observés.

GRADE 3

Suspendre Opdivo[®] ou l'association Opdivo[®] + Yervoy[®]



En cas d'éruption sévère, une **corticothérapie** à la dose de **1 à 2 mg/kg/j** de méthylprednisolone ou équivalent doit être **débutée**.

GRADE 4

Arrêter définitivement Opdivo[®] ou l'association Opdivo[®] + Yervoy[®]



En cas d'éruption sévère, une **corticothérapie** à la dose de **1 à 2 mg/kg/j** de prednisone ou équivalent doit être **débutée**.

Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) Nécrolyse épidermique toxique (NET)

Suspendre Opdivo[®] ou l'association Opdivo[®] + Yervoy[®] en cas d'apparition de signes ou symptômes de SSJ ou de NET et adresser le patient à un service spécialisé



Arrêter définitivement Opdivo[®] ou l'association Opdivo[®] + Yervoy[®] en cas de SSJ ou de NET*



* Voir rubrique «Posologie et mode d'administration» du RCP Opdivo[®] et du RCP Yervoy[®].

Pour plus d'informations, veuillez consulter le RCP Opdivo[®] et le RCP de Yervoy[®].



Myotoxicités d'origine immunologique^{2,10,11}

Opdivo[®] 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 carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

Recommandations de prise en charge

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.

- Des cas de myotoxicités (myosite, myocardite et rhabdomyolyse), dont certains d'issue fatale, ont été rapportés avec Opdivo[®] ou Opdivo[®] en association à Yervoy[®].
- 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.

Myosite

Myocardite

Rhabdomyolyse

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, Opdivo[®] ou l'association Opdivo[®] + Yervoy[®] doit être suspendu ou arrêté et un traitement approprié instauré*.

Myocardite

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 la consultation immédiate en cardiologie avec un bilan diagnostic, selon les directives cliniques actuelles, doivent être initiées.

GRADE 2



Suspendre Opdivo[®] ou l'association Opdivo[®] + Yervoy[®] jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes^a

GRADE 3



Arrêter définitivement Opdivo[®] ou l'association Opdivo[®] + Yervoy[®]

GRADE 4



Arrêter définitivement Opdivo[®] ou l'association Opdivo[®] + Yervoy[®]

* Voir rubrique «Posologie et mode d'administration» du RCP Opdivo[®] et du RCP Yervoy[®].

^a La tolérance de la reprise du traitement par Opdivo[®] ou par Yervoy[®] en association à Opdivo[®], chez les patients ayant présenté précédemment une myocardite d'origine immunologique n'est pas connue.

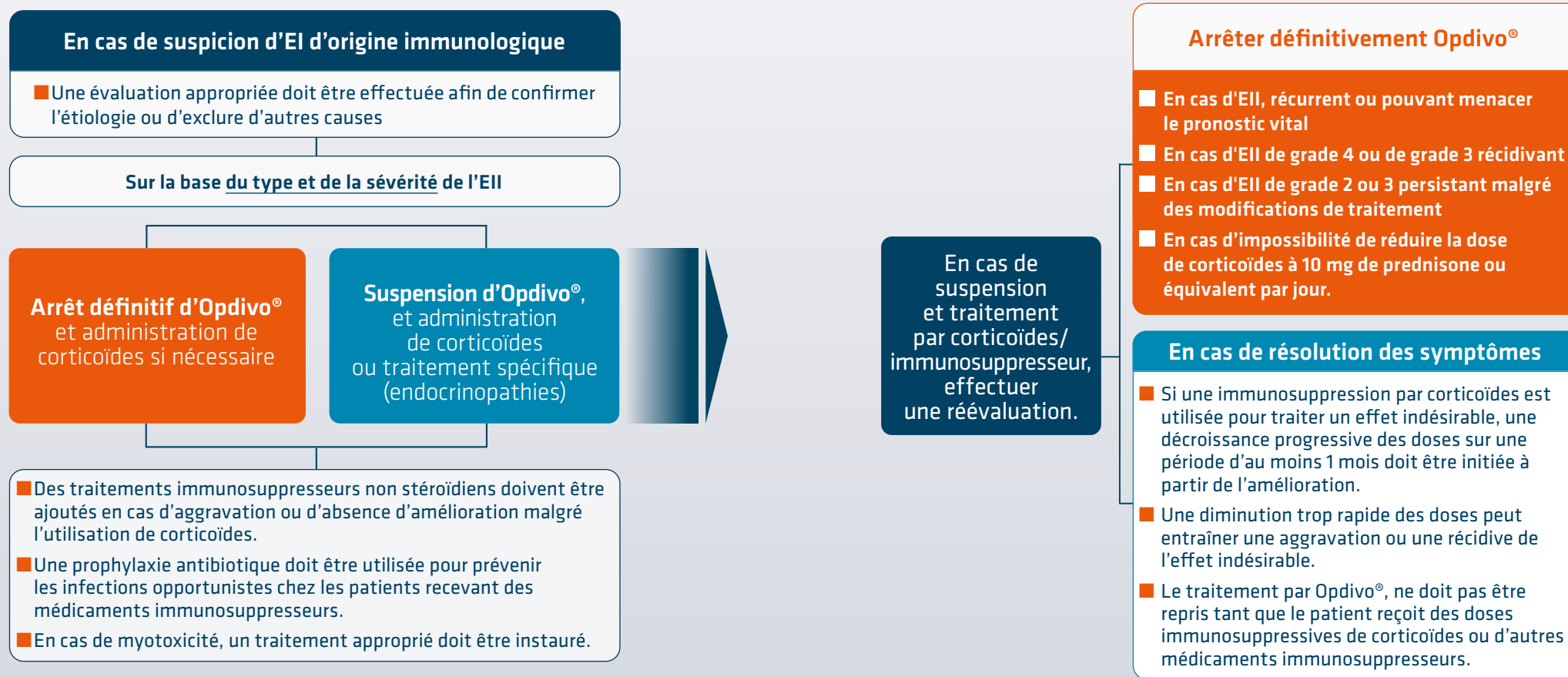
Pour plus d'informations, veuillez consulter le RCP Opdivo[®] et le RCP de Yervoy[®].

Opdivo® 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 carte d'alerte destinée aux patients.

Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

MISES EN GARDE SPÉCIALES²




- Opdivo® est associé à des effets indésirables d'origine immunologiques (EII).
- La plupart des effets indésirables d'origine immunologique se sont améliorés ou résolus avec une prise en charge appropriée, incluant l'initiation de corticoïdes et des modifications de traitement (incluant la suspension ou l'arrêt du traitement).
- Des effets indésirables d'origine immunologique affectant plus d'un système d'organe peuvent survenir simultanément.
- Chez les patients atteints d'une maladie auto-immune (MAI) préexistante, les données issues d'études observationnelles suggèrent un risque accru d'effets indésirables immuno-médiés après un traitement par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire par rapport aux patients ne présentant pas de MAI préexistante. De plus, des poussées de la MAI sous-jacente étaient fréquentes, mais la majorité étaient d'intensité légère et gérables.
- Les patients doivent être continuellement surveillés (au moins jusqu'à 5 mois après la dernière perfusion), un effet indésirable avec Opdivo® en monothérapie pouvant survenir à tout moment pendant ou après l'arrêt du traitement.
- L'utilisation d'Opdivo® 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.
- Si une lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) est observée et confirmée, l'administration d'Opdivo® en monothérapie doit être interrompue et un traitement contre la LHH doit être instauré.
- Si l'administration est reprise après un temps différé, le traitement par Opdivo® en monothérapie peut être repris sur la base de l'évaluation individuelle du patient.

MISES EN GARDE SPÉCIALES²

Opdivo® 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 carte d'alerte destinée aux patients.

Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

Populations particulières²

	Population pédiatrique	La sécurité et l'efficacité d'Opdivo® 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 de sécurité à long terme ne sont pas disponibles pour l'utilisation du nivolumab chez les adolescents âgés de 12 ans et plus.
	Patients âgés	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans).
	Insuffisance rénale	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale légère ou modérée : aucune adaptation posologique n'est nécessaire. • Insuffisance rénale sévère : données trop limitées à ce jour.
	Insuffisance hépatique	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance hépatique légère (bilirubine totale $1,0$ à $1,5 \times$ la LSN ou ASAT $>$ la LSN) ou modérée (bilirubine totale $>$ $1,5$ à $3 \times$ la LSN, quel que soit le taux des ASAT) : aucune adaptation posologique n'est nécessaire. • Insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale $>$ $3 \times$ la LSN, quel que soit le taux des ASAT) : Opdivo® doit être administré avec précaution.
	Femme enceinte, allaitante ou susceptible de procréer	<ul style="list-style-type: none"> • Grossesse L'utilisation d'Opdivo® n'est pas recommandée chez la femme enceinte ou en âge de procréer n'utilisant pas de méthode efficace de contraception, à moins que le bénéfice clinique attendu dépasse le risque potentiel. Une méthode efficace de contraception doit être utilisée pendant toute la durée du traitement et poursuivie pendant 5 mois après la dernière perfusion de Opdivo®. • Allaitement Ne pas utiliser pendant l'allaitement.
	Fertilité	L'effet d'Opdivo® sur la fertilité masculine et féminine n'est pas connu.
	Aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	Opdivo® peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La prudence est donc requise lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.
	Patients bénéficiaires d'une greffe d'organe solide	Prendre en compte les bénéfices du traitement par Opdivo® par rapport au risque potentiel de rejet d'organe.
	Patients ayant reçu une GCSH allogénique	Prendre en compte les bénéfices du traitement par Opdivo® par rapport au risque potentiel de réaction aiguë du greffon contre l'hôte (GVHD : <i>Graft Versus Host Disease</i>) chez les patients.

ASAT : Aspartate aminotransférases ; **LSN** : Limite Supérieure de la Normale ;
GCSH : Greffe de cellules souches hématopoïétiques ; **RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit.



Contre-indication

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.



Excipient à effet notable

- Chaque mL de solution à diluer contient 0,1 mmol (ou 2,5 mg) de sodium.
- À prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé contrôlé.



Interactions médicamenteuses

- L'inhibition ou l'induction des enzymes du cytochrome P450 (CYP) ou d'autres enzymes métabolisant les médicaments, lors de la co-administration de médicaments ne devraient pas entraîner de modification des paramètres pharmacocinétiques d'Opdivo®.



Immunosuppression systémique

- L'utilisation au préalable de corticoïdes systémiques et d'autres immunosuppresseurs doit être évitée avant de commencer Opdivo®.
- Les corticoïdes systémiques et autres agents immunosuppresseurs peuvent être utilisés après l'initiation d'Opdivo® pour traiter les effets indésirables d'origine immunologique.
- Les résultats préliminaires montrent qu'une immunosuppression systémique après le début du traitement par Opdivo® ne semble pas empêcher la réponse à Opdivo®.

Se référer à la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP d'Opdivo® ».

Pour plus d'informations, veuillez consulter le RCP d'Opdivo®.



Surdosage

- Aucun cas de surdosage n'a été rapporté dans les essais cliniques. 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 immédiatement.



Incompatibilités

- En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Opdivo® ne doit pas être perfusé de manière concomitante avec d'autres médicaments, dans la même ligne de perfusion.



Réactions liées à la perfusion

- Des réactions sévères liées à la perfusion ont été rapportées dans les essais cliniques d'Opdivo® (voir rubrique « Effets indésirables » du RCP).
- En cas de réaction sévère liée à la perfusion ou pouvant menacer le pronostic vital, la perfusion d'Opdivo® en monothérapie, doit être arrêtée et un traitement médical approprié doit être administré.
- Les patients présentant une réaction liée à la perfusion d'intensité légère à modérée peuvent recevoir Opdivo® en monothérapie 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.

Opdivo® 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 carte d'alerte destinée aux patients.

Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

Précautions spécifiques à la maladie²

Les patients présentant :

- Un score de performance initial ≥ 2 (excepté les patients avec un score de performance initial de 2 n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine et considérés comme inéligibles à une chimiothérapie adjuvante de cisplatine),
- Une preuve de la maladie après chirurgie,
- Une maladie auto-immune active connue ou suspectée,
- Patients ayant reçu un traitement par chimiothérapie, par radiothérapie ou un traitement biologique contre le cancer, un traitement intravésical, ou un traitement expérimental dans les 28 jours précédant la première administration du traitement à l'étude,

ont été exclus de l'essai clinique évaluant le traitement adjuvant du carcinome urothélial (voir rubriques « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » et « Propriétés pharmacodynamiques » du RCP).

En l'absence de données, Opdivo® doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel au cas par cas.

Se référer à la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP d'Opdivo® ».

PLAN DE GESTION DES RISQUES²

Opdivo® 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 carte d'alerte destinée aux patients.

Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

Nous vous incitons à remettre à vos patients traités par Opdivo® en monothérapie la carte d'alerte patient qui leur est destinée. Cette Mesure Additionnelle de Réduction du Risque (MARR) est également consultable sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/nivolumab>

Vos patients doivent être informés sur les risques d'utilisation liés au traitement. Nous vous recommandons de leur conseiller de conserver avec eux la carte d'alerte, de la montrer à leurs proches et à tout professionnel de santé impliqué dans leur traitement.



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



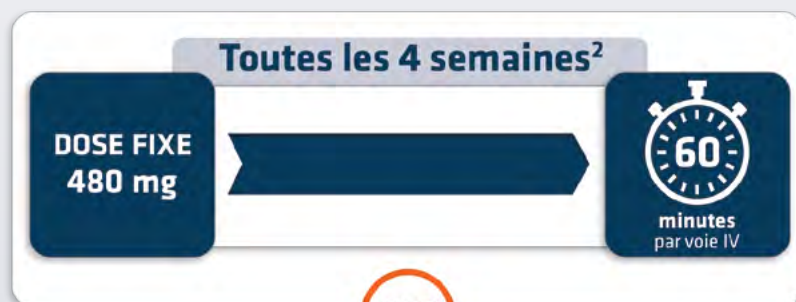
Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

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

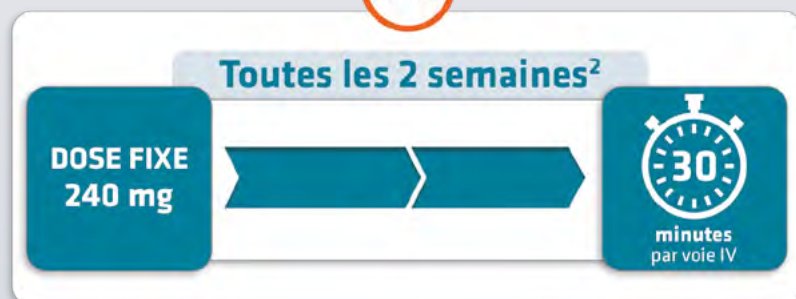
Information Médicale Bristol Myers Squibb
Disponible 24h/24 et 7J/7
 Tél. : 01 58 83 84 96
 Fax : 01 58 83 66 98
infomed@bms.com

POSOLOGIE OPDIVO®²

OPDIVO®
(nivolumab)



OU



Opdivo® vous donne la flexibilité d'une administration toutes les 2 ou 4 semaines

- CONTINUER l'administration d'Opdivo® tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement.
- Pour le traitement en situation adjuvante, la durée maximale du traitement avec Opdivo® est de **12 mois**

- 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 par Opdivo® 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.
- Le traitement par Opdivo® doit être instauré et surveillé par un **médecin expérimenté** dans le traitement du cancer.
- Opdivo® ne doit pas être administré en intraveineux direct ni en bolus IV.
- S'il est nécessaire de passer du schéma posologique :
 - de **240 mg Q2S à 480 mg Q4S** : la 1^{ère} dose à 480 mg doit être administrée deux semaines après la dernière dose à 240 mg.
 - de **480 mg Q4S à 240 mg Q2S** : la 1^{ère} dose à 240 mg doit être administrée quatre semaines après la dernière dose à 480 mg.



Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et la tolérabilité au traitement.



Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées.

5. COMMENT PRÉPARER OPDIVO® EN ADJUVANT DU CARCINOME

MONOTHÉRAPIE DANS LE TRAITEMENT UROTHÉLIAL INFILTRANT LE MUSCLE ?

OPDIVO®
(nivolumab)

OPDIVO®
(nivolumab)

OPDIVO® 10 MG/ML SOLUTION À DILUER POUR PERFUSSION²



Photos non contractuelles





4 présentations disponibles pour Opdivo® :

Présentation	240 mg	120 mg	100 mg	40 mg
Volume de solution stérile	24 mL	12 mL	10 mL	4 mL
Concentration de la solution	10 mg/mL			






PRÉCAUTIONS DE CONSERVATION²

Pour les présentations 40 mg, 100 mg, 120 mg et 240 mg.

Quand le flacon n'est pas ouvert

DURÉE	TEMPÉRATURE	AUTRES CONDITIONS
 3 ans Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'emballage	 Réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)  Ne pas congeler	 A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière Le flacon non ouvert peut être conservé à température ambiante contrôlée jusqu'à 25°C et à la lumière ambiante jusqu'à 48 heures

Quand le flacon est ouvert

PRÉPARATION DE LA PERFUSSION	STABILITÉ CHIMIQUE ET PHYSIQUE EN COURS D'UTILISATION	
	Conservation entre 2°C et 8°C à l'abri de la lumière 	Conservation à température ambiante (≤ 25°C) et à la lumière 
Non diluée	 30 jours	24 heures (sur un total de 30 jours de conservation)
Diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%)	 30 jours	24 heures (sur un total de 30 jours de conservation)
Diluée dans une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5%)	 7 jours	8 heures (sur un total de 7 jours de conservation)

D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion préparée, doit être utilisée immédiatement, indépendamment du diluant. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation après dilution et jusqu'à l'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 7 jours entre 2°C et 8°C ou 8 heures (sur un total de 7 jours de conservation) à température ambiante (≤ 25°C). Une manipulation aseptique doit être assurée durant la préparation de la perfusion.



ÉTAPE DE PRÉPARATION DE LA SOLUTION POUR PERFUSSION D'OPDIVO® EN CONDITION ASEPTIQUE²



1- Contrôler la solution

- Inspecter la solution à diluer d'Opdivo® pour mettre en évidence la présence de particules étrangères ou d'une coloration anormale.
- Ne pas secouer le flacon.
- La solution d'Opdivo® est un liquide clair à opalescent, incolore à jaune pâle, pouvant contenir quelques particules.



2- Calcul du volume de perfusion pour Opdivo®

La dose prescrite au patient d'Opdivo® est de 240 mg ou 480 mg indépendamment du poids du patient.

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Dose totale à administrer (mg)}}{10}$$

(concentration de la solution en mg/mL)



3- Préparation de la perfusion

- Prélever le volume nécessaire de solution pour perfusion d'Opdivo® en utilisant une seringue stérile de volume approprié.

Sans dilution

- Transférer la solution dans une bouteille en verre stérile et évacuée, ou dans un récipient pour perfusion (PVC ou polyoléfine).

OU

Avec dilution

- Diluer la solution d'Opdivo® à l'aide de l'une des solutions suivantes :



La solution à diluer peut être directement transvasée dans une poche pré-remplie contenant le volume approprié de solution injectable de NaCl (0,9%) ou de glucose (5%).



- La concentration finale de la perfusion doit être comprise entre 1 et 10 mg/mL.
- Le volume total de la perfusion ne doit pas excéder 160 mL.
- Pour les patients pesant moins de 40 kg, le volume total de la perfusion ne doit pas excéder 4 mL/kg de poids du patient.

- Mélanger doucement la perfusion par rotation manuelle.
- Ne pas conserver toute fraction inutilisée de la solution d'Opdivo® pour perfusion en vue d'une réutilisation.
- Éliminer tout médicament non utilisé ou déchet conformément à la réglementation en vigueur.

Utiliser :

- Un set de perfusion,
- Un filtre en ligne stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores : de 0,2 à 1,2 µm),
- Une seringue.

La perfusion d'Opdivo® est compatible avec :

- Les poches en polyoléfine et en PVC,
- Les flacons en verre,
- Les sets de perfusion en PVC,
- Les filtres en ligne avec membranes en polyéthersulfone et tailles de pores de 0,2 à 1,2 µm.



Opdivo® est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle à haut risque de récurrence après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques » du RCP)^{1,2*}.

Place dans la stratégie thérapeutique³

Compte tenu du bénéfice démontré en survie sans maladie par rapport à la stratégie de prise en charge de référence (qui est la surveillance dans la population retenue pour le remboursement), Opdivo® (nivolumab) est un traitement adjuvant chez les patients atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récurrence après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$:

- ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ;
- ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine.

Opdivo® 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 carte d'alerte destinée aux patients.

Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

OPDIVO®, UN ALLIÉ DE LA CHIRURGIE POUR RÉDUIRE LE RISQUE DE RÉCIDIVE

Efficacité prouvée^{2,6}

Survie sans maladie (SSM) avec un suivi minimum de 11,4 mois

**SSM non atteinte
dans le bras Opdivo®
(IC_{95%} : 22,1 mois ; NE)**
vs atteinte à 8,4 mois
dans le bras placebo
(IC_{95%} : 5,6 mois ; 20,0 mois)

**Diminution du risque
de récurrence ou
de décès de 47 %
dans le bras Opdivo®**
(HR : 0,53 ; IC_{95%} : 0,38 ; 0,75)

Tolérance⁶

**Environ 1 patient sur 5
ayant reçu Opdivo®
présente des EI liés au
traitement de grade 3 ou plus**
17,9 % dans le bras Opdivo®
vs 7,2 dans le bras placebo

Flexibilité d'administration²



**Dose fixe toutes les
2 semaines ou 4 semaines**
La durée maximale de traitement est de 1 an.

*Opdivo® a obtenu une AMM européenne dans le traitement adjuvant du carcinome urothélial infiltrant le muscle le 01/04/2022¹.

BIBLIOGRAPHIE

1. Décision de la Commission européenne du 1^{er} avril 2022.
2. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.
3. HAS - Avis de la Commission de la Transparence d'Opdivo® du 12 octobre 2022 dans le Carcinome Urothélial Infiltrant le Muscle (CUIM).
4. JORF du 10 Mars 2023 relatif à la prise en charge d'Opdivo® dans le Carcinome Urothélial Infiltrant le Muscle (CUIM).
5. Ribas A. Releasing the Brakes on Cancer Immunotherapy. N Engl J Med 2015;373:1490-92.
6. Bajorin DF, *et al.* Adjuvant Nivolumab *versus* Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2021;384:2102-14. Étude CheckMate-274 (CA 209 274) - Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence.
7. Agilent. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Interpretation Manual – NSCLC. 2018.
8. Lacroix-Triki. Évaluation du score combiné (CPS) pour PD-L1. Correspondances en Onco-Théranostic ; Vol. XI : n°3. Juillet – aout - septembre 2022.
9. Matthew D. Galsky, *et al.* Adjuvant Nivolumab in High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Expanded Efficacy From CheckMate 274. *Journal of Clinical Oncology* 2024. Données à long terme de l'étude pivotale - Non versées à l'AMM ni à la Commission de la Transparence.
10. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4 data files. Bethesda, MD: National Cancer Institute.
11. Résumé des Caractéristiques du Produit Yervoy®.

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 Opdivo®** en flashant ce QR code ou *via* le lien de la base de données publique des médicaments :
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66367812>



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



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

Il peut vous être remis sur demande les informations prévues aux articles R. 5122-08 et R. 5122-11 du Code de la Santé Publique au format papier ou électronique par votre délégué médical.

OPDIVO[®], UN PAS DE PLUS VERS DEMAIN

OPDIVO[®]
(nivolumab)

Dans le traitement
adjuvant du carcinome
urothélial

Opdivo[®] est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle à haut risque de récurrence après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques » du RCP)^{1,2*}.

Place dans la stratégie thérapeutique³ : Compte tenu du bénéfice démontré en survie sans maladie par rapport à la stratégie de prise en charge de référence (qui est la surveillance dans la population retenue pour le remboursement), Opdivo[®] (nivolumab) est un traitement adjuvant chez les patients atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récurrence après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$:

- ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ;
- ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine.

Prise en charge⁴ : Opdivo[®] est agréé aux collectivités et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récurrence après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$:

- ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ;
- ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine.

(JORF du 10/03/2023).

Conditions de prescription et de délivrance d'Opdivo^{®2} : Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.



Bristol Myers Squibb
vous répond au 01 58 83 84 96

Pour plus d'information sur le produit, veuillez consulter la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

*Opdivo[®] a obtenu une AMM européenne dans le traitement adjuvant du carcinome urothélial infiltrant le muscle le 01/04/2022¹.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché ; **PD1** : Programmed cell-death receptor-1 ;
PD-L1 : Programmed cell-death ligand-1 ; **RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit.