

Guide Pratique Mélanome

OPDIVO®
(nivolumab)

+

YERVOY®
(ipilimumab)

Dans le traitement du mélanome avancé
(non résecable ou métastatique)*

OPDIVO®
(nivolumab)
POUR INJECTION INTRAVEINEUSE

Dans le traitement du mélanome avancé
(non résecable ou métastatique)
et dans le traitement adjuvant du mélanome
réséqué des stades IIB aux stades IV

OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

Dans le traitement du mélanome avancé
(non résecable ou métastatique)
et dans le traitement adjuvant du mélanome
réséqué des stades IIB aux stades IV*

 Bristol Myers Squibb®

Depuis plus de **15 ans***
A vos côtés dans la lutte contre le mélanome

Opdivo® IV est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC, ou avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du RCP Opdivo® IV)¹.

Retrouvez la place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo® IV en situation adjuvante en pages 4 et 6.

Opdivo® IV est indiqué en monothérapie ou en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).

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 du RCP Opdivo® IV)¹.

Retrouvez la place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo® IV en situation métastatique en monothérapie ou en association à l'ipilimumab en pages 5 et 6.

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 résecable ou métastatique) (voir section Mises en garde spéciales et précaution d'emploi du RCP Yervoy® 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 du RCP Yervoy®).²

Retrouvez la place dans la stratégie thérapeutique de Yervoy® en situation métastatique en page 8.

* Phase d'association uniquement Opdivo® IV, phase de monothérapie Opdivo® IV ou Opdivo® SC.

* AMM européenne de Yervoy® obtenue le 13 juillet 2011 en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique)

° Uniquement chez les adultes



NOUVEAU

**OPDIVO® SC EST MAINTENANT DISPONIBLE
CHEZ LES PATIENTS ADULTES DANS LE MÉLANOME**
sous forme d'un flacon de 600 mg solution injectable



OPDIVO® SC C'EST **MOINS DE 5 MINUTES** D'INJECTION :
MOINS DE TEMPS POUR L'ADMINISTRATION,
PLUS DE TEMPS POUR **LE PATIENT***

OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

En monothérapie
après phase d'association en IV
Opdivo® IV + Yervoy®

OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

En monothérapie

Opdivo® SC est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC, ou avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du RCP Opdivo® SC).¹

Opdivo® SC est indiqué en monothérapie ou en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) (voir rubrique Posologie et mode d'administration du RCP Opdivo® SC).

Par rapport au nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) a été établie pour l'association du 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 du RCP Opdivo® SC).¹

Retrouvez la place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo® SC en page 9.

* Pour l'administration en intraveineuse, la perfusion est de 30 à 60 minutes.¹

OPDIVO®, LE GUIDE PRATIQUE

1.	Opdivo® + Yervoy® : mécanisme d'action	P. 10
2.	CheckMate-76K : résultats dans le traitement adjuvant du mélanome de stade IIB-IIC complètement réséqué	P. 12
3.	CheckMate-238 : résultats dans le traitement adjuvant du mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète	P. 18
4.	CheckMate-067 : résultats de l'association Opdivo® + Yervoy® dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique)	P. 30
5.	Bon usage d'Opdivo® en monothérapie ou en association à Yervoy®	P. 46
6.	Posologie	P. 92
7.	Administration	P. 106
8.	Préparation et conservation	P. 108
9.	MARR	P. 122

OPDIVO® IV : PLACE DANS LA PRISE EN CHARGE ET CONDITIONS

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Opdivo® en monothérapie dans le traitement adjuvant des adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC et ayant subi une résection complète³

Opdivo® (nivolumab) est un traitement adjuvant du mélanome de stade IIB et IIC à haut risque de récurrence dans la population adulte et chez les adolescents à partir de 12 ans, au même titre que Keytruda® (pembrolizumab). Par ailleurs, l'absence de comparaison directe à Keytruda® (pembrolizumab) ne permet pas de positionner ces deux produits dans la stratégie thérapeutique de l'indication d'intérêt compte tenu de leur développement concomitant.

Opdivo® en monothérapie dans le traitement adjuvant des adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète⁴

Opdivo® (nivolumab) est un traitement adjuvant de première intention des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.

En l'absence de donnée de comparaison directe, sa place vis-à-vis des alternatives (pembrolizumab, et l'association dabrafenib/trametinib en cas de mutation *BRAF* V600) ne peut être précisée.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE, DE PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE

Opdivo® en monothérapie chez les adultes en traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique)^{5,6}

La prise en charge actuelle du mélanome avancé (non résécable ou métastatique), est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou non d'une mutation BRAF de la tumeur* :

- En l'absence de mutation BRAF, le nivolumab et le pembrolizumab sont recommandés en 1^{ère} ligne de traitement. En 2^{ème} ligne de traitement, l'ipilimumab représente une option thérapeutique bien qu'il n'existe pas de données sur l'efficacité des anti-CTLA-4 (ipilimumab) après progression sous anti-PD-1 ;
- En cas de mutation BRAF, le traitement comprend en premier lieu une bithérapie ciblée (inhibiteurs de BRAF + anti-MEK) : dabrafénib + tramétinib ou vemurafénib + cobimétinib ou encorafénib + binimetinib. La place du nivolumab et du pembrolizumab en alternative à ces thérapies ciblées est actuellement débattue ainsi que le profil des patients susceptibles de recevoir l'un de ces deux traitements en 1^{ère} ligne.** En 2^{ème} ligne de traitement, le nivolumab ou le pembrolizumab sont recommandés. L'association anti-BRAF et anti-MEK n'est pas recommandée en 2^{ème} ligne de traitement chez les patients en rechute ayant déjà reçu un inhibiteur de BRAF en monothérapie en 1^{ère} ligne de traitement.

La décision de traiter un patient par un anti-PD-1 devrait prendre en compte son état général (état général conservé et espérance de vie supérieure à 3 mois) ainsi que la lente évolutivité de la tumeur (volume tumoral limité ou documentation d'un taux de progression métastatique lent).

Opdivo® en association à Yervoy® chez les adultes en traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique)⁷

Au regard des données de l'étude CheckMate-067 et de l'évolution de la stratégie thérapeutique, la Commission considère que l'association Opdivo®/ Yervoy® (nivolumab/ipilimumab) est une option thérapeutique en 1^{ère} 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.

* Les échantillons tumoraux doivent être adressés à l'une des plateformes de génétique moléculaire des cancers (liste des plateformes et des « correspondants BRAF » disponible sur le site de l'INCa).

** Se référer à la place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo® en association à l'ipilimumab chez les adultes dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique).

OPDIVO® IV : PLACE DANS LA PRISE EN CHARGE ET CONDITIONS

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE CHEZ LES ADOLESCENTS DE 12 ANS ET PLUS

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.⁸

Ainsi, au même titre que chez les patients adultes :

■ **Opdivo®** (nivolumab) est un traitement adjuvant du mélanome de stade IIB et IIC à haut risque de récurrence chez les adolescents à partir de 12 ans, au même titre que Keytruda® (pembrolizumab). Par ailleurs, l'absence de comparaison directe à Keytruda® (pembrolizumab) ne permet pas de positionner ces deux produits dans la stratégie thérapeutique de l'indication d'intérêt compte tenu de leur développement concomitant.⁴

■ **Opdivo®** (nivolumab) en monothérapie est un traitement adjuvant des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.⁸

■ **Opdivo®** (nivolumab) en monothérapie est un traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).⁸

■ **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.⁸

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE, DE PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE

PRISE EN CHARGE¹

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 et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète (JORF du 16/07/2019 et du 18/02/2025).^{21,25}
- En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC, et ayant subi une résection complète (JORF du 18/02/2025).²⁵
- En monothérapie, dans le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) (JORF du 27/12/2016 et du 18/02/2025).^{22,25}
- En association à l'ipilimumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome au stade avancé, en 1^{ère} ligne chez des patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est *BRAF* non muté, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent (JORF du 19/12/2017).²³
- En association à l'ipilimumab dans le traitement des adultes atteints d'un mélanome avancé en 1^{ère} ligne chez les patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est *BRAF* muté, sans métastase cérébrale active (JORF du 18/02/2025 et du 27/03/2025).^{25,26}
- En association à l'ipilimumab 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).²⁵

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE¹

- 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.

YERVOY® : PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE, PRISE EN CHARGE ET CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Yervoy® en association à Opdivo® dans le mélanome avancé non résecable ou métastatique

Se référer à la place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo® en association à l'ipilimumab.

PRISE EN CHARGE²

Yervoy® est agréé aux collectivités et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS :

- En association à nivolumab, en 1^{ère} ligne de traitement du mélanome au stade avancé chez des patients adultes ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est *BRAF* non muté, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent (JORF du 30/04/2019).²⁴
- En association avec le nivolumab dans le traitement des adultes atteints d'un mélanome avancé en 1^{ère} ligne chez les patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est *BRAF* muté, sans métastase cérébrale active (JORF du 18/02/2025 et du 27/03/2025).^{25,26}
- En association avec le nivolumab dans le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) ECOG 0 ou 1 et sans métastase cérébrale active (JORF du 18/02/2025).²⁵

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE²

- 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.

OPDIVO® SC : PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE, PRISE EN CHARGE ET CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE CHEZ LES ADULTES

- La place d'Opdivo® 600 mg, solution injectable pour administration par voie sous-cutanée, est identique à celle d'Opdivo® 10mg/ml solution à diluer pour perfusion.²⁹

Pour rappel, la forme SC n'est pas indiquée pour les adolescents âgés de 12 ans et plus et s'administre chez l'adulte en monothérapie.

PRISE EN CHARGE

Opdivo® SC 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 d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète (JORF du 11/09/2026).³⁰
- En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC et ayant subi une résection complète (JORF du 11/09/2026).³⁰
- En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) (JORF du 11/09/2026).³⁰
- En association à l'ipilimumab, en 1^{ère} ligne de traitement du mélanome au stade avancé chez des patients 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 (JORF du 11/09/2026).³⁰
- En association avec l'ipilimumab dans le traitement des adultes atteint d'un mélanome avancé en 1^{ère} ligne chez les patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF mutée, sans métastase cérébrale active (JORF du 11/09/2026).³⁰

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE

- 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.

OPDIVO® + YERVOY® :

1 STIMULER

● Yervoy® bloque le CTLA-4 :

- Favorisant l'activation et la prolifération des lymphocytes T, dont certains peuvent devenir des cellules mémoires.
- Par ailleurs, il réduit l'activité immunosuppressive des cellules T régulatrices.²
- Certains lymphocytes T sous l'action de Yervoy® peuvent devenir des cellules T mémoires. Les cellules T mémoires permettent une réponse immunitaire à long terme.^{2,9-14}

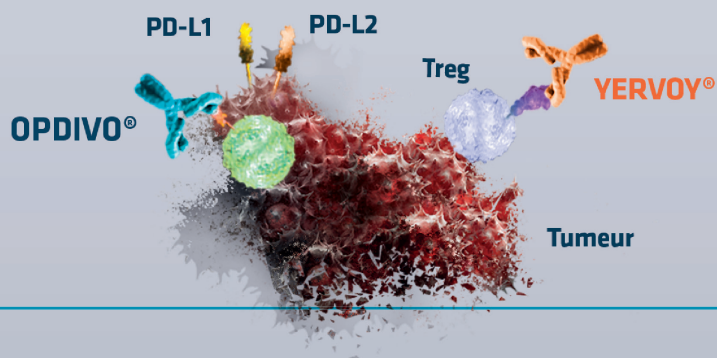
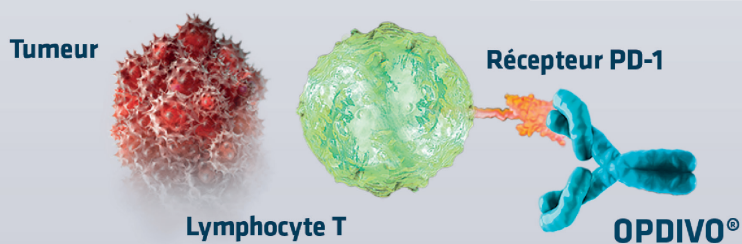
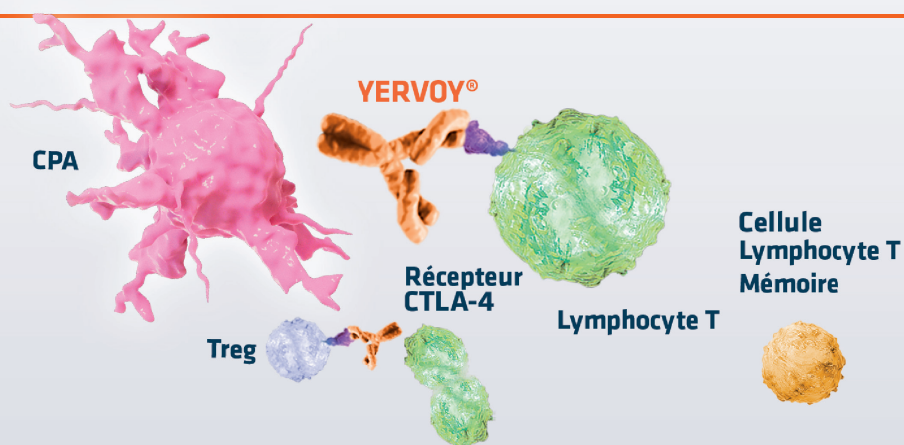
2 RESTAURER

● Opdivo® bloque le récepteur PD-1 sur les lymphocytes T afin de restaurer la réponse immunitaire anti-tumorale.¹

3 ÉLIMINER

● L'association Opdivo® + Yervoy® vise à améliorer la réponse immunitaire anti-tumorale, dans le but de cibler et d'attaquer les cellules tumorales.^{1,2}

MÉCANISMES D'ACTION

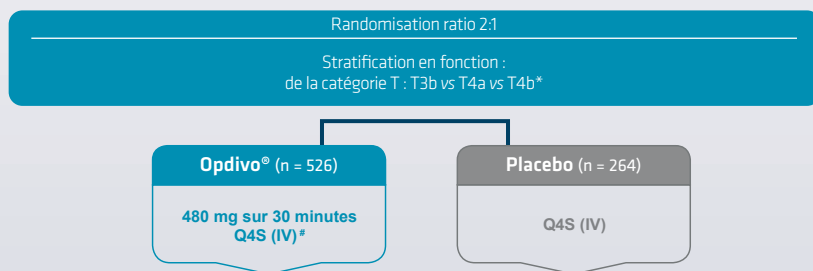


CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène ; **CTLA-4** : Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4 ;
PD-1 : Programmed Death receptor-1 ; **PD-L1** : Programmed Death-Ligand 1 ;
PD-L2 : Programmed Death-Ligand 2 ; **Treg** : Cellules T REGulatrices.

CHECKMATE-76K : OPDIVO® IV A DÉMONTRÉ ADJUVANT DES STADES IIB/

Méthodologie de l'étude CheckMate-76K^{1,15}

Étude de phase III, randomisée en double aveugle comparant l'efficacité et la tolérance d'Opdivo® versus placebo chez des patients atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC complètement réséqué.



ÉVALUATION TUMORALE

Q26S pendant les années 1 à 3, puis Q52S pendant les années 4 et 5.

CRITÈRE PRINCIPAL

• **Survie sans récurrence (SSR)**

- La SSR, évaluée par l'investigateur, était définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de la première récurrence (locale, régionale ou métastase à distance), d'un nouveau mélanome primitif ou du décès toutes causes confondues, selon ce qui survient en premier

CRITÈRES SECONDAIRES

- Survie globale (SG)
- Survie sans métastase à distance (SSMD)

CRITÈRES D'INCLUSION (n = 790)

- **Mélanome de stade IIB ou IIC°** complètement réséqué chirurgicalement avec des marges négatives.
- Biopsie du ganglion lymphatique sentinelle négative, dans les 12 semaines précédant la randomisation.
- Âge ≥ 12 ans.
- Indice de performance ECOG de 0 ou 1.
- Les patients étaient inclus **quel que soit le statut PD-L1** de leur tumeur.

CRITÈRES D'EXCLUSION

- Mélanome oculaire/uvéal ou muqueux.
- Maladie auto-immune active.
- Traitement systémique par corticoïdes (≥ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour) ou d'autres médicaments immunosuppresseurs.
- Traitement antérieur contre le mélanome (à l'exception de la chirurgie).

POURSUITE DU TRAITEMENT

Pendant 1 an maximum ou jusqu'à récurrence ou toxicité inacceptable

*D'après le système de classification de l'AJCC, 8^{ème} édition.

° Histologiquement confirmé selon l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC), 8^{ème} édition.

* Chez l'adulte, la posologie actuelle de l'AMM en monothérapie est de 240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes ou 30 minutes.

UNE EFFICACITÉ DANS LE TRAITEMENT IIC RÉSÉQUÉS

Caractéristiques des patients à l'inclusion^{1,15}

Les caractéristiques^a des patients à l'inclusion étaient de manière générale équilibrées entre les deux groupes.

	Population totale (n = 790)	Opdivo® (n = 526)	Placebo (n = 264)
Âge médian, années (bornes)	62 (19-92)	62 (21-87)	61 (19-92)
Sexe, n (%)			
Masculin	483 (61,1)	322 (61,2)	161 (61,0)
Féminin	307 (38,9)	204 (38,8)	103 (39,0)
Statut de performance ECOG*, n (%)			
0	740 (93,7)	495 (94,1)	245 (92,8)
1	50 (6,3)	31 (5,9)	19 (7,2)
Stade de la maladie, n (%)			
IIB	479 (60,6)	316 (60,1)	163 (61,7) ^b
IIC	311 (39,4)	210 (39,9)	101 (38,3)
Catégorie T, n (%)			
T3b	308 (39,0)	204 (38,8)	104 (39,4)
T4a	170 (21,5)	112 (21,3)	58 (22,0)
T4b	312 (39,5)	210 (39,9)	102 (38,6)
Sous-type de mélanome, n (%)			
Superficiel extensif	233 (29,5)	151 (28,7)	82 (31,1)
Nodulaire	399 (50,5)	266 (50,6)	133 (50,4)
Lentigo	16 (2,0)	13 (2,5)	3 (1,1)
Lentigineux acral	43 (5,4)	28 (5,3)	15 (5,7)
Desmoplastique	29 (3,7)	21 (4,0)	8 (3,0)
Autres	66 (8,4)	44 (8,4)	22 (8,3)
Non rapporté	4 (0,5)	3 (0,6)	1 (0,4)
Localisation de la tumeur primaire, n (%)			
Tronc	282 (35,7)	193 (36,7)	89 (33,7)
Jambe	175 (22,2)	116 (22,1)	59 (22,3)
Bras	167 (21,1)	109 (20,7)	58 (22,0)
Tête et cou	166 (21,0)	108 (20,5)	58 (22,0)
Lactate déshydrogénase (LDH), n (%)			
≤ LSN	702 (88,9)	470 (89,4)	232 (87,9)
> LSN	75 (9,5)	50 (9,5)	25 (9,5)
Non rapportée	13 (1,6)	6 (1,1)	7 (2,7)
Statut BRAF ^{v600} , n (%)			
Mutation	229 (29,0)	148 (28,1)	81 (30,7)
Wild-type	429 (54,3)	293 (55,7)	136 (51,5)
Non évalué/non rapporté	132 (16,7)	85 (16,2)	47 (17,8)
Expression PD-L1, n (%)**			
≥ 1 %	167 (21,1)	109 (20,7)	58 (22,0)
< 1 %	133 (16,8)	80 (15,2)	53 (20,1)
Non évaluée/non rapportée	490 (62,0)	337 (64,1) ^c	153 (58,0)

* L'indice de performance *Eastern Cooperative Group* (ECOG) varie de 0 à 5, les indices les plus élevés indiquent un handicap supérieur. Un indice de 0 = pas de symptôme ; 1 = symptômes légers.

** L'expression tumorale de PD-L1 était disponible pour 302 (38,2 %) des 790 patients randomisés, l'expression de PD-L1 n'étant pas un facteur de stratification pour la randomisation.

^a Les pourcentages peuvent ne pas totaliser 100 en raison des arrondis.

^b L'un de ces patients a été reclassé comme atteint d'une maladie de stade IIC après le cut-off.

^c Deux de ces patients ont été reclassés comme ayant une expression < 1 % de PD-L1 après le cut-off.

ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group* ; **PD-L1** : *Programmed Death-Ligand 1* ; **Q4S** : toutes les 4 semaines ; **Q26S** : toutes les 26 semaines ; **Q52S** : toutes les 52 semaines.

CHECKMATE-76K : UNE SURVIE SANS RÉCIDIVE RÉSÉQUÉS TRAITÉS EN SITUATION ADJUVANTE

Place dans la stratégie thérapeutique

Place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo® IV en monothérapie chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus dans le traitement adjuvant du mélanome de stade IIB ou IIC et ayant subi une résection complète :³

Opdivo® (nivolumab) est un traitement adjuvant du mélanome de stade IIB et IIC à haut risque de récurrence dans la population adulte et chez les adolescents à partir de 12 ans, au même titre que Keytruda® (pembrolizumab).

Par ailleurs, l'absence de comparaison directe à Keytruda® (pembrolizumab) ne permet pas de positionner ces deux produits dans la stratégie thérapeutique de l'indication d'intérêt compte tenu de leur développement concomitant.

AUGMENTÉE POUR LES PATIENTS DE STADE IIB/IIC PAR OPDIVO® IV PAR RAPPORT AU PLACEBO¹

Survie sans récurrence - critère principal¹

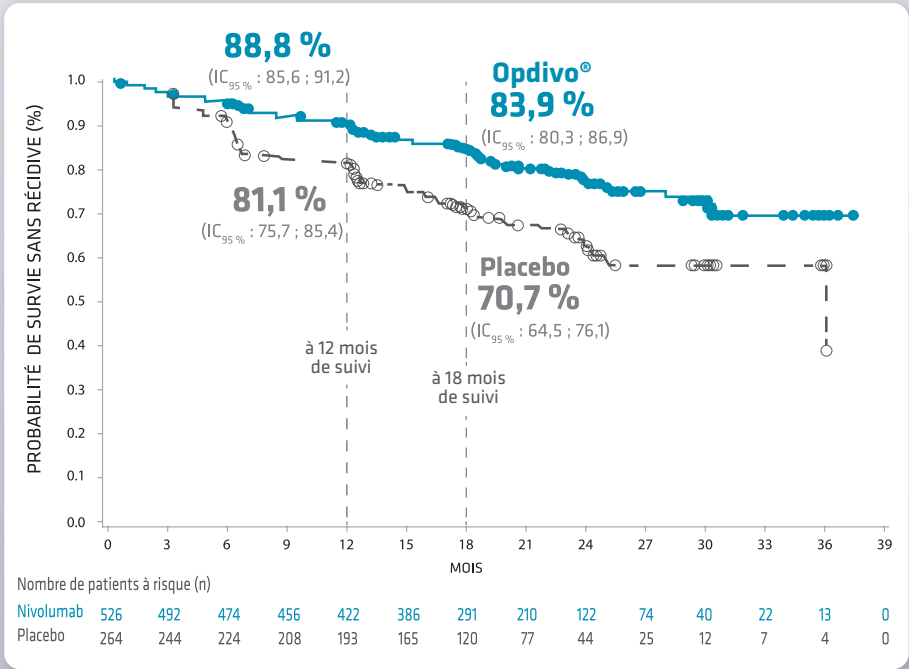
Données avec un suivi minimum de 15,6 mois
(analyse intermédiaire descriptive)

	Opdivo®	Placebo
Médiane de survie sans récurrence (IC _{95%})	NA	36,14 mois (24,77 ; NA)

Opdivo® vs placebo

HR (IC_{95%}) : 0,53 (0,40 ; 0,71)

47% de réduction du risque de récurrence ou de décès à 15,6 mois par rapport au placebo



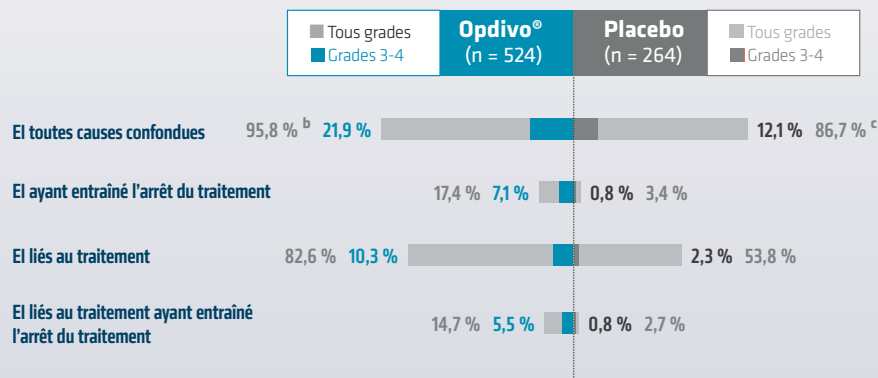
Avec un suivi minimum de 7,8 mois (analyse intermédiaire primaire prévue au protocole) :
Opdivo® versus Placebo – HR (IC_{95%}) : 0,42 (0,30 ; 0,59) ; p < 0,0001
Le bénéfice de la SSR était cohérent dans les sous groupes principaux, notamment ceux en fonction du stade de la maladie, de la catégorie T et de l'âge.

El : Effets indésirables ; HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de Confiance ; NA : Non Atteint.

CHECKMATE-76K : PROFIL DE TOLÉRANCE TRAITÉS EN SITUATION ADJUVANTE

Tolérance de l'étude¹⁵

Évènements indésirables^a



■ Décès liés aux traitements :

N = 1 dans le bras Opdivo® lié au traitement (0,2 %), survenu en raison d'une insuffisance rénale aiguë et d'une insuffisance cardiaque (non reliée à une myocardite)

Opdivo®	Placebo
N = 1 décès	N = 0 décès

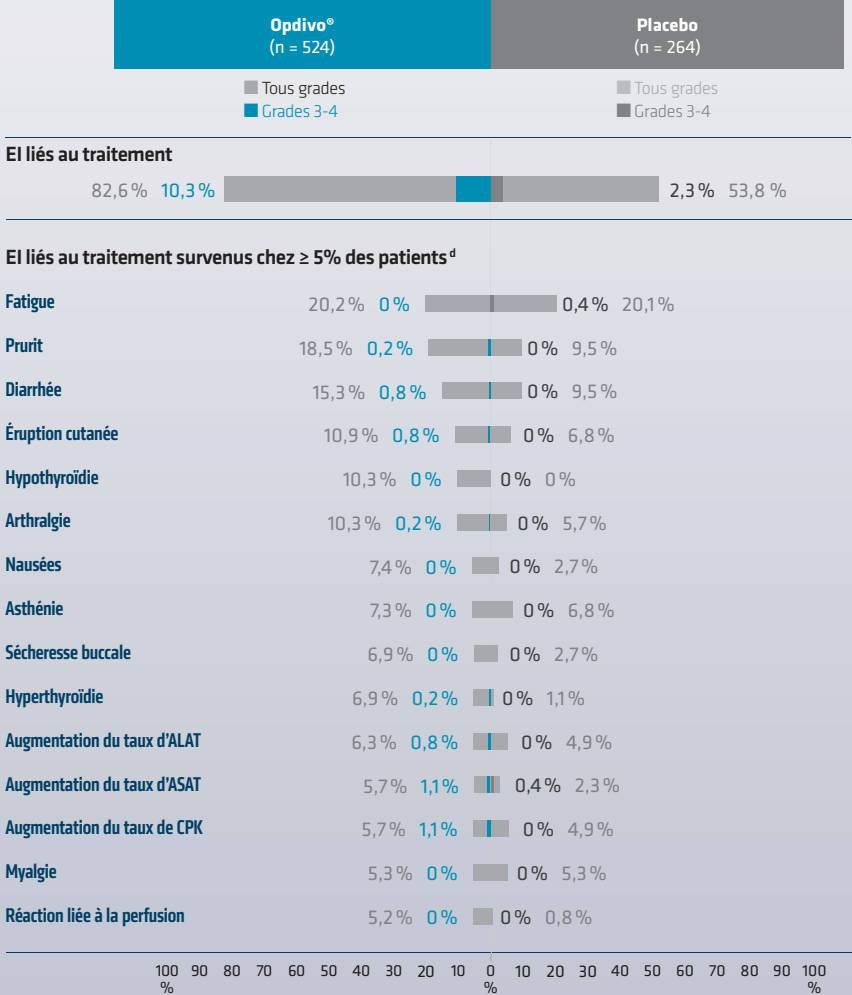
^a La population de l'étude de tolérance comprenait tous les patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude. Les investigateurs ont déterminé si les événements indésirables étaient liés à un médicament de l'essai. Les événements énumérés ci-dessus se sont produits entre la première dose et 30 jours après la dernière dose (événements indésirables et événements indésirables liés au traitement) ou 100 jours après la dernière dose (décès liés au traitement). La gravité des événements indésirables a été évaluée selon les critères du National Cancer Institute version 5.0.

^b Incluant un patient ayant présenté un événement indésirable de grade 5 de type ischémie myocardique.

^c Incluant un patient ayant présenté un événement indésirable de grade 5 de type « mort subite ».

CHEZ LES PATIENTS DE STADE IIB/IIC RÉSÉQUÉS PAR OPDIVO® IV PAR RAPPORT AU PLACEBO ¹

CHECKMATE 76K



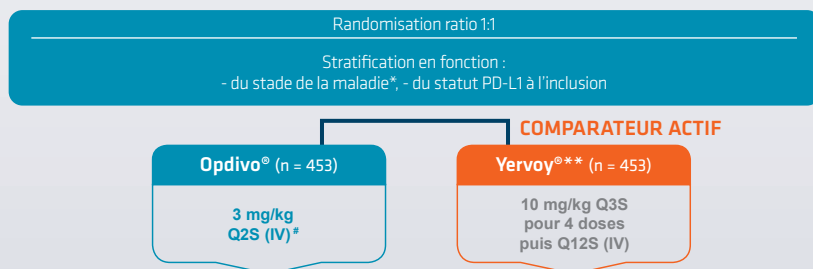
^d Survenu chez ≥ 5% des patients dans l'un ou l'autre groupe de traitement.

ALAT : ALanine AminoTransférase ; **ASAT** : ASpartate AminoTransférase ; **CPK** : Créatine PhosphoKinase ;
EI : Effets indésirables.

CHECKMATE-238 : OPDIVO® IV EN MONOTHÉRAPIE ATTEINTS D'UN MÉLANOME AVEC ATTEINTE DES MÉTASTATIQUE, ET AYANT SUBI

Méthodologie de l'étude CheckMate-238^{1,16}

Étude de phase III, randomisée, en double aveugle, comparant l'efficacité et la tolérance d'Opdivo® en situation adjuvante dans le mélanome *versus* ipilimumab, un comparateur actif ayant démontré son efficacité *versus* placebo.



ÉVALUATION TUMORALE

Q12S pendant 2 ans après la randomisation, puis tous les 6 mois pendant 5 ans.

CRITÈRE PRINCIPAL

- Survie sans récurrence (SSR) en ITT

CRITÈRES SECONDAIRES

- Survie globale (SG)
- Survie sans récurrence selon le statut PD-L1
- Qualité de vie
- Tolérance

CRITÈRE EXPLORATOIRE

- Survie sans métastase à distance (SSMD)

CRITÈRES D'INCLUSION (n = 906)

- Âge ≥ 15 ans.
- Mélanome de stade IIIB, IIIC ou IV* avec résection complète.
- Indice de performance ECOG 0 ou 1.
- Mélanome histologiquement confirmé, avec métastases ganglionnaires régionales ou métastases à distance totalement réséquées.
- Lymphadénectomie régionale complète ou résection dans les 12 semaines précédant la randomisation.
- Les patients avec métastases cérébrales réséquées étaient éligibles.

CRITÈRES D'EXCLUSION

- Antécédent de maladie auto-immune.
- Mélanome oculaire ou uvéal.
- Cancer antérieur (hors mélanome) sans rémission complète depuis plus de 3 ans.
- Utilisation de glucocorticoïdes systémiques.
- Traitement systémique antérieur contre le mélanome.

POURSUITE DU TRAITEMENT

Jusqu'à 1 an ou jusqu'à récurrence ou toxicité inacceptable ou retrait du consentement

* D'après le système de classification de l'AJCC, 7^{ème} édition.

** Yervoy® ne possède pas d'AMM en France dans l'indication du mélanome en adjuvant.

* Chez l'adulte, la posologie actuelle de l'AMM en monothérapie est de 240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes ou 30 minutes.

DANS LE TRAITEMENT ADJUVANT DES PATIENTS GANGLIONS LYMPHATIQUES OU UNE MALADIE UNE RÉSECTION COMPLÈTE ^{1,16,17}

Caractéristiques des patients à l'inclusion ¹⁶

	Population globale incluse ¹	Opdivo® (n = 453)	Yervoy® (n = 453)
Âge médian, années (bornes)	55	56 (19 ; 83)	54 (18 ; 86)
Sexe, n (%)			
Homme	58 %	258 (57,0)	269 (59,4)
Femme		195 (43,0)	184 (40,6)
Stade de la maladie, n (%)			
IIIB		163 (36,0)	148 (32,7)
IIIC	81 %	204 (45,0)	218 (48,1)
IV (métastases totalement réséquées)	19 %	82 (18,1)	87 (19,2)
Autre ou non rapporté		4 (1,0)	0
Statut <i>BRAF</i> (%)			
Mutation	42 %	187 (41,3)	194 (42,8)
Absence de mutation	45 %	197 (43,5)	214 (47,2)
Non rapporté	13 %	69 (15,2)	45 (9,9)
Atteinte des ganglions lymphatiques pour les stades III, n/N (%)			
Microscopique	48 %	125/369 (33,9)	134/366 (36,6)
Macroscopique		219/369 (59,3)	214/366 (58,5)
Non rapportée		25/369 (6,8)	18/366 (4,9)
Ulcération tumorale pour les stades III, n/N (%)			
Oui	32 %	153/369 (41,5)	135/366 (36,9)
Non		201/369 (54,5)	216/366 (59,0)
Non rapportée		15/369 (4,1)	15/366 (4,1)
Stade métastatique pour les stades IV (métastases totalement réséquées), n/N (%)			
M1a		50/82 (61,0)	51/87 (58,6)
M1b		12/82 (14,6)	15/87 (17,2)
M1c		20/82 (24,4)	21/87 (24,1)
Expression tumorale de PD-L1, n (%)			
< 5 %	62 %	275 (60,7)	286 (63,1)
≥ 5 %	34 %	152 (33,6)	154 (34,0)
Ne pouvant être déterminée ou non rapportée		26 (5,7)	13 (2,9)

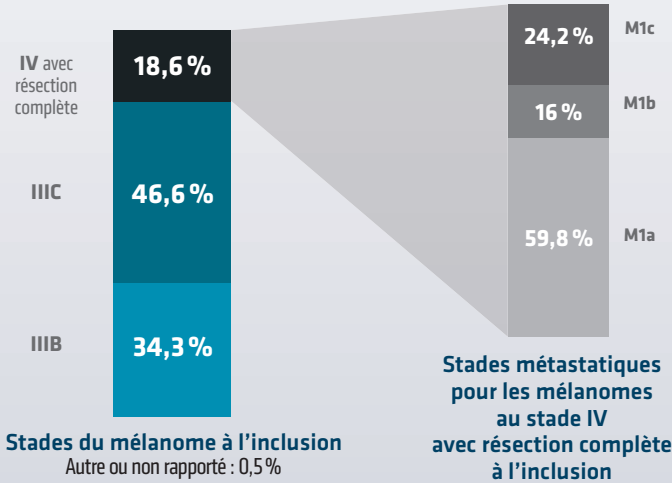
Les médecins doivent prendre en considération l'apparition retardée de l'effet de nivolumab avant d'initier le traitement chez les patients présentant des caractéristiques de moins bon pronostic et/ou une maladie agressive¹.

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; **ITT** : Intention To Treat ; **IV** : IntraVeineuse ;
PD-L1 : Programmed Death-Ligand 1 ; **Q2S** : toutes les 2 semaines ; **Q3S** : toutes les 3 semaines ;
Q12S : toutes les 12 semaines.

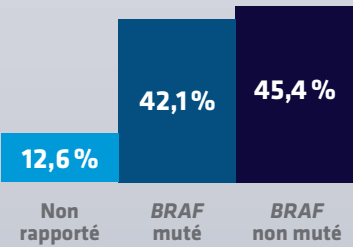
CHECKMATE-238 : OPDIVO® IV EN MONOTHÉRAPIE DANS LE TRAITEMENT ADJUVANT

Caractéristiques des patients à l'inclusion ¹⁶

■ Patients avec un haut risque de récurrence (stades IIIB, IIIC ou IV avec résection complète).



■ Statut *BRAF* (muté et non muté) à l'inclusion.



Les pourcentages représentés dans chaque schéma concernent le total des 2 bras de traitement.

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo® IV en monothérapie chez les adultes dans le traitement adjuvant du mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète : ⁴

Opdivo® (nivolumab) est un traitement adjuvant de première intention des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.

En l'absence de donnée de comparaison directe, sa place vis-à-vis des alternatives (pembrolizumab, et l'association dabrafenib/trametinib en cas de mutation *BRAF* V600) ne peut être précisée.

Place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo® IV en monothérapie chez les adolescents de 12 ans et plus dans le traitement adjuvant du mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète : ⁸

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 :

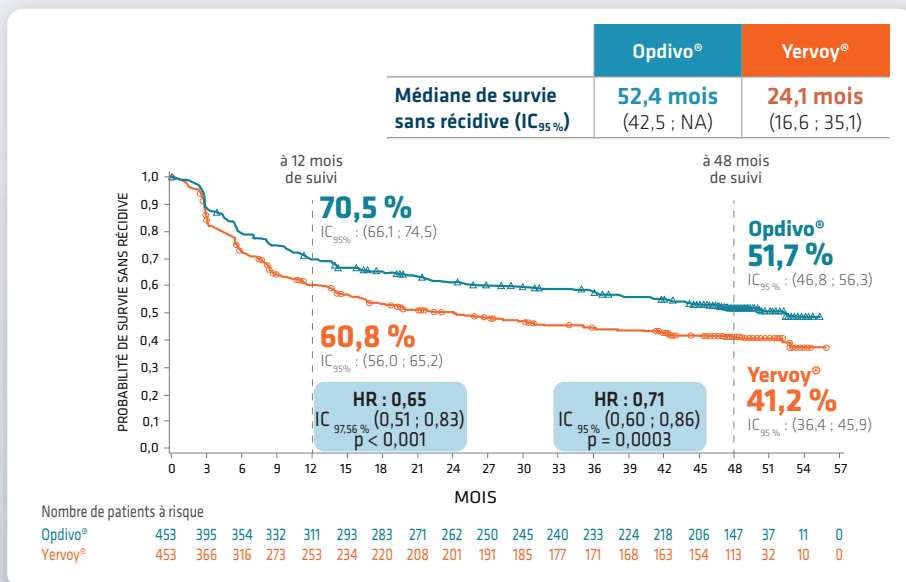
Opdivo® (nivolumab) en monothérapie est un traitement adjuvant des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.

CHECKMATE-238 : OPDIVO® IV UNE SURVIE SANS RÉCIDIVE ÉTUDIÉE VERSUS COMPARATEUR ACTIF

Survie sans récidive - critère principal^{1,17}

Données à 4 ans

Analyse descriptive complémentaire



Lors de l'analyse finale prédéfinie (suivi minimum de 36 mois), une amélioration statistiquement significative de la SSR a été démontrée avec nivolumab par rapport à ipilimumab avec un HR de 0,68 (IC_{95%} : 0,56 ; 0,82 ; valeur de p log-rank stratifié < 0,0001).¹

La SSR est définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de la première récidive (métastase locale, régionale ou distante), d'un nouveau mélanome primaire ou du décès toutes causes confondues, selon ce qui survient en premier¹.

Per protocol, l'analyse primaire intermédiaire à 12 mois a été réalisée avec un suivi minimum de 18 mois, et l'analyse finale de la SSR était prédéfinie à 36 mois.



Plus de **5** patients sur **10**
traités par Opdivo® n'ont pas récidivé à 4 ans¹

Survie sans récidive : analyse en sous groupe - critère secondaire¹

Avec un suivi minimum de 36 mois, le bénéfice de la SSR était démontré de manière constante dans les sous-groupes, notamment en fonction de l'expression tumorale de PD-L1, du statut du gène BRAF et du stade de la maladie.

* L'ipilimumab ne possède pas d'AMM en France dans l'indication du mélanome en adjuvant.

HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de Confiance ; NA : Non Atteint ; SSR : Survie Sans Récidive.

CHECKMATE-238 : OPDIVO® IV UNE SURVIE GLOBALE ÉTUDIÉE VERSUS COMPARATEUR ACTIF

Survie globale - critère secondaire¹

Données à 4 ans Analyse descriptive complémentaire

Survie globale avec un suivi minimum de 48 mois Analyse finale prédéfinie au protocole		
	Opdivo® (n=453)	Vervoy® (n=453)
Événements, n (%)	100 (22,1 %)	111 (24,5 %)
HR ^a	0,87	
IC à 95 %	(0,66 ; 1,14)	
Valeur p	0,3148	
Médiane (IC à 95 %) en mois	Non atteinte	Non atteinte
Taux (IC à 95 %) à 12 mois	96,2 (93,9 ; 97,6)	95,3 (92,8 ; 96,9)
Taux (IC à 95 %) à 48 mois	77,9 (73,7 ; 81,5)	76,6 (72,2 ; 80,3)

^a Provenant d'un modèle à risques proportionnels stratifié.

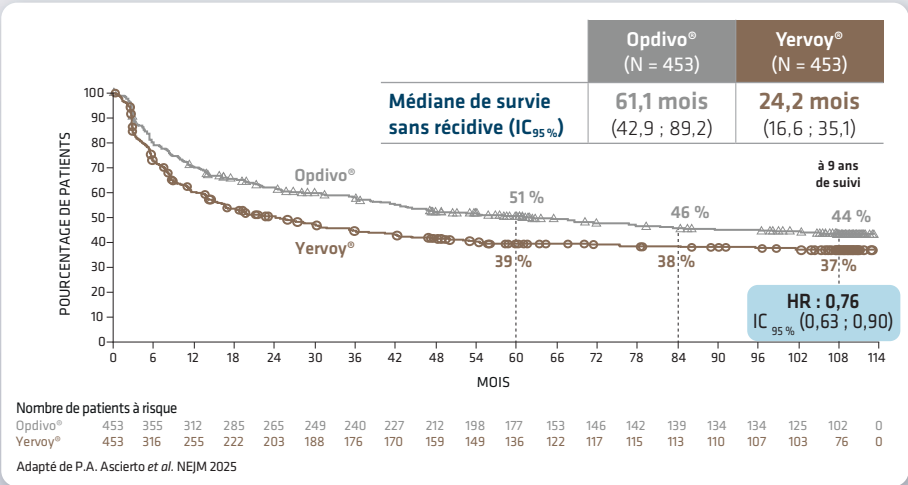
Avec un suivi minimum de 48 mois, la médiane de SG n'était atteinte dans aucun des groupes. Les données de survie globale sont biaisées par les effets des traitements anti-cancéreux actifs ultérieurs. Un traitement ultérieur par voie systémique a été reçu par 33 % et 42 % des patients dans les bras nivolumab et ipilimumab, respectivement. L'immunothérapie ultérieure (incluant un traitement par anti-PD-1, par anticorps anti-CTLA-4 ou par une autre immunothérapie) a été administrée à 23 % et 34 % des patients dans les bras nivolumab et ipilimumab, respectivement.

CHECKMATE-238 : OPDIVO® IV - DONNÉES ANALYSE EXPLORATOIRE NON ÉVALUÉE

Données complémentaires finales à 9 ans

Analyse exploratoire non évaluée par les autorités de santé
Suite à un amendement au protocole, le suivi a été prolongé au-delà de 5 ans.

Survie sans récidive - critère principal²⁷



La SSR est définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de la première récidive (métastase locale, régionale ou distante), d'un nouveau mélanome primaire ou du décès toutes causes confondues, selon ce qui survient en premier.¹

Avec un suivi minimum de 9 ans, les schémas de récidive étaient similaires dans les deux groupes.

La SSR au-delà de 60 mois a été évaluée à partir des rapports des investigateurs car les examens d'imagerie de surveillance n'étaient plus requis après 60 mois.

Survie sans récidive : analyse en sous-groupes - critère secondaire²⁷

De manière générale, le bénéfice en survie sans récidive avec Opdivo® semblait similaire dans l'ensemble des sous-groupes analysés.

COMPLÉMENTAIRES À 9 ANS PAR LES AUTORITÉS DE SANTÉ

Données complémentaires finales à 9 ans

Analyse exploratoire non évaluée par les autorités de santé
Suite à un amendement au protocole, le suivi a été prolongé au-delà de 5 ans.

Survie globale - critère secondaire²⁷

	Opdivo® (n=453)	Vervoy® (n=453)
Nombre de décès	128	142
HR ^a	0,88	
IC à 95,03 %	(0,69 ; 1,11)	
Médiane (IC à 95 %) en mois	Non atteinte	Non atteinte
Taux à 9 ans	69 %	65 %

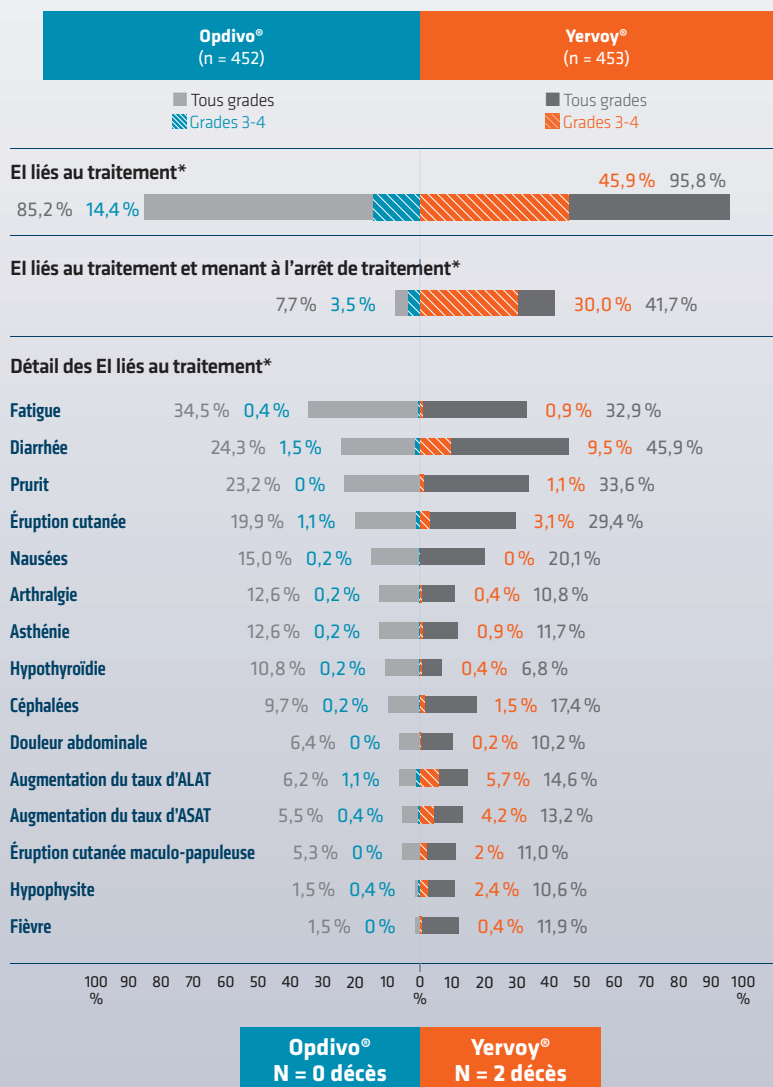
^a Provenant d'un modèle à risques proportionnels stratifié.

Survie globale : analyse en sous-groupes - critère secondaire²⁷

L'absence de différence en termes de survie globale entre les traitements était également cohérente dans tous les sous-groupes.

CHECKMATE-238 : OPDIVO® IV : MOINS DE 15 % D'EI DE GRADES 3-4 LIÉS AU TRAITEMENT¹⁶

Tolérance de l'étude¹⁶



* EI liés au traitement rapportés pour au moins 10 % des patients.

Les analyses de tolérance ont inclus tous les patients ayant reçu au moins une dose du traitement étudié. Les événements listés sont ceux rapportés entre la 1^{ère} dose de traitement et 30 jours après la dernière dose.¹⁶

Durée de suivi des patients : 18 mois.

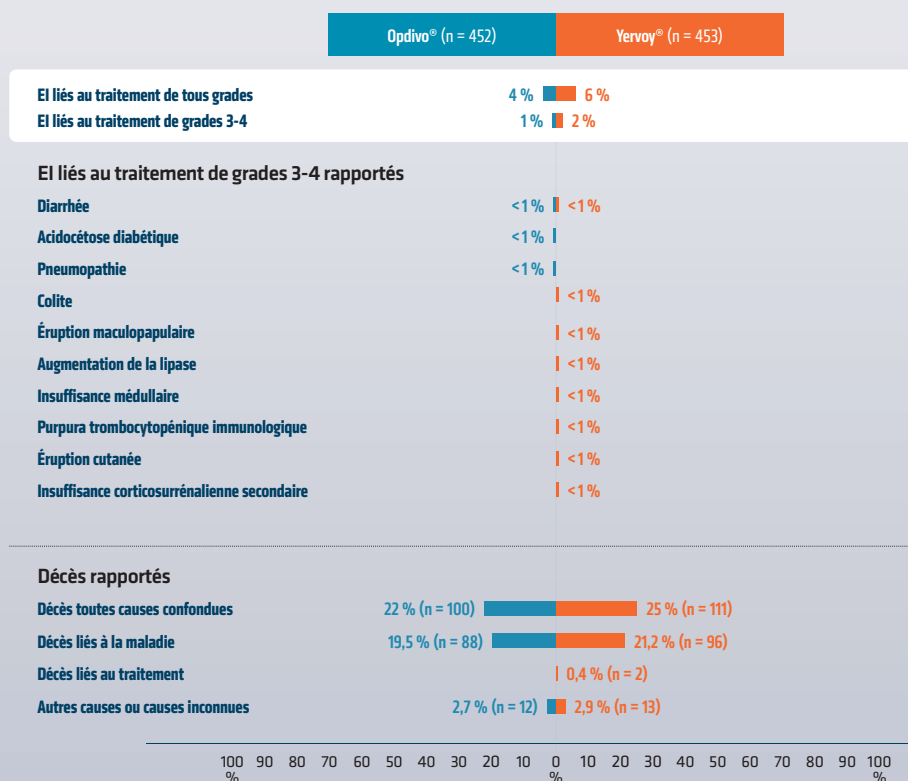
EI : Effets indésirables

PROFIL DE TOLÉRANCE DE LA CHECKMATE-238 : DONNÉES COMPLÉMENTAIRES

Tolérance de l'étude - Suivi minimum de 4 ans¹⁷

La déclaration des événements indésirables n'était obligatoire que pendant 100 jours après la dernière administration d'un médicament de l'étude.

Les effets indésirables tardifs rapportés ci-dessous avec un suivi minimum à 4 ans sont apparus plus de 100 jours après l'arrêt du traitement et ont été rapportés de manière volontaire.



Tolérance de l'étude - Données finales à 9 ans²⁷

La déclaration des événements indésirables n'était obligatoire que pendant 100 jours après la dernière administration d'un médicament de l'étude.

Aucune nouvelle donnée concernant les effets indésirables considérés par l'investigateur comme liés au traitement par nivolumab ou ipilimumab n'a été enregistrée depuis le verrouillage des données à 4 ans.



OPDIVO® EN MONOTHÉRAPIE EN SITUATION ADJUVANTE DIMINUE LE RISQUE DE RÉCIDIVE DANS LE MÉLANOME RÉSÉQUÉ DÈS LE STADE IIB°

CheckMate-76K : Opdivo® IV en traitement adjuvant des patients atteints d'un mélanome de stade IIB et IIC

Efficacité



Près de 84 % des patients réséqués de stade IIB/IIC ne récidivent pas à 18 mois***1

Tolérance

82,6% d'effets indésirables liés au traitement dont 10,3% de grades 3-4¹⁵

Flexibilité



Flexibilité d'administration toutes les **4 semaines** ou

Un équilibre entre suivi médical et préservation

° Patients atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC, ou avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.

* Patients stade IIB, C et IV complètement réséqués ; Survie sans récidence à 48 mois (IC à 95 %) : Opdivo® = 51,7 % (IC_{95%} : 46,8 ; 56,3) versus Ipilimumab = 41,2 % (IC_{95%} : 36,4 ; 45,9).

** L'ipilimumab ne possède pas d'AMM en Europe dans l'indication mélanome en situation adjuvante.

*** Patients stade IIB ou IIC complètement réséqués ; Survie sans récidence à 18 mois : Opdivo® = 83,9 % (IC_{95%} : 80,3 ; 86,9) versus placebo = 70,7 % (IC_{95%} : 64,5 ; 76,1).

Retrouvez la place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo® IV en situation adjuvante en pages 4 et 6.

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 à l'administration, comprenant une carte patient. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

CheckMate-238 : Opdivo® IV en traitement adjuvant des patients atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète

Efficacité



Près de 52 % de patients à haut risque ne récidivent pas à 4 ans*¹

Une supériorité démontrée sur la SSR versus un comparateur actif dans une population incluant des patients présentant une mutation *BRAF* **¹

Tolérance

85,2 % d'effets indésirables liés au traitement dont 14,4 % de grades 3-4 ¹⁶

Flexibilité

2 semaines ¹

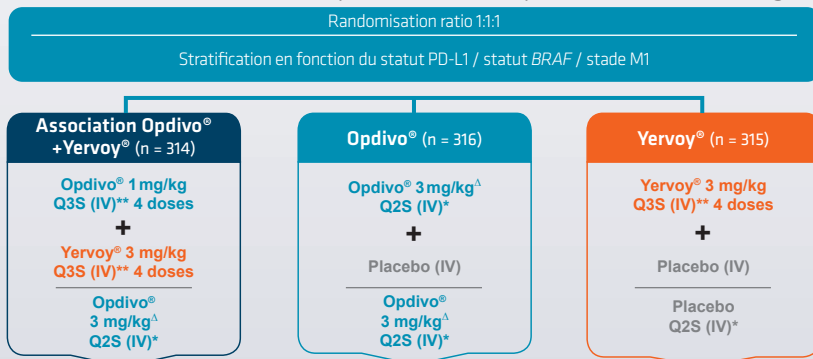
de la vie quotidienne tout en **favorisant l'observance ¹**

SSR : Survie Sans Récidive.

CHECKMATE-067 : OPDIVO® IV + YERVOY® DANS À LONG TERME DÉMONTRÉE DANS UNE ÉTUDE DE

Méthodologie de l'étude CheckMate-067¹⁸

Étude de phase III réalisée en double aveugle dans le mélanome avancé (métastatique ou non résecable ; données concernant Opdivo® en monothérapie et en association en 1^{ère} ligne)



ÉVALUATION TUMORALE

12 semaines après randomisation selon RECIST V 1.1 puis toutes les 6 semaines pendant 49 semaines, puis toutes les 12 semaines jusqu'à progression ou interruption du traitement

CO-CRITÈRES PRINCIPAUX

- Survie sans progression (SSP)
- Survie globale (SG)[#]

CRITÈRES SECONDAIRES

- Taux de réponse objective (ORR)
- SG, ORR, SSP selon l'expression de PD-L1
- Tolérance

CRITÈRES D'INCLUSION (n = 945)

- Patient adulte (≥ 18 ans)
- Mélanome avancé (métastatique ou non résecable)
- Indice de performance ECOG < 2
- Pas de traitement antérieur
- Biopsie disponible pour analyse du statut PD-L1 (positif, négatif ou indéterminé)
- Statut BRAF

CRITÈRES D'EXCLUSION

- Indice de performance ECOG ≥ 2.
- Les patients présentant des métastases cérébrales ou leptoméningées actives, un mélanome oculaire/uvéal, une maladie auto-immune active, connue ou suspectée sont exclus de l'étude.

POURSUITE DU TRAITEMENT

Jusqu'à progression de la maladie[§] ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement

L'étude CheckMate-067 n'a pas été conçue pour réaliser une comparaison statistique entre le groupe Opdivo®+Yervoy® et le groupe Opdivo®. Les différences entre les deux groupes contenant Opdivo® ont été évaluées de façon descriptive.

*Q2S : toutes les 2 semaines ; **Q3S : toutes les 3 semaines ; RECIST : Responses Evaluation Criteria in Solid Tumours.

[§] Des patients en progression ont pu poursuivre le traitement dans des circonstances particulières définies dans le protocole de l'étude.

^Δ La posologie actuelle de l'AMM en monothérapie est de 240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes.

[#] L'analyse finale de la SG a été effectuée lorsque tous les patients avaient un suivi minimum de 28 mois. Les résultats d'une analyse complémentaire (suivi minimum de 90 mois) sont cohérents avec l'analyse initiale.

LE MÉLANOME AVANCÉ : UNE EFFICACITÉ PHASE III RANDOMISÉE EN DOUBLE AVEUGLE ^{1,18,19}

Caractéristiques des patients à l'inclusion ¹⁸

	Opdivo® + Yervoy® n = 314	Opdivo® n = 316	Yervoy® n = 315
Âge médian (intervalle)	59 (18-88)	59 (25-90)	61 (18-89)
Catégories d'âge, n (%)			
< 65 ans	185 (58,9)	198 (62,7)	182 (57,8)
≥ 65 ans à < 75 ans	94 (29,9)	79 (25,0)	89 (28,3)
≥ 75 ans	35 (11,1)	39 (12,3)	44 (14,0)
Sexe, n (%)			
Masculin	206 (65,6)	202 (63,9)	202 (64,1)
Féminin	108 (34,4)	114 (36,1)	113 (35,9)
Indice de performance ECOG*, n (%)			
0	230 (73,2)	238 (75,3)	224 (71,1)
1	83 (26,4)	77 (24,4)	91 (28,9)
2	0	1 (0,3)	0
Non rapporté	1 (0,3)	0	0
Stade métastatique, n (%)			
M1c	181 (57,6)	184 (58,2)	183 (58,1)
M0, M1a ou M1b	133 (42,4)	132 (41,8)	132 (41,9)
Lactate déshydrogénase (LDH), n (%)			
≤ LSN	199 (63,4)	196 (62,0)	194 (61,6)
> LSN	114 (36,3)	112 (35,4)	115 (36,5)
≤ 2 x LSN	276 (87,9)	271 (85,8)	279 (88,6)
> 2 x LSN	37 (11,8)	37 (11,7)	30 (9,5)
Non rapporté	1 (0,3)	8 (2,5)	6 (1,9)
Métastases cérébrales, n (%)			
Oui	11 (3,5)	8 (2,5)	15 (4,8)
Non	303 (96,5)	308 (97,5)	300 (95,2)
Statut PD-L1, n (%)			
Positif	68 (21,7)	80 (25,3)	75 (23,8)
Négatif	210 (66,9)	208 (65,8)	202 (64,1)
Indéterminé ou non évalué	36 (11,5)	28 (8,9)	38 (12,1)
Statut BRAF, n (%)			
Muté	101 (32,2)	100 (31,6)	97 (30,8)
Sauvage	213 (67,8)	216 (68,4)	218 (69,2)

* L'indice de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) varie de 0 à 5, dont les plus élevés indiquent un handicap supérieur. Un score de 0 : pas de symptôme ; 1 = symptômes légers ; 2 = symptômes modérés (patient suivi en ambulatoire avec soins à domicile mais incapable de s'acquitter de ses obligations professionnelles). 2 patients ont été inclus par inadvertance dans l'étude dont 1 avec un indice de performance ECOG = 2 inclus dans le bras nivolumab.

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; **LSN** : Limite Supérieure de la Normale ;
PD-L1 : Program Death-Ligand 1.

PLACE DANS LA STRATÉGIE EN TRAITEMENT DU MÉLANOME AVANCÉ

OPDIVO® IV EN MONOTHÉRAPIE CHEZ LES ADULTES^{5,6}

La prise en charge actuelle du mélanome avancé (non résécable ou métastatique), est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou non d'une mutation BRAF de la tumeur* :

- En l'absence de mutation BRAF, le nivolumab et le pembrolizumab sont recommandés en 1^{ère} ligne de traitement. En 2^{ème} ligne de traitement, l'ipilimumab représente une option thérapeutique bien qu'il n'existe pas de données sur l'efficacité des anti-CTLA-4 (ipilimumab) après progression sous anti-PD-1,
- En cas de mutation BRAF, le traitement comprend en premier lieu une bithérapie ciblée (inhibiteurs de BRAF + anti-MEK) : dabrafenib + tramétinib ou vemurafénib + cobimétinib ou encorafenib + binimetinib. La place du nivolumab et du pembrolizumab en alternative à ces thérapies ciblées est actuellement débattue ainsi que le profil des patients susceptibles de recevoir l'un de ces deux traitements en 1^{ère} ligne.** En 2^{ème} ligne de traitement, le nivolumab ou le pembrolizumab sont recommandés. L'association anti-BRAF et anti-MEK n'est pas recommandée en 2^{ème} ligne de traitement chez les patients en rechute ayant déjà reçu un inhibiteur de BRAF en monothérapie en 1^{ère} ligne de traitement.

La décision de traiter un patient par un anti-PD-1 devrait prendre en compte son état général (état général conservé et espérance de vie supérieure à 3 mois) ainsi que la lente évolutivité de la tumeur (volume tumoral limité ou documentation d'un taux de progression métastatique lent).

OPDIVO® IV EN ASSOCIATION À YERVOY® CHEZ LES ADULTES⁷

Au regard des données de l'étude CheckMate-067 et de l'évolution de la stratégie thérapeutique, la Commission considère que l'association Opdivo®/Yervoy® (nivolumab/ipilimumab) est une option thérapeutique en 1^{ère} 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.

* Les échantillons tumoraux doivent être adressés à l'une des plateformes de génétique moléculaire des cancers (liste des plateformes et des « correspondants BRAF » disponible sur le site de l'INCa).

** Se référer à la place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo® en association à l'ipilimumab chez les adultes dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique).

THERAPEUTIQUE D'OPDIVO® IV (NON RÉSECABLE OU MÉTASTATIQUE)

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.

OPDIVO® IV EN MONOTHÉRAPIE OU EN ASSOCIATION À YERVOY® CHEZ LES ADOLESCENTS DE 12 ANS ET PLUS⁸

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 :

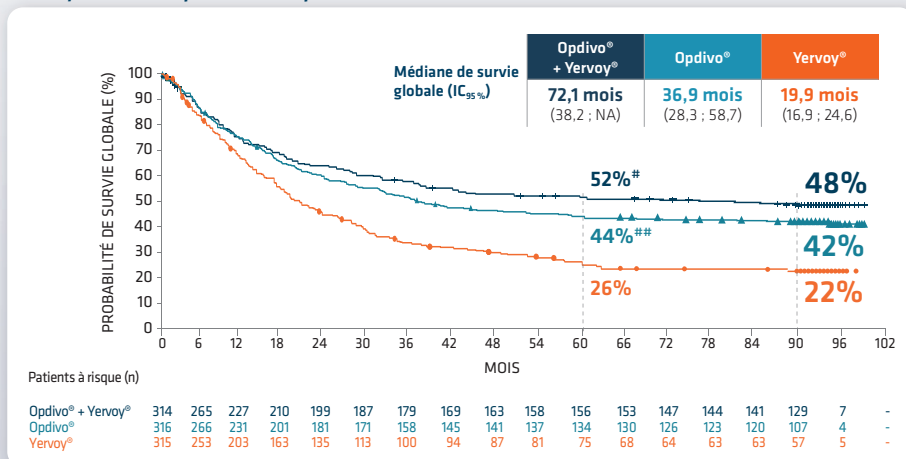
- **Opdivo®** (nivolumab) en monothérapie est un traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique),
- **Opdivo®/Yervoy®** (nivolumab/ipilimumab) en association est un traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique), ECOG 0 ou 1 et sans métastase cérébrale active.

CHECKMATE-067 : OPDIVO® IV + YERVOY® UNE AUGMENTATION DE LA SURVIE DE SURVIE SANS PROGRESSION

Survie globale - co-critère principal^{1,19}

Données à 7,5 ans

Analyse descriptive complémentaire (avec un suivi minimum de 90 mois)



À 28 mois (analyse primaire) :

Opdivo® + Yervoy® vs Yervoy® : HR = 0,55 ; IC_{98%} : 0,42 ; 0,72 ; p < 0,0001

Opdivo® vs Yervoy® : HR = 0,63 ; IC_{98%} : 0,48 ; 0,81 ; p < 0,0001

À 60 mois (analyse descriptive) :

***Opdivo® + Yervoy® vs Yervoy®** : HR = 0,52 ; IC_{95%} : 0,42 ; 0,64 ; p < 0,001

****Opdivo® vs Yervoy®** : HR = 0,63 ; IC_{95%} : 0,52 ; 0,76 ; p < 0,001

À 90 mois (analyse descriptive) :

Opdivo® + Yervoy® vs Yervoy® : HR = 0,53 ; IC_{95%} : 0,44 ; 0,65

Opdivo® vs Yervoy® : HR = 0,63 ; IC_{95%} : 0,52 ; 0,77

Opdivo® + Yervoy® vs Opdivo® : HR = 0,84 ; IC_{95%} : 0,68 ; 1,04*

- Dans les bras ayant reçu l'association **Opdivo®+Yervoy®**, **Opdivo® en monothérapie** et **Yervoy®**, respectivement, **36,0 %**, **49,1 %** et **66,3 %** des patients ont reçu un traitement systémique ultérieur.
- Dans les bras ayant reçu l'association **Opdivo®+Yervoy®**, **Opdivo® en monothérapie** et **Yervoy®**, respectivement, **19,1 %**, **34,2 %** et **48,3 %** des patients ont reçu une immunothérapie ultérieure (incluant un traitement anti-PD-1, un anticorps anti-CTLA-4 ou une autre immunothérapie).
- L'analyse finale (primaire) de la SG a été effectuée lorsque tous les patients avaient un suivi minimum de 28 mois.
- Les résultats de SG lors de cette analyse descriptive complémentaire avec un suivi minimum de 90 mois montrent des résultats cohérents avec l'analyse primaire initiale.
- L'analyse de la SG n'a pas été ajustée pour tenir compte des traitements reçus ultérieurement.
- Des analyses de la SG selon le statut de mutation B-RAF du patient étaient prévues au protocole, mais en absence de test d'interaction significatif (p = 0,25), ces analyses ne sont pas de nature à tirer des conclusions.



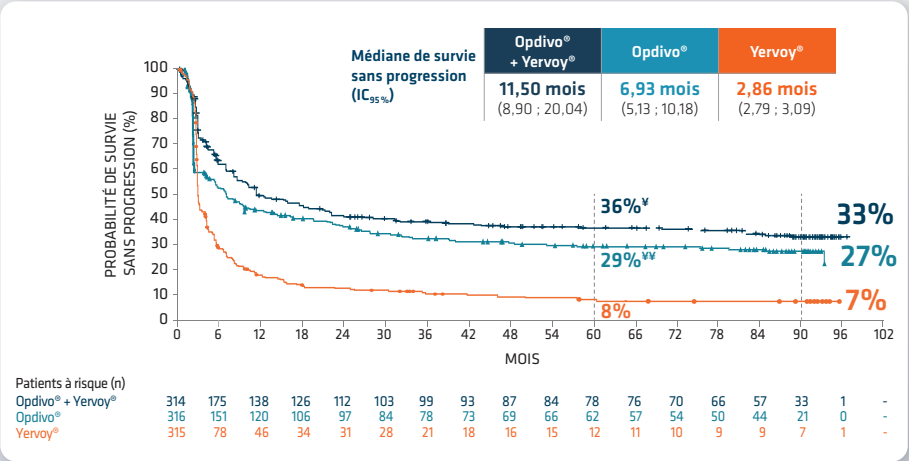
Opdivo® + Yervoy® :
Près d'1 patient sur 2 en vie à 7,5 ans¹

DANS LE MÉLANOME AVANCÉ :
GLOBALE ET DE LA MÉDIANE
QUEL QUE SOIT LE STATUT *BRAF*^{1,7,18,19}

Survie sans progression^Δ - co-critère principal^{1,19}

Données à 7,5 ans

Analyse descriptive (avec un suivi minimum de 90 mois)



À 9 mois (suivi minimum - analyse primaire) :

Opdivo® + Yervoy® vs Yervoy® : HR = 0,42 ; IC_{95%} : 0,31 ; 0,57 ; p < 0,0001

Opdivo® vs Yervoy® : HR = 0,57 ; IC_{95%} : 0,43 ; 0,76 ; p < 0,0001

À 60 mois (analyse descriptive) :

Opdivo® + Yervoy® vs Yervoy® : HR : 0,42 ; IC_{95%} : 0,35 ; 0,51 ; p < 0,001

Opdivo® vs Yervoy® : HR : 0,53 ; IC_{95%} : 0,44 ; 0,64 ; p < 0,001

À 90 mois (analyse descriptive) :

Opdivo® + Yervoy® vs Yervoy® : HR = 0,42 ; IC_{95%} : 0,35 ; 0,51

Opdivo® vs Yervoy® : HR = 0,53 ; IC_{95%} : 0,44 ; 0,64

Opdivo® + Yervoy® vs Opdivo® : HR = 0,79 ; IC_{95%} : 0,65 ; 0,97*

L'analyse primaire de la SSP a été effectuée lorsque les patients avaient un suivi minimum de 9 mois¹.

Opdivo® + Yervoy® :
Près d'1 patient sur 3 n'a pas progressé à 7,5 ans¹

Par rapport à Opdivo® en monothérapie, une augmentation de la SSP pour l'association d'Opdivo® + Yervoy® a été établie uniquement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1. L'amélioration de la SG était similaire entre Opdivo® en association à Yervoy® et Opdivo® en monothérapie chez les patients avec une expression tumorale élevée de PD-L1 (PD-L1 ≥ 1 %).

* L'étude CheckMate-067 n'a pas été conçue pour réaliser une comparaison statistique entre le groupe nivolumab + ipilimumab et le groupe nivolumab. Les différences entre ces 2 groupes ont été évaluées de façon descriptive.

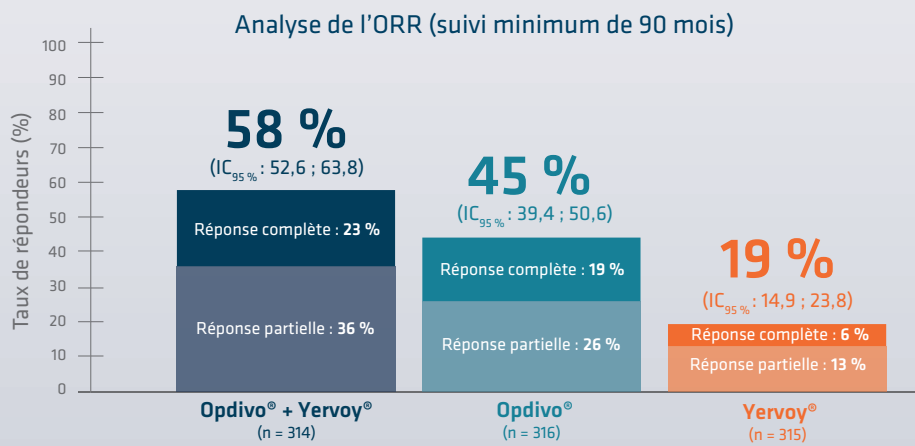
Δ En intention de traiter.

CTLA-4 : Cytotoxic T Lymphocyte Antigen ; HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de Confiance ;
NA : Non Atteint ; PD-L1 : Programmed Cell Death-Ligand ; SG : Survie Globale.

CHECKMATE-067 : OPDIVO® IV + YERVOY® - TAUX DE RÉPONSE OBJECTIVE

**OPDIVO® + YERVOY® : PRÈS DE 6 PATIENTS
SUR 10 EN RÉPONSE OBJECTIVE À 7,5 ANS**

Taux de réponse objective - critère secondaire¹



Le taux de réponse objectif a été mesuré par un comité indépendant de revue radiologique à l'aide des Critères d'Évaluation de la Réponse dans les Tumeurs Solides (RECIST v1.1).

Opdivo® + Yervoy® versus Yervoy® ; Odds ratio : 6,35 (IC_{95%} : 4,38 ; 9,22).

Opdivo® versus Yervoy® ; Odds ratio : 3,54 (IC_{95%} : 2,49 ; 5,16).

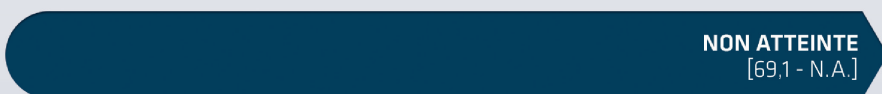
L'étude CheckMate-067 n'a pas été conçue pour réaliser une comparaison statistique entre le groupe Opdivo® + Yervoy® et le groupe Opdivo®. Les différences entre les 2 groupes contenant Opdivo® ont été évaluées de façon descriptive.

CHECKMATE-067 : OPDIVO® IV + YERVOY® - DURÉE MÉDIANE DE RÉPONSE - CRITÈRE EXPLORATOIRE

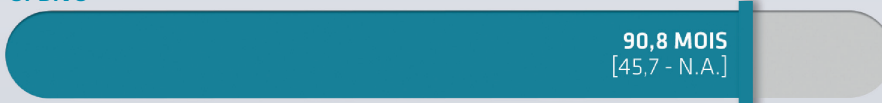
Durée médiane de réponse – critère exploratoire¹

Pour un suivi minimum de 90 mois

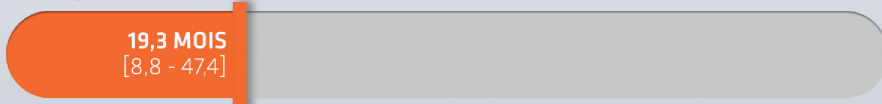
ASSOCIATION OPDIVO® + YERVOY®



OPDIVO®



YERVOY®



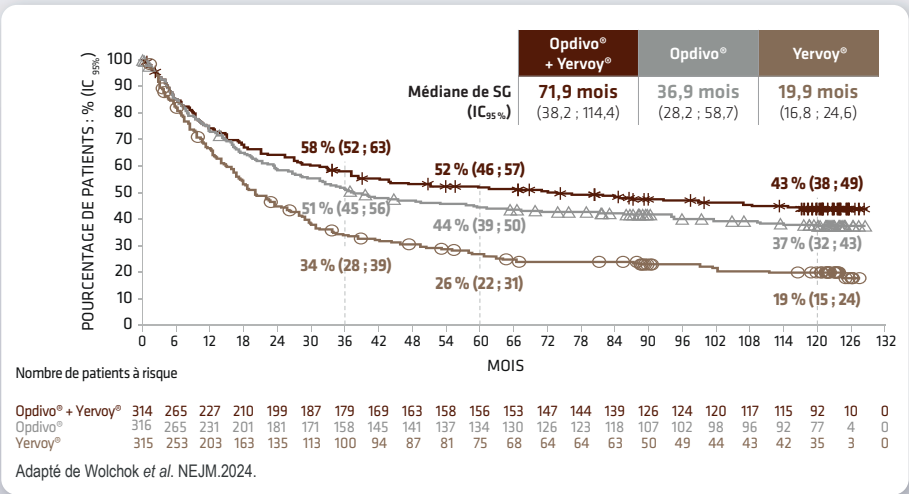
CHECKMATE 067

CHECKMATE-067 : OPDIVO® IV + YERVOY® ANALYSE DESCRIPTIVE NON ÉVALUÉE PAR

Données complémentaires à 10 ans

Les données ci-dessous constituent un suivi à long terme pré-spécifié au protocole de l'étude pivot et documentent l'évolution des résultats à 10 ans.

Survie Globale (SG) ^Δ - co-critère principal ²⁸



Opdivo® + Yervoy® vs Yervoy® : HR = 0,53 ; IC_{95%} : 0,44 ; 0,65

Opdivo® vs Yervoy® : HR = 0,63 ; IC_{95%} : 0,52 ; 0,76

Opdivo® + Yervoy® vs Opdivo® : HR = 0,85 ; IC_{95%} : 0,69 ; 1,05*

Durée minimum de suivi : 120 mois

Durée médiane de suivi : mois (intervalle de suivi)

Opdivo® + Yervoy® : 57,5 mois (0,1 - 128,1)

Opdivo® : 36,0 mois (0 - 128,1)

Yervoy® : 18,6 mois (0 - 127,2)

* L'étude Checkmate-067 n'a pas été conçue pour réaliser une comparaison statistique entre le groupe nivolumab + ipilimumab et le groupe nivolumab. Les différences entre ces 2 groupes ont été évaluées de façon descriptive.

^Δ En intention de traiter.

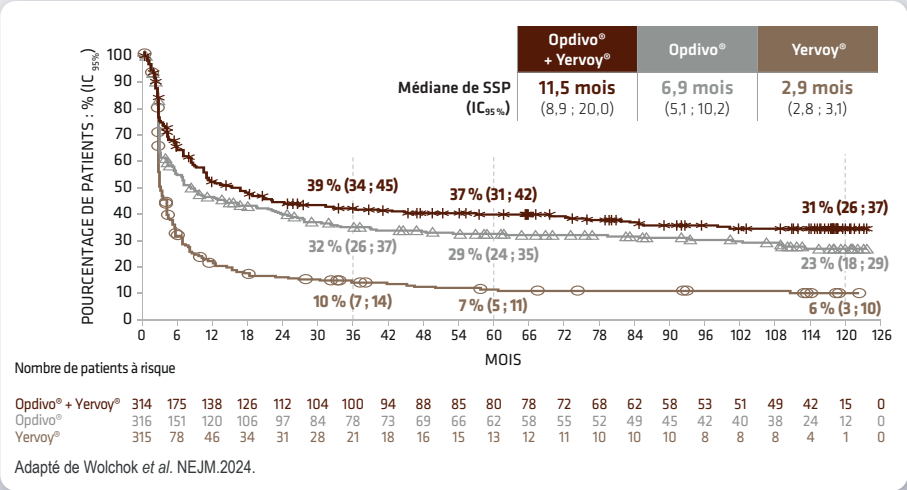
- DONNÉES COMPLÉMENTAIRES À 10 ANS

LES AUTORITÉS DE SANTÉ

Données complémentaires à 10 ans

Les données ci-dessous constituent un suivi à long terme pré-spécifié au protocole de l'étude pivot et documentent l'évolution des résultats à 10 ans.

Survie Sans Progression (SSP) ^Δ - co-critère principal ²⁸



Opdivo® + Yervoy® vs Yervoy® : HR = 0,42 ; IC_{95%} : 0,35 ; 0,51

Opdivo® vs Yervoy® : HR = 0,54 ; IC_{95%} : 0,45 ; 0,65

Opdivo® + Yervoy® vs Opdivo® : HR = 0,79 ; IC_{95%} : 0,65 ; 0,96*

Durée minimum de suivi : 120 mois

Durée médiane de suivi : mois (intervalle de suivi)

Opdivo® + Yervoy® : 57,5 mois (0,1 - 128,1)

Opdivo® : 36,0 mois (0 - 128,1)

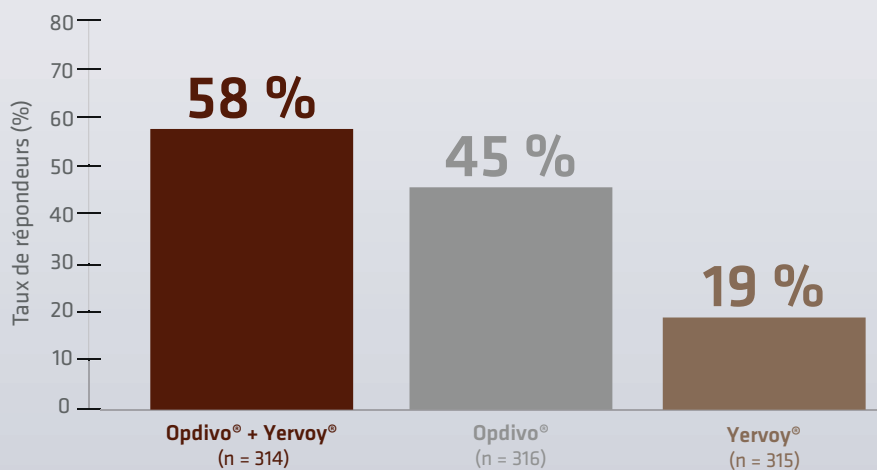
Yervoy® : 18,6 mois (0 - 127,2)

CHECKMATE-067 : OPDIVO® IV + YERVOY® ANALYSE DESCRIPTIVE NON ÉVALUÉE PAR

Données complémentaires à 10 ans

Les données ci-dessous constituent un suivi à long terme pré-spécifié au protocole de l'étude pivot et documentent l'évolution des résultats à 10 ans.

Taux de réponse objective* - critère secondaire²⁸



* Il s'agit des taux de réponse objective non confirmés.

- DONNÉES COMPLÉMENTAIRES À 10 ANS

LES AUTORITÉS DE SANTÉ

Données complémentaires à 10 ans

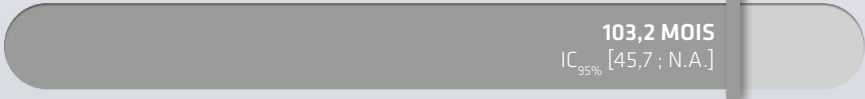
Les données ci-dessous constituent un suivi à long terme pré-spécifié au protocole de l'étude pivot et documentent l'évolution des résultats à 10 ans.

Durée médiane de réponse - critère exploratoire²⁸

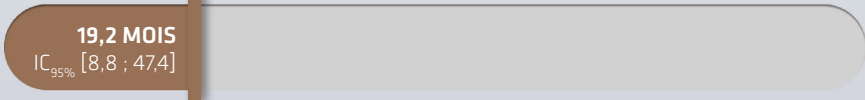
ASSOCIATION OPDIVO® + YERVOY®



OPDIVO®



YERVOY®



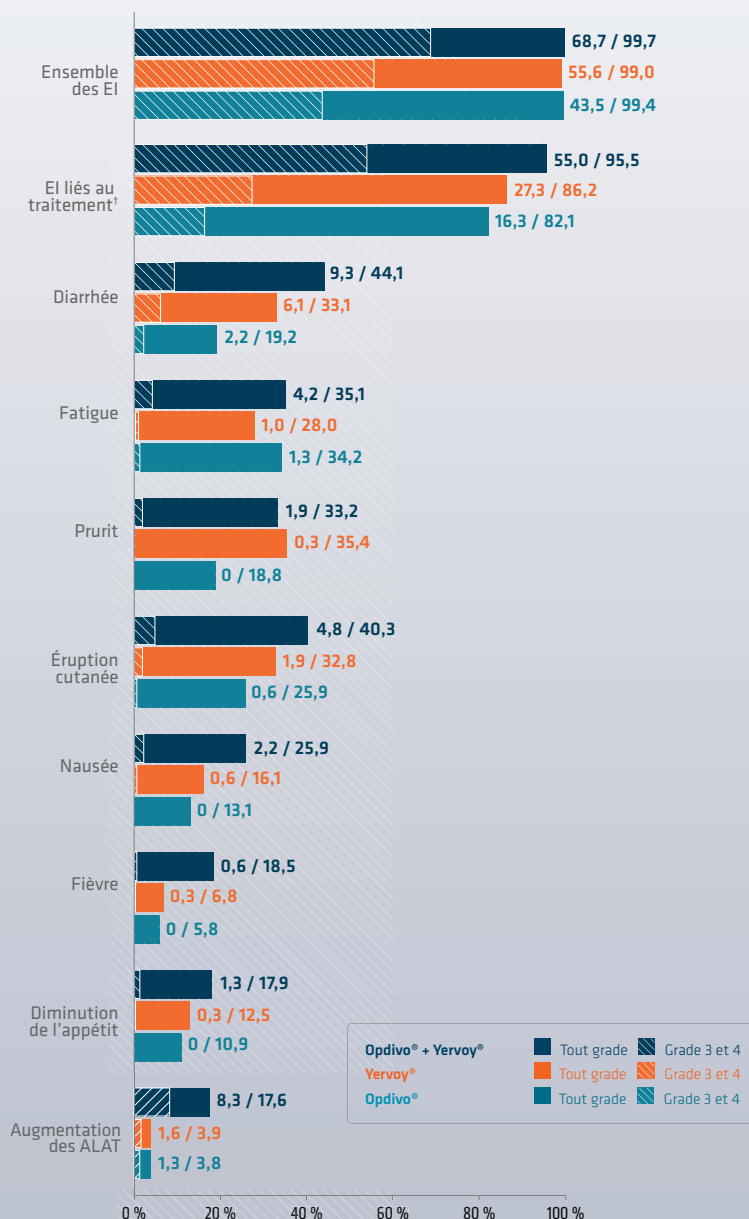
CHECKMATE 067

L'étude Checkmate-067 n'a pas été conçue pour réaliser une comparaison statistique entre le groupe nivolumab + ipilimumab et le groupe nivolumab.
Les différences entre les 2 groupes contenant de l'Opdivo® ont été évaluées de façon descriptive.

CHECKMATE-067 : OPDIVO® IV ET EN MONOTHÉRAPIE DANS

Effets indésirables (EI) ¹⁸

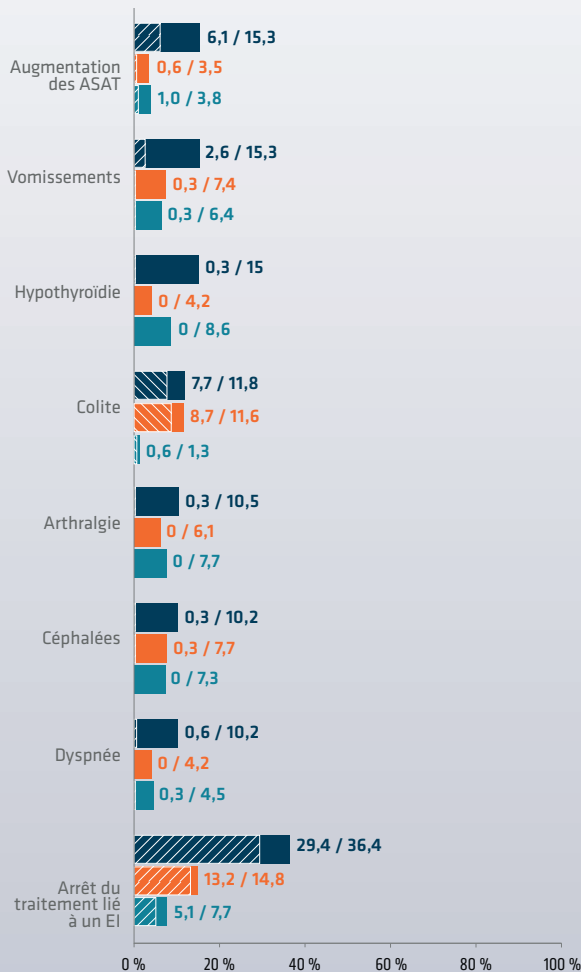
(suivi de 100 jours après la dernière dose de médicament)



Des cas de pneumopathies inflammatoires ou interstitielles diffuses sévères, de myotoxicité (myosite, myocardite, et rhabdomyolyse), de Graft Versus Host Disease (GVHD), ainsi que des rares cas de Nécrolyse Épidermique Toxique (NET), de Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave (se présentant comme un chevauchement de deux ou des trois maladies) dont certains d'issue fatale ont été observés avec le traitement par Opdivo® ou Opdivo® en association à Yervoy®.

† Ces EI liés au traitement ont été rapportés pour au moins 10 % des patients dans les trois groupes d'étude.

EN ASSOCIATION À YERVOY® L'ÉTUDE CM067 - TOLÉRANCE ¹⁸



1 décès lié à Opdivo® et 1 décès lié à Yervoy®*

Tolérance de l'étude - suivi minimum de 120 mois²⁸

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé depuis l'analyse à 5 ans.

* Décès lié à une neutropénie dans le bras nivolumab. Décès lié à un arrêt cardiaque dans le bras ipilimumab.

ALAT : ALanine AminoTransférase ; **ASAT** : ASpartate AminoTransférase ;
EI : Effets Indésirables ; **GVHD** : Graft Versus Host Disease.
La sévérité des EI a été évaluée selon la *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, version 4.0.²³

OPDIVO[®]
(nivolumab)



YERVOY[®]
(ipilimumab)

Retrouvez la place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo[®] IV en situation métastatique en monothérapie ou en association à Yervoy[®] en pages 5 et 6.

CHECKMATE-067 : Opdivo[®] IV en association à Yervoy[®] dans le mélanome avancé.[#]

Quel que soit le statut *BRAF*⁷

Efficacité

**Une survie globale durable
pour près d'1 patient sur 2 à 7,5 ans^{**1}**

Tolérance

**95,5 % d'effets indésirables
liés au traitement dont 55 % de grades 3-4,
1 décès lié à Opdivo[®] et 1 décès lié à Yervoy[®]¹⁸**

Une prise en charge établie des EI d'origine immunologique¹

Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la SSP pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab a été établie uniquement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1.¹

L'amélioration de la SG était similaire entre nivolumab en association à l'ipilimumab et nivolumab en monothérapie chez les patients avec une expression tumorale élevée de PD-L1 (PD-L1 $\geq 1\%$).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 compte les profils d'efficacité et de sécurité observés avec l'association par rapport à nivolumab en monothérapie.¹

[#] Dans le mélanome avancé : non résecable ou métastatique.

^{**} Issu des données de l'étude CheckMate 067 (analyse descriptive complémentaire) :

Taux de SG et IC_{95%} à 90 mois :

- Nivolumab + ipilimumab : 48 % (42 ; 53)
- Nivolumab : 42 % (36 ; 47)
- Ipilimumab : 22 % (18 ; 27)

Des analyses de la SG selon le statut de mutation B-RAF du patient étaient prévus au protocole, mais en absence de test d'interaction significatif ($p = 0,25$), ces analyses ne sont pas de nature à tirer des conclusions.



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 à l'administration, comprenant une carte patient. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

CHECKMATE-067 : Opdivo® IV en monothérapie dans le mélanome avancé.*

Efficacité

Une survie globale prolongée à 7,5 ans pour 42 % des patients, dans une population incluant des patients présentant une mutation *BRAF***¹

Tolérance

82,1 % d'effets indésirables liés au traitement dont 16,3 % de grades 3-4 et 1 décès lié à Opdivo®¹⁸

Une prise en charge établie des EI d'origine immunologique¹

OPDIVO® EN MONOTHÉRAPIE : ÉTUDIÉ CHEZ

TOLÉRANCE POOLÉE D'OPDIVO® EN MONOTHÉRAPIE¹

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 à l'administration, comprenant une carte patient. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

Suivi minimum	■ Ensemble des données poolées chez les patients adultes traités par Opdivo® en monothérapie dans différents types de tumeur (n= 4 646) avec un suivi minimum de 2,3 à 28 mois.
Effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 % des patients)	■ 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 %).
Intensité des effets indésirables	■ La majorité des effets indésirables était d'intensité légère à modérée (grade 1 ou 2). L'incidence des effets indésirables de Grades 3 à 5 était de 44 %, dont 0,3 % de cas d'effets indésirables d'issue fatale attribués au traitement à l'étude.
Note sur le CBNPC	■ Avec un suivi minimum de 63 mois dans le CBNPC, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié.
Note sur certains effets indésirables	■ Des cas de pneumopathies inflammatoires ou interstitielles diffuses sévères, de myotoxicité (myosite, myocardite, et rhabdomyolyse), de <i>Graft Versus Host Disease</i> (GVHD), ainsi que des rares cas de Nécrolyse Épidermique Toxique (NET), de Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave (se présentant comme un chevauchement de deux ou des trois maladies) dont certains d'issue fatale ont été observés avec le traitement par Opdivo® ou Opdivo® en association à Yervoy®.
Sécurité d'Opdivo® SC 	■ La sécurité d'Opdivo® SC était similaire au profil de sécurité connu de la formulation d'Opdivo® IV, avec un effet indésirable supplémentaire de réaction au site d'injection (7 % dans le bras Opdivo® SC [n = 247] contre 0 % dans le bras Opdivo® IV [n = 245]).
Note sur la sécurité relative à la population pédiatrique (Uniquement Opdivo® IV)	■ Chez les patients pédiatriques (n = 97), présentant des tumeurs hématologiques ou solides récidivantes ou réfractaires, incluant le mélanome avancé, le profil de sécurité a été généralement comparable à celui observé chez les adultes traités par Opdivo® en monothérapie (33 % des patients ont présenté un EI de grade 3 ou 4). Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié. Les données de sécurité à long terme ne sont pas disponibles pour l'utilisation d'Opdivo® chez les adolescents âgés de 12 ans et plus.

Pour plus d'informations sur le profil de tolérance, consultez le RCP Opdivo®.

UN PROFIL DE TOLÉRANCE 4646 PATIENTS¹

Opdivo® en monothérapie : effets indésirables très fréquents et fréquents¹

Les fréquences des effets indésirables présentés dans le tableau ci-contre peuvent ne pas être attribuables en totalité à Opdivo® seul mais peuvent être en partie dues à la maladie sous-jacente.

	Très fréquents (≥ 10 %)	Fréquents (≥ 1 % à < 10 %)
Infections et infestations	Infection des voies aériennes supérieures	Pneumonie*, bronchite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphopénie ^Δ , anémie ^Δ , leucopénie ^Δ , neutropénie ^{*Δ} , thrombopénie ^Δ	
Affections du système immunitaire		Réaction liée à la perfusion (incluant syndrome de libération de cytokine), hypersensibilité (incluant réaction anaphylactique)
Affections endocriniennes		Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, thyroïdite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit, hyperglycémie ^Δ	Déshydratation, perte de poids, hypoglycémie ^Δ
Affections du système nerveux	Céphalées	Neuropathie périphérique, sensation vertigineuse
Affections oculaires		Vision trouble, sécheresse oculaire
Affections cardiaques		Tachycardie, fibrillation auriculaire
Affections vasculaires		Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée*, toux	Pneumopathie inflammatoire* épanchement pleural
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, vomissements, nausée, douleurs abdominales, constipation	Colite*, stomatite, sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée ^Δ , prurit	Vitiligo, peau sèche, érythème, alopecie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur musculo-squelettique ^Δ , arthralgie	Arthrite
Affections du rein et des voies urinaires		Insuffisance rénale (incluant insuffisance rénale aiguë)*

Effets indésirables peu fréquents ou rares d'issue fatale* : encéphalite^Δ, myocardite, nécrolyse épidermique toxique^Δ, syndrome de Stevens-Johnson, myosite (notamment polymyosite), rhabdomyolyse^Δ, syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave[#]

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

[#] Se présentant comme un chevauchement de deux ou des trois maladies.

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

OPDIVO® EN MONOTHÉRAPIE : ÉTUDIÉ CHEZ

Opdivo® en monothérapie : effets indésirables très fréquents et fréquents¹

	Très fréquents (≥ 10 %)	Fréquents (≥ 1 % à < 10 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, fièvre	Douleur, douleur thoracique, œdème ^Δ Réaction au site d'injection (uniquement pour la forme SC) ^Δ
Investigations ^Δ	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

Effets indésirables peu fréquents ou rares d'issue fatale* : encéphalite^Δ, myocardite, nécrolyse épidermique toxique^Δ, syndrome de Stevens-Johnson, myosite (notamment polymyosite), rhabdomyolyse^Δ, syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave[#]

* Des cas d'issue fatale ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours.

^Δ Pour plus d'information, se référer à la section « Nivolumab en monothérapie » dans la rubrique Effets indésirables du RCP Opdivo®.

[#] Se présentant comme un chevauchement de deux ou des trois maladies.

ALAT : ALanine AminoTransférase ; **ASAT** : ASpartate AminoTransférase ;

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

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

UN PROFIL DE TOLÉRANCE

4646 PATIENTS¹

Tolérance d'Opdivo® en monothérapie : effets indésirables de grade 3, 4 ou 5

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 à l'administration, comprenant une carte patient. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

Effets indésirables	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 (diarrhée, colite ; ou selles fréquentes)	1,4	< 0,1	-
Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique	0,4	< 0,1	-
Effets indésirables cutanés d'origine immunologique	1,3	-	-*
Hépatite d'origine immunologique	1,6	0,3	-
Hypersensibilités/réactions liées à la perfusion	0,2	0,1	-
Endocrinopathies d'origine immunologique - Troubles thyroïdiens (incluant hypothyroïdie et hyperthyroïdie) - Hypophysite - Hypopituitarisme - Insuffisance surrénalienne (incluant une insuffisance corticosurrénalienne secondaire, une insuffisance corticosurrénalienne aiguë et une diminution de la corticotrophine sanguine) - Diabète sucré (incluant diabète sucré de type 1 et acidocétose diabétique)	0,2 0,2 < 0,1 0,2 0,2	- < 0,1 - - < 0,1	- - - - -
Anomalies des valeurs biologiques (anémies, thrombopénies, leucopénies, lymphopénies, neutropénies, augmentation du taux de phosphatases alcalines, augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT, augmentation du taux de bilirubine totale, augmentation du taux de créatinine, hyperglycémies, hypoglycémies, augmentation de l'amylase, augmentation de la lipase, hyponatrémies, hypernatrémies, hyperkaliémies, hypokaliémies, hypercalcémies, hypocalcémies, hypermagnésémies, hypomagnésémies et hypoalbuminémies).	Pour plus d'informations sur les anomalies biologiques de grade 3 et 4, veuillez vous référer au RCP		-

ALAT : ALanine AminoTransférase ; **ASAT** : ASpartate AminoTransférase ;
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.

* De rares cas de SSJ et de NET, dont certains d'issue fatale, ont été observés.

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

TOLÉRANCE POOLÉE D'OPDIVO® (AVEC OU SANS CHIMIOTHÉRAPIE) DANS

TOLÉRANCE POOLÉE D'OPDIVO® EN ASSOCIATION À YERVVOY® (AVEC OU SANS CHIMIOTHÉRAPIE)

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 à l'administration, comprenant une carte patient. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

Suivi minimum	■ Ensemble des données poolées chez les patients adultes traités par Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) dans différents types de tumeur (n = 2 626) avec un suivi minimum de 6 à 47 mois.
Effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %)	■ Fatigue (47 %), diarrhée (35 %), éruption cutanée (37 %), nausée (27 %), prurit (29 %), douleur musculo squelettique (26 %), fièvre (23 %), diminution de l'appétit (22 %), toux (21 %), vomissements (18 %), constipation (18 %), arthralgie (18 %), douleurs abdominales (18 %), dyspnée (17 %), hypothyroïdie (16 %), céphalée (15 %), infection des voies aériennes supérieures (13 %), œdème (13 %) et sensation vertigineuse (10 %).
Intensité des effets indésirables	■ L'incidence des effets indésirables de grades 3 à 5 était de 66 % pour Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie), dont 1 % de cas d'effets indésirables d'issue fatale attribués au traitement à l'étude.
Effets indésirables selon la dose en association	■ Chez les patients traités par Opdivo® 1 mg/kg en association à Yervoy® 3 mg/kg pour un mélanome, les effets indésirables signalés avec un taux d'incidence supérieur de ≥ 10 % par rapport aux taux signalés dans l'ensemble des données poolées d'Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) ont été : fatigue (62 %), éruption cutanée (57 %), diarrhée (52 %), nausée (42 %), prurit (40 %), fièvre (36 %) et céphalée (26 %). ■ Chez les patients traités par Opdivo® 360 mg en association à Yervoy® 1 mg/kg et à une chimiothérapie pour un CBNPC, les effets indésirables signalés avec un taux d'incidence supérieur de ≥ 10 % par rapport aux taux signalés dans l'ensemble des données poolées d'Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) ont été : anémie (32 %) et neutropénie (15 %).
Note sur la sécurité relative à la population pédiatrique	■ Chez les patients pédiatriques (n = 97) présentant des tumeurs hématologiques ou solides récidivantes ou réfractaires, incluant le mélanome avancé, le profil de sécurité a été généralement comparable à celui observé chez les adultes traités par Opdivo® en association avec Yervoy® (30 % des patients ont présenté un EI de grade 3 ou 4). Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié. 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.
Note sur certains effets indésirables	■ Des cas de pneumopathies inflammatoires ou interstitielles diffuses sévères, de myotoxicité (myosite, myocardite, et rhabdomyolyse), de Graft Versus Host Disease (GVHD), ainsi que des rares cas de Nécrolyse Épidermique Toxique (NET), de Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave (se présentant comme un chevauchement de deux ou des trois maladies) dont certains d'issue fatale ont été observés avec le traitement par Opdivo® ou Opdivo® en association à Yervoy®.

Lorsqu'Opdivo® et Yervoy® sont administrés en association, consultez le RCP des

EN ASSOCIATION À YERVOY®

DIFFÉRENTS TYPES DE TUMEURS ^{1,2}

Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) : effets indésirables très fréquents et fréquents

■ Les effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous peuvent ne pas être entièrement attribuables à Opdivo® seul ou en association à d'autres agents thérapeutiques, mais peuvent être dus en partie à la maladie sous-jacente ou au médicament utilisé en association.

	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)
Infections et infestations	Infection des voies aériennes supérieures	Pneumonie, bronchite, conjonctivite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie ^Δ , thrombopénie ^Δ , leucopénie ^Δ , lymphopénie ^Δ , neutropénie ^Δ	Eosinophilie
Affections du système immunitaire	Réaction liée à la perfusion (dans le MPM)	Réaction liée à la perfusion (incluant syndrome de libération de cytokine), hypersensibilité
Affections endocriniennes	Hypothyroïdie	Hyperthyroïdie, thyroïdite, insuffisance surrénalienne, hypophysite, hypopituitarisme, diabète sucré
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit, hyperglycémie ^Δ , hypoglycémie ^Δ	Déshydratation, hypoalbuminémie, hypophosphatémie, perte de poids
Affections du système nerveux	Céphalées	Neuropathie périphérique, sensation vertigineuse
Affections oculaires		Vision trouble, sécheresse oculaire
Affections cardiaques		Tachycardie, fibrillation auriculaire
Affections vasculaires		Hypertension

Effets indésirables peu fréquents ou rares d'issue fatale* : myocardite, arythmie (incluant arythmie ventriculaire), perforation intestinale, nécrolyse épidermique toxique^Δ, myosite (notamment polymyosite), rhabdomyolyse, syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave^Δ.

* Des cas d'issue fatale ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours.

^Δ Pour plus d'information se référer à la section « Nivolumab en association à d'autres agents thérapeutiques » dans la rubrique Effets indésirables du RCP Opdivo®.

^Δ Se présentant comme un chevauchement de deux ou des trois maladies.

GVHD : Graft Versus Host Disease ; **MPM** : Mésothéliome Pleural Malin ;
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.

Pour plus d'informations sur le profil de tolérance et sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez les RCP Opdivo® et Yervoy®.

composants respectifs du traitement en association, avant initiation du traitement.

TOLÉRANCE POOLÉE D'OPDIVO® (AVEC OU SANS CHIMIOTHÉRAPIE) DANS

Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) : effets indésirables très fréquents et fréquents

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 à l'administration, comprenant une carte patient. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux, dyspnée	Pneumopathie inflammatoire*, embolie pulmonaire*, épanchement pleural
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, vomissements, nausée, douleurs abdominales, constipation	Colite*, pancréatite, stomatite, gastrite, sécheresse buccale
Affections hépatobiliaires		Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée ^Δ , prurit	Alopécie, vitiligo, urticaire, peau sèche, érythème
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Douleur musculo-squelettique ^Δ , arthralgie	Spasmes musculaires, faiblesse musculaire, arthrite
Affections du rein et des voies urinaires		Insuffisance rénale (incluant insuffisance rénale aiguë)*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, fièvre, œdème (incluant œdème périphérique)	Douleur thoracique, douleur, frissons
Investigations	Augmentation du taux de phosphatases alcalines ^Δ , augmentation du taux d'ASAT ^Δ , augmentation du taux d'ALAT ^Δ , augmentation du taux de bilirubine totale ^Δ , augmentation du taux de créatinine ^Δ , augmentation de l'amylase ^Δ , augmentation de la lipase ^Δ , hyponatrémie ^Δ , hyperkaliémie ^Δ , hypokaliémie ^Δ , hypercalcémie ^Δ , hypocalcémie ^Δ , hypomagnésémie	Hypernatrémie ^Δ , hypermagnésémie ^Δ , augmentation du taux de la thyroestimuline, augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase

Effets indésirables peu fréquents ou rares d'issue fatale* : myocardite, arythmie (incluant arythmie ventriculaire), perforation intestinale, nécrolyse épidermique toxique^Δ, myosite (notamment polymyosite), rhabdomyolyse, syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave[#].

* Des cas d'issue fatale ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours.

^Δ Pour plus d'information se référer à la section « Nivolumab en association à d'autres agents thérapeutiques » dans la rubrique Effets indésirables du RCP Opdivo®.

[#] Se présentant comme un chevauchement de deux ou des trois maladies.

ALAT : ALanine AminoTransférase ; **ASAT** : ASpartate AminoTransférase ;

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.

Pour plus d'informations sur les effets indésirables peu
Lorsqu'Opdivo® et Yervoy® sont administrés en association, consultez

EN ASSOCIATION À YERVOY®

DIFFÉRENTS TYPES DE TUMEURS ^{1,2}

Tolérance d'Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) : effets indésirables de grade 3, 4 ou 5

Effets indésirables	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Grade 5 (%)
Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique (incluant pneumopathie interstitielle diffuse)	1,0	0,3	0,2
Diarrhées ou colites d'origine immunologique ^a	6,4	0,2	< 0,1
Hépatite d'origine immunologique ^b	8,3	1,3	0,3
Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique	0,8	0,4	< 0,1
Effets indésirables cutanés d'origine immunologique ^c	4,6	0,1	- [*]
Endocrinopathies d'origine immunologique - Troubles thyroïdiens - Hypophysite (incluant une hypophysite lymphocitaire) - Hypopituitarisme - Insuffisance surrénalienne (incluant une insuffisance corticosurrénalienne secondaire, une insuffisance corticosurrénalienne aiguë, une corticotrophine sanguine diminuée et une insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire) - Diabète sucré (incluant un diabète sucré de type 1 et une acidocétose diabétique)	1,0 1,5 0,5 1,6 0,3	- - - 0,2 0,2	- - - - -
Hypersensibilités/réactions liées à la perfusion	0,2	< 0,1	-
Anomalies des valeurs biologiques (anémies, thrombopénies, leucopénies, lymphopénies, neutropénies, augmentation du taux de phosphatases alcalines, augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT, augmentation du taux de bilirubine totale, augmentation du taux de créatinine, hyperglycémies, hypoglycémies, augmentation de l'amylase, augmentation de la lipase, hypocalcémies, hypercalcémies, hyperkaliémies, hypokaliémies, hypermagnésémies, hypomagnésémies, hyponatrémies et hypernatrémies)	Pour plus d'informations sur les anomalies biologiques de grade 3 et 4, veuillez vous référer au RCP		-

a. Chez les patients traités par Opdivo® 1 mg/kg en association avec Yervoy® 3 mg/kg pour un mélanome, l'incidence des diarrhées ou colites de grade 3 était de 15,8 % et celle de grade 4 était de 0,4 %. **b.** Chez les patients traités par Opdivo® 1 mg/kg en association avec Yervoy® 3 mg/kg, l'incidence des anomalies des tests de la fonction hépatique étaient de 15,8 % pour le grade 3 et de 1,8 % pour le grade 4 pour un mélanome et étaient de 14,2 % pour le Grade 3 et de 2,7 % pour le Grade 4 pour un CHC. **c.** Chez les patients traités par Opdivo® 1 mg/kg en association avec Yervoy® 3 mg/kg pour un mélanome, l'incidence des éruptions cutanées de grade 3 était de 7,8 %.

^{*}De rares cas de SSJ et de NET, dont certains d'issue fatale, ont été observés.
fréquents ou rares, consultez le RCP Opdivo® et le RCP Yervoy®.
le RCP des composants respectifs du traitement en association, avant initiation du traitement.

RECOMMANDATIONS DE MODIFICATION DU TRAITEMENT PAR OPDIVO® EN MONOTHÉRAPIE OU EN ASSOCIATION À YERVOY® 1,2

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 à l'administration, comprenant une carte patient. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

EI de grades 2 à 4	■ Arrêter définitivement le traitement par Opdivo® en monothérapie ou par Opdivo® en association à Yervoy® 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.
Signes ou symptômes de myotoxicité	■ Mettre en place une surveillance étroite et adresser le patient à un spécialiste pour évaluation et traitement sans délai.
Signes ou symptômes de SSJ ou NET	■ Interrompre le traitement par Opdivo® ou par Opdivo® en association à Yervoy® et adresser le patient à un service spécialisé pour évaluation et traitement.
Diagnostic de colite immunologique réfractaire aux corticoïdes	■ Envisager l'ajout d'un agent immunosuppresseur alternatif au traitement par corticoïdes ou le remplacement du traitement par corticoïdes.

La prise en charge détaillée des EI est décrite dans les rubriques suivantes :

- **Modifications de traitement : recommandations selon les effets indésirables d'origine immunologique (EI)**
- **Modifications de traitement : prise en charge des EI selon le classement par organe**

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

Lorsqu'Opdivo® est administré en association à Yervoy®, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement.

Pour plus d'informations sur les effets indésirables, se référer aux RCP d'Opdivo® et de Yervoy®



BON USAGE

MODIFICATION DU TRAITEMENT PAR OPDIVO® YERVOY® : RECOMMANDATIONS SELON LES EFFETS

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 à l'administration, comprenant une carte patient. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

EII	SÉVÉRITÉ
Pneumopathie inflammatoire 	Pneumopathie de Grade 2
	Pneumopathie de Grade 3 ou 4
Diarrhées ou colites 	Diarrhée ou colite de Grade 2
	Diarrhée ou colite de Grade 3 § : Opdivo®
	Diarrhée ou colite de Grade 3 μ : Opdivo® + Yervoy®a
	Diarrhée ou colite de Grade 4
Hépatite sans CHC 	Élévation de Grade 2 des aspartate aminotransférases (ASAT), des alanine aminotransférases (ALAT), ou de la bilirubine totale
	Élévation de Grade 3 ou 4 des ASAT, ALAT, ou de la bilirubine totale
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
(Uniquement Opdivo®IV)	La valeur des taux d'ASAT/ALAT augmente à > 10 fois la LSN ou la bilirubine totale augmente à > 3 fois la LSN

Lorsqu'Opdivo® est administré en association à Yervoy®, si l'un des traitements est suspendu, l'autre traitement devra aussi être suspendu.

Si l'administration est reprise après un temps différé, le traitement d'Opdivo® en monothérapie ou en association peut être repris sur la base de l'évaluation individuelle du patient.

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 Opdivo® et du RCP Yervoy®.

Lorsqu'Opdivo® est administré en association à Yervoy®, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement.

Pour plus d'informations sur les effets indésirables, se référer aux RCP d'Opdivo® et de Yervoy®

EN MONOTHÉRAPIE OU EN ASSOCIATION À INDÉSIRABLES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE (EII)^{1,2}

MODIFICATION DE TRAITEMENT



Suspendre la (les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes, l'amélioration des anomalies radiographiques, et la fin du traitement par corticoïdes



Arrêt définitif du traitement



Suspendre la (les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire



§ : Suspendre la (les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes



μ : Arrêt définitif du traitement



Arrêt définitif du traitement



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



Arrêt définitif du traitement



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



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).²⁰

EII : Effets Indésirables d'origine Immunologique.

a. 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.

MODIFICATION DU TRAITEMENT PAR OPDIVO® YERVOY® : RECOMMANDATIONS SELON LES EFFETS

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 à l'administration, comprenant une carte patient. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

EII	SÉVÉRITÉ
Néphrite et dysfonction rénale 	Élévation de la créatininémie de Grade 2 ou 3
	Élévation de la créatininémie de Grade 4
Endocrinopathies 	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypophysite symptomatiques de Grade 2 ou 3, insuffisance surrénalienne de Grade 2, diabète de Grade 3
	Hypothyroïdie de Grade 4, hyperthyroïdie de Grade 4, hypophysite de Grade 4, insuffisance surrénalienne de Grade 3 ou 4, Diabète de Grade 4
Effets indésirables cutanés 	Eruption cutanée de Grade 3
	Eruption cutanée de Grade 4
	Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou nécrolyse épidermique toxique (NET)
Myocardite 	Myocardite de Grade 2
	Myocardite de Grade 3 ou 4
Syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave^d 	Syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave de Grade 2
	Syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave de Grade 3 ou 4
Autres effets indésirables	Grade 3 (première apparition)
	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 prednisonne ou équivalent par jour

Lorsqu'Opdivo® est administré en association à Yervoy®, si l'un des traitements est suspendu, l'autre traitement devra aussi être suspendu.

Si l'administration est reprise après un temps différé, le traitement d'Opdivo® en monothérapie ou en association peut être repris sur la base de l'évaluation individuelle du patient.

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 Opdivo® et du RCP Yervoy®.

Lorsqu'Opdivo® est administré en association à Yervoy®, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement.

Pour plus d'informations sur les effets indésirables, se référer aux RCP d'Opdivo® et de Yervoy®

EN MONOTHÉRAPIE OU EN ASSOCIATION À INDÉSIRABLES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE (EII)^{1,2}

MODIFICATION DE TRAITEMENT



Suspendre la (les) dose(s) jusqu'au retour de la créatininémie à la valeur initiale et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes



Arrêt définitif du traitement



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^b tant qu'il n'y a pas de présence de symptômes



Arrêt définitif du traitement



Suspendre la (les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes



Arrêt définitif du traitement



Arrêt définitif du traitement (Voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP Opdivo® et du RCP Yervoy®)



Suspendre la (les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes^c



Arrêt définitif du traitement



Suspendre la (les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes



Arrêt définitif du traitement



Suspendre la (les) dose(s)



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).²⁰

EII : Effets Indésirables d'origine Immunologique.

b. 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®.

c. La tolérance de la reprise du traitement par nivolumab ou par nivolumab en association à l'ipilimumab, chez les patients ayant présenté précédemment une myocardite d'origine immunologique, n'est pas connue.

d. Se présentant comme un chevauchement de deux ou des trois maladies. Le grade le plus sévère du CTCAE pour les événements individuels doit être pris en compte pour évaluer la recommandation de modification du traitement.

MODIFICATIONS DE TRAITEMENT : PRISE EN CHARGE



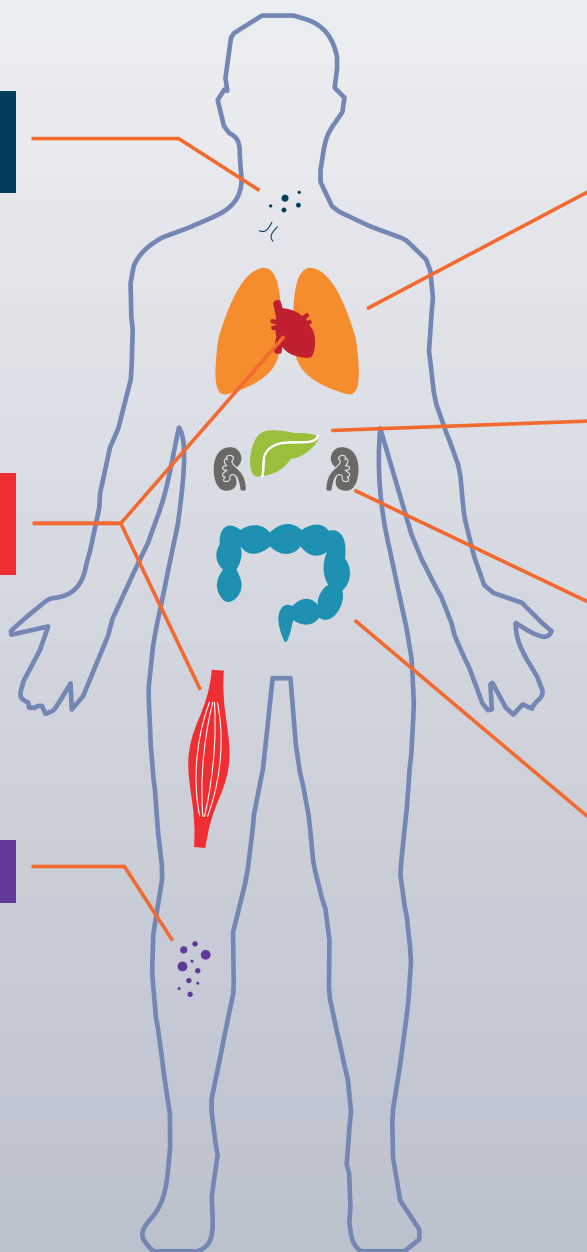
**Système
endocrinien**



**Fibres
musculaires**



Peau



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 EII SELON LE CLASSEMENT PAR ORGANE^{1,2,20}

Poumons



Foie



Reins



Intestins



BON USAGE

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

MODIFICATIONS DE TRAITEMENT : PRISE EN CHARGE



Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique ^{1,2,20}

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 à l'administration, comprenant une carte patient. 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®.

DES EII SELON LE CLASSEMENT PAR ORGANE

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.

MODIFICATIONS DE TRAITEMENT : PRISE EN CHARGE



Colite et diarrhée d'origine immunologique^{1,2,20}

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 à l'administration, comprenant une carte patient. 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.

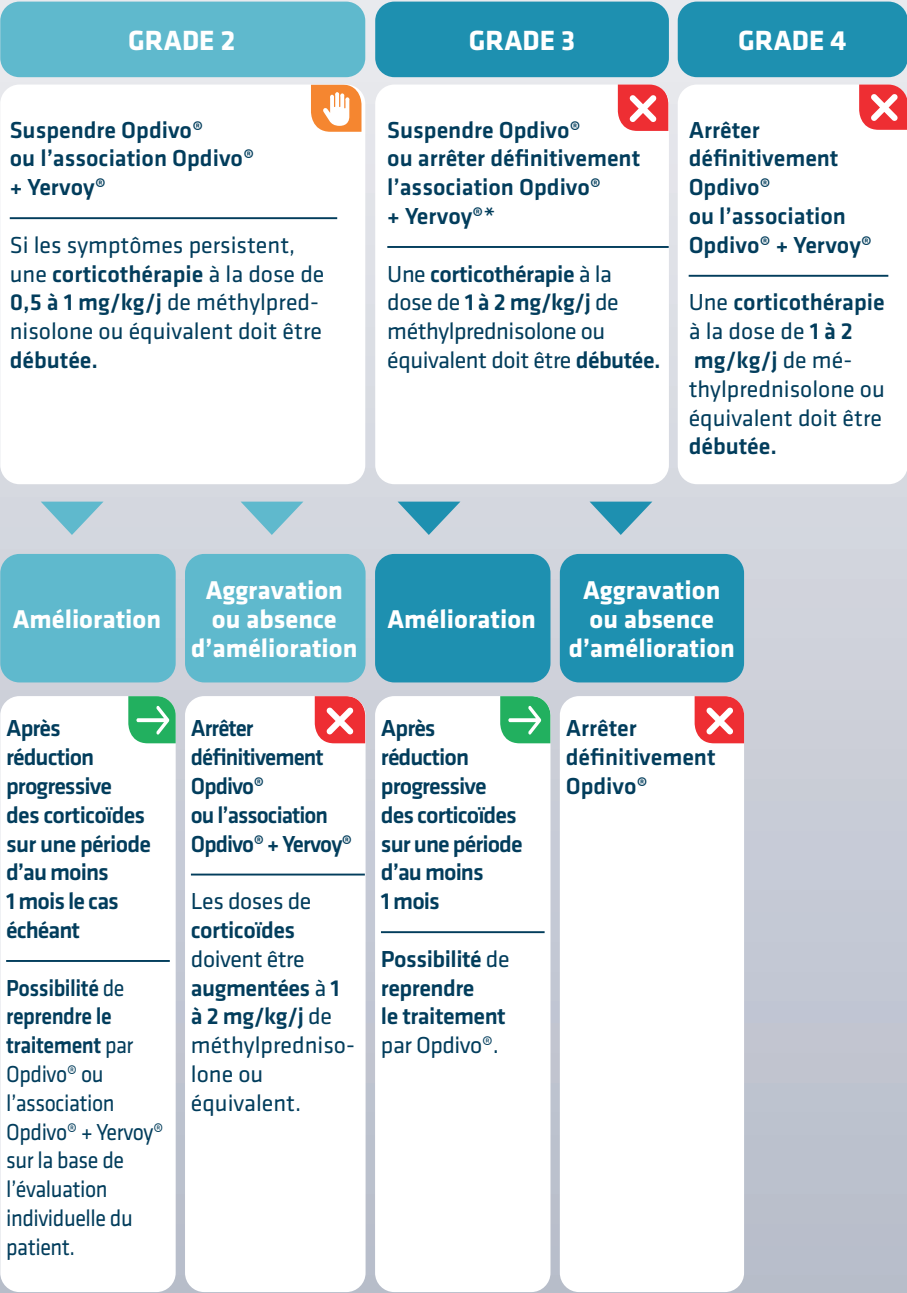
SIGNES ET SYMPTÔMES tels que diarrhées ; douleurs abdominales ; présence de mucus ou de sang dans les selles ou autres symptômes faisant suspecter un effet indésirable d'origine gastro-intestinale.

- 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.

DES EII SELON LE CLASSEMENT PAR ORGANE



MODIFICATIONS DE TRAITEMENT : PRISE EN CHARGE



Hépatite d'origine immunologique^{1,2,20}

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 à l'administration, comprenant une carte patient. 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.

DES EII SELON LE CLASSEMENT PAR ORGANE

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.

MODIFICATIONS DE TRAITEMENT : PRISE EN CHARGE



Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique^{1,2,20}

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 à l'administration, comprenant une carte patient. 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.

DES EII SELON LE CLASSEMENT PAR ORGANE

GRADE 2 ou 3

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



Une **corticothérapie** à la dose de
0,5 à 1 mg/kg/j de
méthylprednisolone ou équiva-
lent doit être **débutée**.

GRADE 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



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.

MODIFICATIONS DE TRAITEMENT : PRISE EN CHARGE



Endocrinopathies d'origine immunologique^{1,2,20}

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 à l'administration, comprenant une carte patient. 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).

DES EII SELON LE CLASSEMENT PAR ORGANE

Hypothyroïdie symptomatique

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



Un traitement substitutif en hormone thyroïdienne doit être débuté, si nécessaire.

Une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/j de méthylprednisolone ou équivalent doit également être envisagée, en cas de suspicion d'une inflammation aiguë de la thyroïde.

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



Hyperthyroïdie symptomatique

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



Un traitement par antithyroïdiens doit être débuté, si nécessaire.

Une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/j de méthylprednisolone ou équivalent doit également être envisagée, en cas de suspicion d'une inflammation aiguë de la thyroïde.

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



Amélioration

Possibilité de reprendre le traitement par Opdivo® ou par 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 thyroïdienne doit être poursuivie afin de s'assurer que le traitement substitutif hormonal utilisé soit approprié.

MODIFICATIONS DE TRAITEMENT : PRISE EN CHARGE



Endocrinopathies d'origine immunologique^{1,2,20} *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 à l'administration, comprenant une carte patient. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

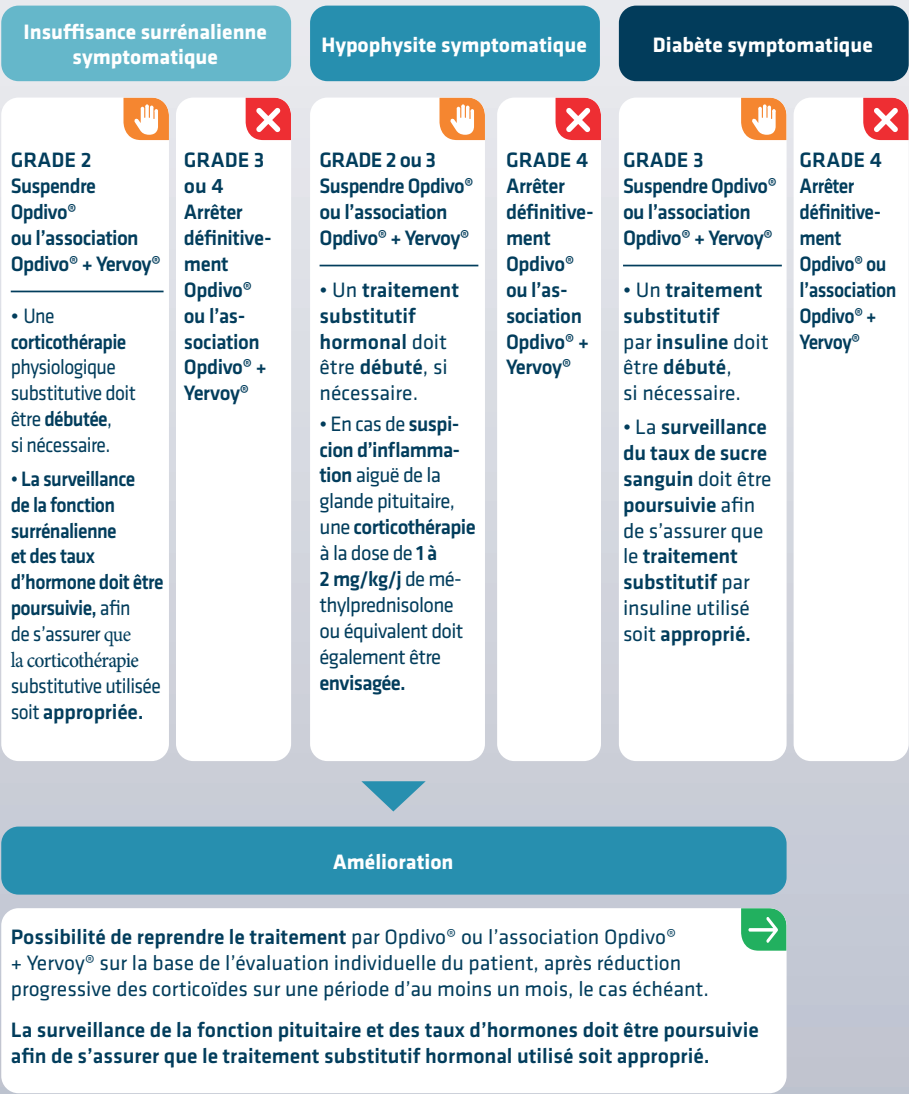
Recommandations de prise en charge

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).

DES EII SELON LE CLASSEMENT PAR ORGANE



MODIFICATIONS DE TRAITEMENT : PRISE EN CHARGE



Effets indésirables cutanés d'origine immunologique^{1,2,20}

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 à l'administration, comprenant une carte patient. 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.

* 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®.

DES EII SELON LE CLASSEMENT PAR ORGANE

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 méthylprednisolone 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*



BON USAGE

MODIFICATIONS DE TRAITEMENT : PRISE EN CHARGE



Myotoxicités d'origine immunologique^{1,2,20}

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 à l'administration, comprenant une carte patient. 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.

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

² 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®.

DES EII SELON LE CLASSEMENT PAR ORGANE

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 diagnostique, 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®

MODIFICATIONS DE TRAITEMENT : PRISE EN CHARGE



Syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave^{1,2,20}

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 à l'administration, comprenant une carte patient. 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 syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave (se présentant comme un chevauchement de deux ou des trois maladies), dont certains d'issue fatale, ont été rapportés avec Opdivo® et Opdivo® en association à d'autres agents thérapeutiques. Un diagnostic précoce et une prise en charge renforcée sont essentiels pour gérer la morbidité et le risque de mortalité associés.

DES EII SELON LE CLASSEMENT PAR ORGANE

GRADE 2

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



Une **corticothérapie** doit être
instaurée, si cliniquement
indiqué.

GRADE 3 OU 4

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



Une **corticothérapie** doit être
instaurée, si cliniquement
indiqué.

Amélioration

Après réduction
progressive
des corticoïdes



La reprise d'Opdivo®
peut être envisagée.

Aggravation ou absence d'amélioration

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



La dose de corticoïdes
doit être ajustée, si
cliniquement indiqué.

Concernant l'administration d'Opdivo® et d'Opdivo® + 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 à l'administration, comprenant une carte patient. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

Effets indésirables d'origine immunologique	■ Opdivo® ou Opdivo® en association à d'autres agents thérapeutiques est associé à des effets indésirables d'origine immunologique (EI). ■ Les effets indésirables d'origine immunologique sont survenus à des fréquences plus élevées lorsque Opdivo® était administré en association à Yervoy® comparativement à Opdivo® en monothérapie. ■ 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'organes peuvent survenir simultanément. ■ Des cas de pneumopathies inflammatoires ou interstitielles diffuses sévères, de myotoxicité (myosite, myocardite, et rhabdomyolyse), de Graft versus Host Disease (GVHD), ainsi que des rares cas de Nécrolyse Épidermique Toxique (NET) et de Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dont certains d'issue fatale ont été observés avec le traitement par Opdivo® ou Opdivo® en association à Yervoy®. ■ Les patients doivent être continuellement surveillés (au moins jusqu'à 5 mois après la dernière perfusion), un effet indésirable avec Opdivo® ou Opdivo® en association à Yervoy® pouvant survenir à tout moment pendant ou après l'arrêt du traitement. ■ Les médecins doivent prendre en considération l'apparition retardée de l'effet d'Opdivo® avant d'initier le traitement chez les patients présentant une maladie qui progresse rapidement.
--	--

Lorsqu'Opdivo® est administré en association à Yervoy®, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement.

Effets indésirables cardiaques et pulmonaires	■ Des effets indésirables cardiaques et pulmonaires, notamment des embolies pulmonaires ont aussi été rapportés avec le traitement en association. Les patients doivent être continuellement surveillés 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. Opdivo® en association à Yervoy® doit être arrêté en cas d'effets indésirables sévères cardiaques et pulmonaires récurrents ou pouvant menacer le pronostic vital.
Effets indésirables cutanés sévères	■ 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.
LHH	■ Si une lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) est observée et confirmée, l'administration d'Opdivo® en monothérapie ou en association à Yervoy® doit être interrompue et un traitement contre la LHH doit être instauré.
Greffe d'organe solide	■ Le traitement par Opdivo® peut augmenter le risque de rejet chez les bénéficiaires d'une greffe d'organe solide. Il convient de prendre en considération le rapport entre les bénéfices du traitement et le risque de rejet d'organe chez ces patients.
Maladie auto-immune (MAI)	■ Chez les patients atteints d'une maladie auto-immune (MAI) préexistante, les données issues d'études observationnelles suggèrent que le risque d'effets indésirables immuno-médiés après un traitement par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire pourrait être plus élevé par rapport au risque chez les patients sans MAI préexistante. De plus, des poussées de la MAI sous-jacente étaient fréquentes, mais la majorité étaient d'intensité légère et gérables.

Pour une prise en charge détaillée de chaque effet indésirable d'origine immunologique, veuillez consulter les mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP Opdivo® et du RCP Yervoy®.

Opdivo® ou Opdivo® en association avec Yervoy® est associé à des effets indésirables immunologiques

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 à l'administration, comprenant une carte patient. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

En cas de suspicion d'EI d'origine immunologique

- Une évaluation appropriée doit être effectuée afin de confirmer l'étiologie ou d'exclure d'autres causes

Sur la base du type et de la sévérité de l'EI

Arrêt définitif
d'Opdivo® ou de l'association
Opdivo® + Yervoy®
et administration de
corticoïdes si nécessaire

Suspension d'Opdivo®
ou de l'association
Opdivo® + Yervoy® et
administration de corticoïdes
ou traitement spécifique
(endocrinopathies)

- Des traitements immunosuppresseurs non stéroïdiens doivent être ajoutés en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'utilisation de corticoïdes.
- Une prophylaxie antibiotique doit être utilisée pour prévenir les infections opportunistes chez les patients recevant des médicaments immunosuppresseurs.
- En cas de myotoxicité, un traitement approprié doit être instauré.

Lorsqu'Opdivo® est administré en association à Yervoy®, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement.

En cas de suspension et traitement par corticoïdes/immunosuppresseur, effectuer une réévaluation.

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

- En cas d'EI d'origine immunologique sévère, récurrent ou pouvant menacer le pronostic vital.
- En cas d'EI d'origine immunologique de grade 4 ou de grade 3 récidivants.
- En cas d'EI d'origine immunologique de grade 2 ou 3 persistant malgré des modifications de traitement.
- En cas d'impossibilité de réduire la dose de corticoïdes à 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.

En cas de résolution des symptômes

- Si une immunosuppression par corticoïdes est utilisée pour traiter un effet indésirable, une décroissance progressive des doses sur une période d'au moins 1 mois doit être initiée à partir de l'amélioration.
- Une diminution rapide des doses peut entraîner une aggravation ou une récurrence de l'effet indésirable.
- Le traitement par Opdivo® ou par l'association Opdivo® + Yervoy® ne doit pas être repris tant que le patient reçoit des doses immunosuppressives de corticoïdes ou d'autres médicaments immunosuppresseurs.

Pour une prise en charge détaillée de chaque effet indésirable d'origine immunologique, veuillez consulter les mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP Opdivo® et du RCP Yervoy®.

MISES EN GARDE SPÉCIALES DE YERVVOY® 2

Effets indésirables d'origine immunologique	■ Bien que la plupart des effets indésirables d'origine immunologique apparaissent pendant la période d'induction, leur survenue plusieurs mois après la dernière administration de Yervoy® a également été rapportée. ■ Des effets indésirables graves d'origine immunologique, parfois fatals ont été rapportés : EII gastro-intestinal, hépatique, cutané et neurologique. Chacun de ces EII a été fatal chez moins de 1 % des patients. ■ Hormis une autre étiologie identifiée, la diarrhée, l'augmentation de la fréquence des selles, les selles sanglantes, l'élévation des enzymes hépatiques, le rash et l'endocrinopathie doivent être considérés comme inflammatoires et liés à Yervoy®.
Prise en charge d'EII	■ Un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée sont essentiels pour minimiser les complications menaçant le pronostic vital. ■ Une corticothérapie systémique à haute dose avec ou sans traitement immunosuppresseur additionnel peut être nécessaire pour la prise en charge des EII. ■ La prudence s'impose lorsque Yervoy® est administré après une administration antérieure de vémurafénib.
Fonctions hépatiques et thyroïdiennes	■ 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® (voir rubrique Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi).
Maladie auto-immune	■ Éviter en cas de maladie auto-immune active sévère. À utiliser avec précaution en cas d'antécédents de maladie auto-immune.
Greffe d'organe solide	■ Le traitement par Yervoy® peut augmenter le risque de rejet chez les bénéficiaires d'une greffe d'organe solide. Il convient de prendre en considération le rapport entre les bénéfices du traitement par Yervoy® et le risque de rejet d'organe chez ces patients.
LHH	■ Si une lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) est confirmée, l'administration de Yervoy® en monothérapie ou en combinaison à un inhibiteur PD-1 ou PD-L1 doit être interrompue et un traitement contre la LHH doit être instauré.

Pour plus d'informations sur le bon usage de Yervoy®, veuillez-vous référer au RCP.

Pour connaître les mises en garde spéciales de Yervoy® en association à Opdivo®, se référer aux informations décrites dans ce guide aux sections relatives aux mises en garde d'Opdivo® en association à Yervoy®.



BON USAGE

PRÉCAUTIONS LIÉES À L'UTILISATION :

Populations particulières^{1,2}

	Précautions liées à l'utilisation d'Opdivo®	Précautions liées à l'utilisation de Yervoy®
 Population pédiatrique	• La sécurité et l'efficacité d'Opdivo® IV 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 et chez les patients pédiatriques âgés de 5 ans et plus atteints de LHC.	• La sécurité et l'efficacité de Yervoy® 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.
 Patients âgés ≥ 65 ans	• Aucune adaptation posologique. • Aucune différence globale de tolérance.	• Aucune différence en termes de sécurité ou d'efficacité.
 Patients âgés ≥ 75 ans	• Données trop limitées pour tirer des conclusions.	
 Insuffisance rénale	• Insuffisance rénale légère ou modérée : aucune adaptation posologique n'est nécessaire sur la base des résultats de pharmacocinétique (PK) de population pour Opdivo® par IV et Yervoy®. • Insuffisance rénale sévère : données trop limitées à ce jour.	• Insuffisance rénale sévère : les données cliniques et pharmacocinétiques sont limitées : la nécessité d'un potentiel ajustement de dose ne peut pas être déterminé.

Pour plus d'information, se référer aux RCP Opdivo® et Yervoy®.

OPDIVO® ET YERVOY®

	Précautions liées à l'utilisation d'Opdivo®	Précautions liées à l'utilisation de Yervoy®
 Insuffisance hépatique	• Insuffisance hépatique légère (bilirubine totale $1,0 \times$ à $1,5 \times$ la LSN ou ASAT > la LSN) ou modérée (bilirubine totale $> 1,5$ à $3 \times$ LSN, quel que soit le taux des ASAT) : aucune adaptation posologique n'est nécessaire. • Insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale $> 3 \times$ LSN, quel que soit le taux des ASAT) : Opdivo® doit être administré avec précaution.	• Insuffisance hépatique légère (bilirubine totale $1,0 \times$ à $1,5 \times$ la LSN ou ASAT > la LSN) : aucune adaptation posologique n'est nécessaire sur la base des résultats de pharmacocinétique (PK) de population. • Insuffisance hépatique avec un taux de transaminases $\geq 5 \times$ LSN ou taux de bilirubine $> 3 \times$ LSN à l'état de base : administrer avec prudence.
 Femme enceinte, allaitante ou susceptible de procréer	• Non recommandée chez la femme enceinte ou en âge de procréer : une méthode efficace de contraception doit être utilisée pendant toute la durée du traitement et poursuivie pendant 5 mois après la dernière administration d'Opdivo®.	• 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.
 Fertilité	• Ne pas utiliser pendant l'allaitement. Pour plus d'informations, se référer aux RCP Opdivo® et Yervoy®. • L'effet sur la fertilité masculine et féminine n'est pas connu.	
 Aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	• Prudence 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® ou par Yervoy® par rapport au risque potentiel de rejet d'organe.	

ASAT : ASpartate AminoTransférase ; **GCSH** : Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques ;
LSN : Limite Supérieure de la Normale.

PRÉCAUTIONS LIÉES À L'UTILISATION :

	Précautions liées à l'utilisation d'Opdivo®	Précautions liées à l'utilisation de Yervoy®
 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.	—
 Contre- indication	• Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.	
 Excipients à effet notable	Sodium : • Opdivo® IV contient 2,5 mg pour 1 mL de sodium à diluer. Polysorbate 80 : • Opdivo® IV contient du polysorbate 80 (E433) : - 0,94 mg de polysorbate 80 par flacon de 4 mL, - 2,14 mg de polysorbate 80 par flacon de 10 mL, - 2,6 mg de polysorbate 80 par flacon de 12 mL - 5,0 mg de polysorbate 80 par flacon de 24 mL • Opdivo® SC contient 2,5 mg de polysorbate 80 (E433) par flacon de 5 mL, ce qui équivaut à 5 mg/10 mL. • Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.	• Yervoy® contient 2,3 mg pour 1 mL de sodium à diluer.
 Surdosage	• Aucun cas de surdosage n'a été rapporté dans les essais cliniques.	• La dose maximale tolérée de Yervoy® 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, surveillance étroite à la recherche de signes ou symptômes évocateurs d'effets indésirables, et instauration immédiate d'un traitement symptomatique approprié.	

OPDIVO® ET YERVOY® 1,2

	Précautions liées à l'utilisation d'Opdivo®	Précautions liées à l'utilisation de Yervoy®
 Incompatibilités	En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Opdivo® IV ou Yervoy® ne doit pas être perfusé de manière concomitante avec d'autres médicaments, dans la même ligne de perfusion.	
 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®.	- Aucune interaction pharmacocinétique médicamenteuse cliniquement pertinente n'a été observée entre Yervoy® et paclitaxel/ carboplatine, dacarbazine ou son métabolite. - Anticoagulant concomitant : surveiller étroitement.
 Immuno-suppression systémique	- L'utilisation au préalable de corticoïdes systémiques et d'autres immunosuppresseurs : à éviter avant de commencer Opdivo®. - Corticoïdes systémiques et autres agents immunosuppresseurs : peuvent être utilisés après l'initiation d'Opdivo® pour traiter les effets indésirables d'origine immunologique. - Immunosuppression systémique après le début du traitement : ne semble pas empêcher la réponse à Opdivo® d'après les résultats préliminaires.	Corticostéroïdes systémiques : à éviter avant l'instauration d'un traitement. Utilisation possible après instauration du traitement.

Pour plus d'information, se référer aux RCP Opdivo® et Yervoy®.

PRÉCAUTIONS LIÉES À



Précautions spécifiques à la maladie¹

Mélanome avancé

Les patients présentant les caractéristiques suivantes ont été exclus des études cliniques pivots conduites dans le mélanome avancé :

- Un indice de performance ECOG ≥ 2 ,
- Des métastases cérébrales actives ou des métastases leptoméningées,
- Un mélanome oculaire / uvéal,
- Une maladie auto-immune,
- Les patients qui recevaient un traitement immunosuppresseur par voie systémique avant l'entrée dans l'étude,
- Les patients ayant eu un effet indésirable de Grade 4 lié à un traitement par anti-CTLA-4 ont été exclus de l'étude CheckMate-037.

En l'absence de données chez les patients ayant reçu des immunosuppresseurs par voie systémique avant leur participation à l'étude et chez les patients présentant des métastases cérébrales actives ou des métastases leptoméningées, Opdivo® doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel au cas par cas.

Par rapport à Opdivo® en monothérapie, une augmentation de la SSP pour l'association d'Opdivo® à Yervoy® a été établie uniquement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1. L'amélioration de la SG était similaire entre Opdivo® en association à Yervoy® et Opdivo® en monothérapie chez les patients avec une expression tumorale élevée de PD-L1 (PD-L1 $\geq 1\%$). 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 Opdivo® en monothérapie.

Utilisation d'Opdivo® chez les patients atteints de mélanome rapidement progressif :

Les médecins doivent prendre en considération l'apparition retardée de l'effet d'Opdivo® avant d'initier le traitement chez les patients présentant une maladie rapidement progressive (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du RCP).

L'UTILISATION : OPDIVO®

Mélanome en adjuvant

Aucune donnée n'est disponible sur le traitement adjuvant chez des patients atteints de mélanome présentant les facteurs de risque suivants :

- Patients ayant des antécédents de maladie auto-immune, et toute maladie nécessitant un traitement systémique par corticoïdes (≥ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour) ou autre médicament immunosuppresseur,
- Patients ayant déjà été traités pour un mélanome (à l'exception de patients ayant subi une intervention chirurgicale, ayant reçu une radiothérapie adjuvante après une résection neurochirurgicale de lésions du système nerveux central et ayant terminé un traitement adjuvant antérieur par interféron ≥ 6 mois avant la randomisation),
- Patients ayant reçu un traitement par anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ou anti-CTLA-4 (notamment Yervoy® ou tout autre anticorps ou médicament ciblant spécifiquement la co-stimulation ou les points de contrôle immunitaires des lymphocytes T),
- Sujets de moins de 18 ans.

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.

- Le traitement Opdivo® ou Opdivo® en association à Yervoy® doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.
- Les augmentations ou les diminutions de doses ne sont pas recommandées lorsque Opdivo® est administré en monothérapie ou en association à Yervoy®.
- Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et la tolérabilité au traitement.
- 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® ou Opdivo® en association à Yervoy® 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.

Concernant l'administration d'Opdivo® IV en monothérapie :

- Opdivo® IV ne doit pas être administré en intraveineux direct ni en bolus IV.
- Ne pas perfuser simultanément avec d'autres médicaments sur la même ligne IV.
- Opdivo® IV doit être exclusivement administré par voie intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse sur une période de 30 ou 60 minutes en fonction de la posologie.
- S'il est nécessaire de modifier le schéma posologique des patients adultes ou adolescents de 12 ans et plus pesant **≥ 50 kg** :
 - de 240 mg Q2S* à 480 mg Q4S** : la 1ère dose à 480 mg doit être administrée 2 semaines après la dernière dose à 240 mg ;
 - de 480 mg Q4S** à 240 mg Q2S* : la 1ère dose à 240 mg doit être administrée 4 semaines après la dernière dose à 480 mg.
- Les patients recevant actuellement Opdivo® IV en monothérapie peuvent passer à Opdivo® SC.

Concernant l'administration d'Opdivo® SC en monothérapie :

- Opdivo® SC n'est pas destiné à une administration par voie intraveineuse et doit être administré par injection sous-cutanée aux doses spécifiées uniquement.
- Vérifier qu'il s'agit bien de la formulation sous-cutanée sur l'étiquette du flacon.
- Ne pas injecter dans des zones où la peau est sensible, rouge ou contusionnée, ni dans des zones présentant des cicatrices ou des grains de beauté. Ne pas diviser la dose en deux seringues ou entre deux sites d'administration.
- Alternier les sites d'injection pour les injections successives.
- Si l'administration est interrompue, elle peut reprendre sur le même site ou sur un autre site.
- Les autres médicaments administrés par voie sous-cutanée devraient être injectés de préférence sur des sites différents.
- S'il est nécessaire de modifier le schéma posologique des patients adultes :
 - de 600 mg Q2S* à 1200 mg Q4S** : la 1ère dose à 1200 mg doit être administrée 2 semaines après la dernière dose à 600 mg ;
 - de 1200 mg Q4S** à 600 mg Q2S* : la 1ère dose à 600 mg doit être administrée 4 semaines après la dernière dose à 1200 mg.

Vous trouverez plus d'informations concernant les modifications de traitement et les recommandations dans la section Bon usage.

POSOLOGIQUE

Concernant l'administration d'Opdivo® IV + Yervoy®

- Opdivo® IV et Yervoy® ne doivent pas être administrés en intraveineux direct ni en bolus IV.
- Ne pas perfuser simultanément avec d'autres médicaments sur la même ligne IV.
- Opdivo® IV doit être exclusivement administré par voie intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse sur une période de 30 ou 60 minutes en fonction de la posologie.
- Yervoy® doit être administré par voie intraveineuse.
- Lorsque Opdivo® et Yervoy® sont administrés en association, consultez le RCP Opdivo® et le RCP Yervoy® avant l'initiation du traitement.

Concernant l'administration d'Opdivo® IV en monothérapie après la phase d'association Opdivo® IV + Yervoy® :

- Chez les patients adultes traités pour un mélanome, lors du passage à la monothérapie d'Opdivo®, la première dose doit être administrée :
 - 6 semaines après la dernière dose en association d'Opdivo® IV et Yervoy®, en cas d'administration de la dose à 480 mg toutes les 4 semaines ;
 - ou 3 semaines après la dernière dose en association d'Opdivo® IV et Yervoy®, en cas d'administration de la dose à 240 mg toutes les 2 semaines.
- Les patients recevant actuellement Opdivo® IV en monothérapie peuvent passer à Opdivo® SC.

Concernant l'administration d'Opdivo® SC en monothérapie après la phase d'association Opdivo® IV + Yervoy® :

- Chez les patients adultes traités pour un mélanome, lors du passage à la monothérapie d'Opdivo® SC, la première dose doit être administrée :
 - 6 semaines après la dernière dose en association d'Opdivo® IV et Yervoy®, en cas d'administration de la dose à 1 200 mg toutes les 4 semaines ;
 - ou 3 semaines après la dernière dose en association d'Opdivo® IV et Yervoy®, en cas d'administration de la dose à 600 mg toutes les 2 semaines.

IV : IntraVeineuse ; * Q2S = toutes les 2 semaines ; ** Q4S = toutes les 4 semaines ; SC : Sous-cutanée.
Pour plus d'informations, veuillez consulter le RCP Opdivo® IV, RCP Opdivo® SC et le RCP Yervoy®.

POSOLOGIE D'OPDIVO® EN SITUATION

UN PASSAGE FACILE D'OPDIVO® IV À OPDIVO® SC



ou

Toutes les 4 semaines

OPDIVO® IV
480 mg

ou

OPDIVO® IV
240 mg



en IV pendant



Toutes les 2 semaines

Durée du traitement d'Opdivo® IV et SC en monothérapie :

- Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé
- Pour le traitement adjuvant, **la durée maximale du traitement est de**

Vous trouverez plus d'informations concernant les modifications de traitement et les recommandations dans la section Bon usage.
Pour plus d'informations, consultez les RCP Opdivo® IV et Opdivo SC.

ADJUVANTE DU MÉLANOME CHEZ L'ADULTE

UNE DURÉE D'INJECTION PLUS COURTE EN SC VS IV

OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

Toutes les 4 semaines

OPDIVO® SC
1 200 mg

ou

OPDIVO® SC
600 mg

en SC
pendant



Toutes les 2 semaines

ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement.
12 mois.

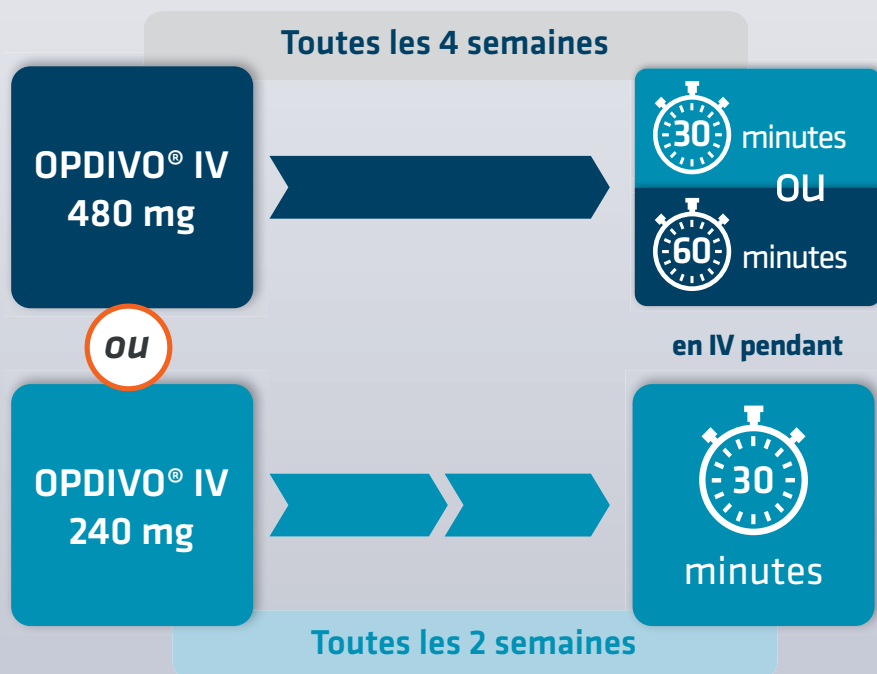
IV : IntraVeineuse ; SC : Sous-cutanée.

POSOLOGIE

POSOLOGIE D'OPDIVO® IV EN SITUATION CHEZ L'ADOLESCENT ÂGÉ



≥ 50 kg



Durée du traitement d'Opdivo® IV en monothérapie :

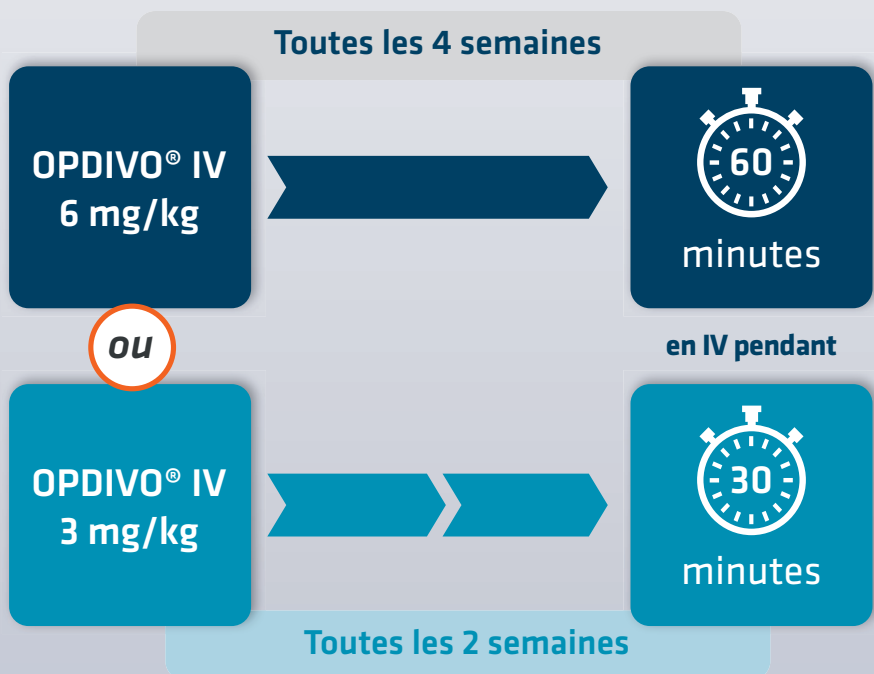
- Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé
- Pour le traitement adjuvant, **la durée maximale du traitement est de**

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

ADJUVANTE DU MÉLANOME DE 12 ANS ET PLUS



< 50 kg



ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement.
12 mois.

IV : IntraVeineuse

POSOLOGIE

POSOLOGIE D'OPDIVO® EN ASSOCIATION CHEZ

4 INJECTIONS D'OPDIVO® IV (1 MG/KG) EN ASSOCIATION À EN MONOTHÉRAPIE^{1,2}



dans le mélanome avancé

1

PHASE D'ASSOCIATION

*4 cycles d'administration
toutes les 3 semaines
Opdivo® IV suivi de Yervoy®*

OPDIVO®
(nivolumab)
POUR INJECTION INTRAVEINEUSE
en IV
pendant
30 minutes

Dose 1

1

mg/kg

Dose 2

1

mg/kg

Dose 3

1

mg/kg

Dose 4

1

mg/kg

puis

YERVOY®
(ipilimumab)
en IV
pendant
30 minutes

3

mg/kg

3

mg/kg

3

mg/kg

3

mg/kg

← 3 →
semaines

← 3 →
semaines

← 3 →
semaines

* Après la dernière dose en association d'Opdivo® IV et Yervoy®.

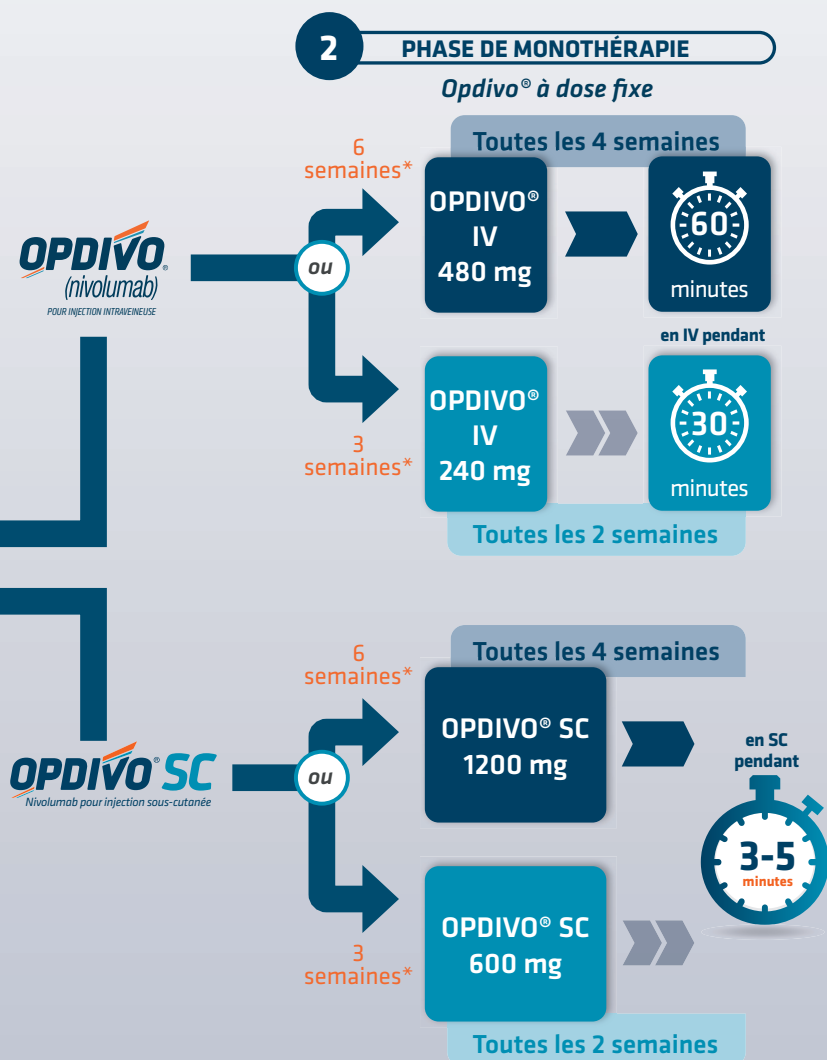
Durée du traitement d'Opdivo® ou d'Opdivo® en association à

- CONTINUER l'administration d'Opdivo® IV ou SC ou d'Opdivo® IV en que le patient ne puisse plus tolérer le traitement.
- Opdivo® IV doit être administré en premier suivi par Yervoy® le même
- Utiliser des poches et des filtres de perfusion distincts pour chaque

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

À YERVOY® DANS LE MÉLANOME AVANCÉ L'ADULTE

YERVOY® (3MG/KG) SUIVIES D'UNE PHASE D'OPDIVO® IV OU SC



Yervoy® :

association à Yervoy® tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce

jour pendant la phase d'association.
perfusion

IV : IntraVeineuse ; **SC** : Sous-cutanée.

POSOLOGIE D'OPDIVO® IV EN ASSOCIATION CHEZ L'ADOLESCENT

4 INJECTIONS D'OPDIVO® IV (1 MG/KG) EN ASSOCIATION À EN MONOTHÉRAPIE^{1,2}



dans le mélanome avancé

1

PHASE D'ASSOCIATION

*4 cycles d'administration
toutes les 3 semaines
Opdivo® IV suivi de Yervoy®*

OPDIVO®
(nivolumab)
POUR INJECTION INTRAVEINEUSE
en IV
pendant
30 minutes

Dose 1	Dose 2	Dose 3	Dose 4
1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg

puis

YERVOY®
(ipilimumab)
en IV
pendant
30 minutes

3 mg/kg	3 mg/kg	3 mg/kg	3 mg/kg
-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

← 3 → semaines ← 3 → semaines ← 3 → semaines

* Après la dernière dose en association d'Opdivo® IV et Yervoy®.

Durée du traitement d'Opdivo® ou d'Opdivo® en association à

- CONTINUER l'administration d'Opdivo® IV ou d'Opdivo® IV en association le patient ne puisse plus tolérer le traitement.
- Opdivo® IV doit être administré en premier suivi par Yervoy® le même
- Utiliser des poches et des filtres de perfusion distincts pour chaque

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

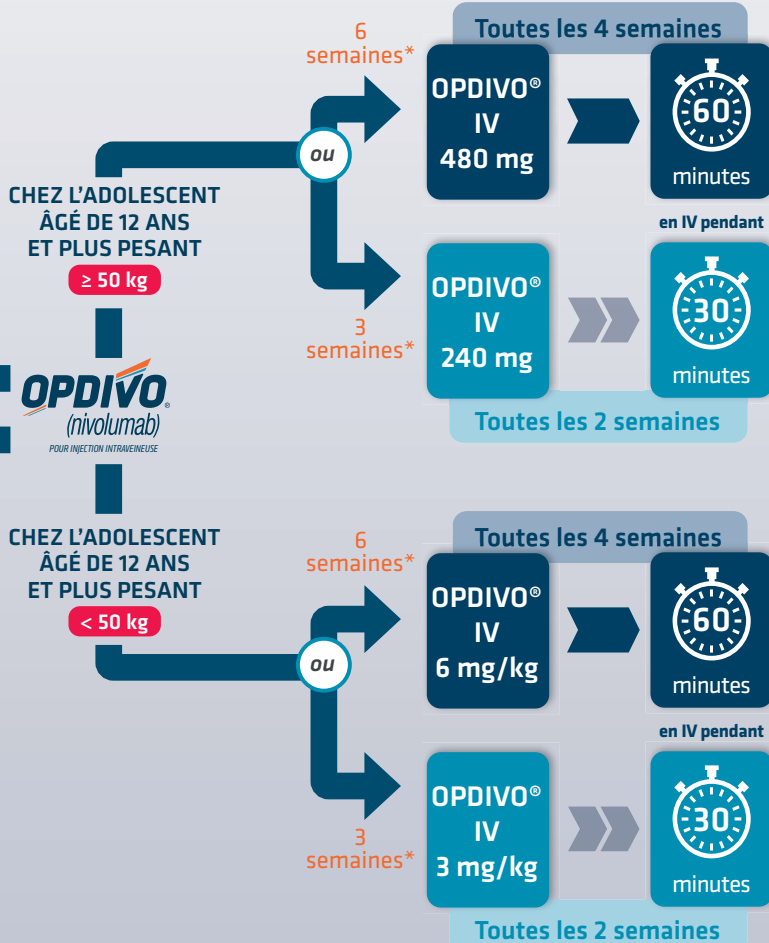
À YERVOY® DANS LE MÉLANOME AVANCÉ ÂGÉ DE 12 ANS ET PLUS

YERVOY® (3MG/KG) SUIVIES D'UNE PHASE D'OPDIVO® IV

2

PHASE DE MONOTHÉRAPIE

Opdivo® à dose fixe



Yervoy® :

à Yervoy® tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que

jour pendant la phase d'association.
perfusion

IV : IntraVeineuse ; SC : Sous-cutanée.

POSOLOGIE D'OPDIVO® EN MONOTHÉRAPIE CHEZ

UN PASSAGE FACILE D'OPDIVO® IV À OPDIVO® SC



ou

Toutes les 4 semaines

OPDIVO® IV
480 mg



minutes

ou

en IV pendant

OPDIVO® IV
240 mg



minutes

Toutes les 2 semaines

Durée du traitement d'Opdivo® IV et SC en monothérapie :

- Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé

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

DANS LE MÉLANOME AVANCÉ L'ADULTE

UNE DURÉE D'INJECTION PLUS COURTE EN SC VS IV

OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

Toutes les 4 semaines

OPDIVO® SC
1 200 mg

ou

OPDIVO® SC
600 mg

en SC
pendant



Toutes les 2 semaines

ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement.

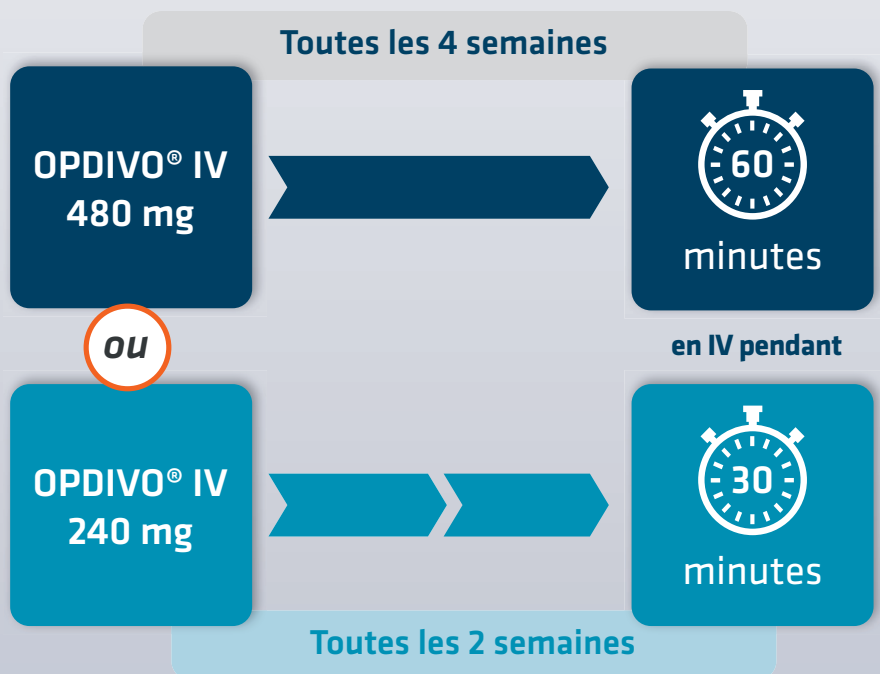
IV : IntraVeineuse ; SC : Sous-cutanée.

POSOLOGIE

POSOLOGIE D'OPDIVO® IV EN MONOTHÉRAPIE CHEZ L'ADOLESCENT



≥ 50 kg



Durée du traitement d'Opdivo® IV en monothérapie :

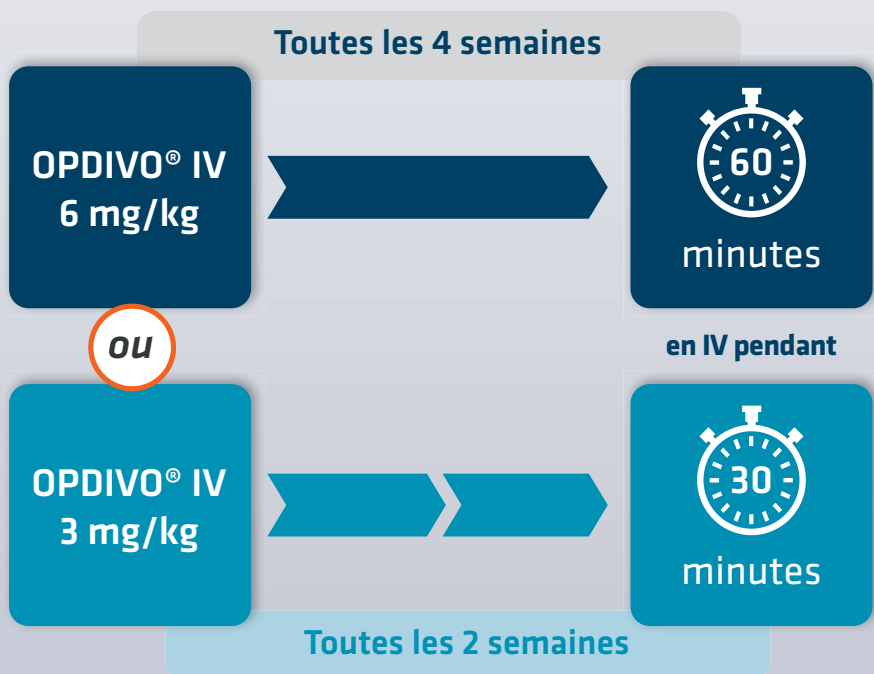
- Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé

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

DANS LE MÉLANOME AVANCÉ ÂGÉ DE 12 ANS ET PLUS



< 50 kg



ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement.

IV : IntraVeineuse

POSOLOGIE

RÉACTIONS LIÉES À LA FORMULATION INTRAVEINEUSE

Réactions liées à la perfusion d'Opdivo® IV ou d'Opdivo® IV en association à Yervoy®^{1,2}

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 à l'administration, comprenant une carte patient. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

- Réaction à la perfusion légère à modérée :
 - Les patients présentant une réaction à la perfusion d'intensité légère à modérée peuvent recevoir Opdivo® IV ou Opdivo® IV en association à Yervoy® ou à d'autres agents thérapeutiques 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.
- Réaction à la perfusion sévère ou pouvant menacer le pronostic vital :
 - Des réactions liées à la perfusion, incluant des réactions sévères, ont été rapportées dans les essais cliniques d'Opdivo® IV, d'Opdivo® IV en association à Yervoy® ou d'autres agents thérapeutiques (voir rubrique Effets indésirables du RCP Opdivo® et du RCP Yervoy®).
 - En cas de réaction sévère liée à la perfusion ou pouvant menacer le pronostic vital, la perfusion d'Opdivo® IV ou d'Opdivo® IV en association à Yervoy® ou à d'autres agents thérapeutiques doit être arrêtée et un traitement médical approprié doit être administré.
- Chez les patients traités par Opdivo® IV en monothérapie, l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 4,0 % (188/4 646), incluant 9 cas de Grade 3 et 3 cas de Grade 4.
- Chez les patients traités par Opdivo® IV en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie), l'incidence des hypersensibilités / réactions à la perfusion était de 4,5 % (118/2 626). Des cas de Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 0,2 % (6/2 626) et < 0,1 % (1/2 626) des patients. Chez les patients présentant un MPM traités par Opdivo® IV 3 mg/kg en association à Yervoy® 1 mg/kg, l'incidence des hypersensibilités / réactions à la perfusion était de 12 %.

Pour plus d'informations, se référer au RCP Opdivo® et au RCP Yervoy®.

Lorsqu'Opdivo® est administré en association à Yervoy®, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement.



FORME ET PRÉSENTATION



Opdivo® IV 10 mg/mL solution à diluer pour perfusion¹



Opdivo® est disponible sous 4 présentations :

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			

IV : IntraVeineuse

D'OPDIVO® IV ET SC



Opdivo® SC 600 mg/5mL de solution injectable¹



Photo non contractuelle

1 présentation enregistrée pour Opdivo® SC,
prête à l'emploi, à usage unique :

Présentation	600 mg
Volume de solution stérile	5 mL
Concentration de la solution	120 mg/mL

- La présentation d'Opdivo® SC 600 mg se distingue des présentations d'Opdivo® IV par un opercule en aluminium portant une capsule amovible en plastique orange.¹

SC : Sous-cutanée.

CONSERVATION



Précautions de conservation¹

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

Quand le flacon n'est pas ouvert

DURÉE	TEMPÉRATURE	AUTRES CONDITIONS
 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 PERFUSION	STABILITÉ CHIMIQUE ET PHYSIQUE EN COURS D'UTILISATION	
	Conservation entre 2°C et 8°C à l'abri de la lumière  8°C 2°C	Conservation à température ambiante (≤ 25°C) et à la lumière 
Non diluée		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%)		24 heures (sur un total de 30 jours de conservation)
Diluée dans une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5%)		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.

Une manipulation aseptique doit être assurée durant la préparation de la perfusion.

Si la perfusion 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.

D'OPDIVO® IV ET SC



Précautions de conservation¹

Pour la présentation d'Opdivo® 600 mg solution injectable.



Quand le flacon n'est pas ouvert

DURÉE	TEMPÉRATURE	AUTRES CONDITIONS
 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



Quand la seringue est préparée

D'un point de vue microbiologique

CONDITIONS DE CONSERVATION	Entre 2°C et 8°C à l'abri de la lumière 	À température ambiante (≤ 25°C) et à la lumière ambiante
DURÉE	 7 jours	8 heures (sur un total de 7 jours de conservation)

D'un point de vue microbiologique, une fois transféré du flacon à la seringue, le médicament doit être immédiatement utilisé, car il ne contient pas de conservateur antimicrobien ni d'agent bactériostatique.

Éliminer le médicament si la durée de conservation dépasse ces limites. Une manipulation aseptique doit être assurée durant la préparation de la seringue pour l'injection.

FORME ET PRÉSENTATION DE YERVOY®



Yervoy® 5 mg/mL solution à diluer pour perfusion²



Photos non contractuelles

Yervoy® est disponible sous 2 présentations :

Présentation	200 mg	50 mg
Volume de solution stérile	40 mL	10 mL
Concentration de la solution	5 mg/mL	

CONSERVATION DE YERVOY®



Précautions de conservation ²

Pour les présentations 50 mg et 200 mg.

Quand le flacon n'est pas ouvert

DURÉE	TEMPÉRATURE	AUTRES CONDITIONS
 Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'emballage	 Réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)  Ne pas congeler	 Conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière

Quand le flacon est ouvert

PRÉPARATION DE LA PERFUSION	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 (entre 20 et 25°C) 
Non diluée	 heures	
Diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%)		
Diluée dans une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5%)		

D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion préparée doit être utilisée immédiatement, indépendamment du diluant.

Une manipulation aseptique doit être assurée durant la préparation de la perfusion.

Si la perfusion 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.

PRÉPARATION D'OPDIVO® IV



■ Étapes de préparation de la perfusion pour injection¹

Conditions aseptiques



1- Contrôler la solution

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



2- Calcul du volume pour perfusion d'Opdivo®

En association à Yervoy®

- **Déterminer le volume de solution d'Opdivo® IV requis pour une posologie de 1 mg/kg :**

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Dose totale à administrer (mg)} \\ (\text{poids (kg)} \times \text{dose (mg/kg)})}{10 \\ (\text{concentration de la solution en mg/mL})}$$

Exemple : Pour un patient de 80 kg

- $1 \text{ (mg/kg)} \times 80 \text{ (kg)} \div 10 \text{ (mg/mL)} = 8 \text{ mL}$ de solution à diluer d'Opdivo® IV 10 mg/mL (2 flacons de 4 mL).

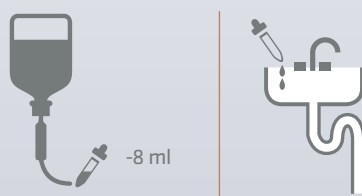
EN ASSOCIATION À YERVOY®

Conditions aseptiques

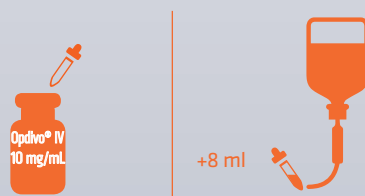
Exemple de préparation de la perfusion

Pour un patient de 80 kg recevant Opdivo® IV (1 mg/kg) en association à Yervoy®

- Prélever 8 mL de solution de la poche de perfusion de 100 mL et les éliminer.



- Les remplacer par 8 mL de solution à diluer d'Opdivo® IV 10 mg/mL.



- La concentration obtenue est de : $80 \text{ (mg)}/100 \text{ (mL)} = 0,8 \text{ mg/mL}$.
- En cas d'utilisation d'une poche de perfusion d'un volume différent, effectuer un calcul pour obtenir une concentration finale entre 1 et 10 mg/mL.

PRÉPARATION D'OPDIVO® IV



3- Préparation de la perfusion¹

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

SANS DILUTION

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

OU

AVEC DILUTION

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

Solution injectable de chlorure de sodium de 9 mg/mL (0,9 %)



Solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %)

ou

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® IV pour perfusion en vue d'une réutilisation.
- Éliminer tout médicament non utilisé ou déchet conformément à la réglementation en vigueur.

Matériel nécessaire à la préparation

Utiliser :

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

La perfusion d'Opdivo® IV 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.

EN ASSOCIATION À YERVOY®



PRÉPARATION
ET CONSERVATION

PRÉPARATION DE YERVOY®



■ Étapes de préparation de la perfusion pour injection²

Conditions aseptiques



1- Contrôler la solution

- Laisser la quantité nécessaire de flacons de Yervoy® à température ambiante pendant approximativement 5 minutes.
- Inspecter la solution de Yervoy® pour mettre en évidence la présence de particules étrangères ou d'un changement de coloration.
- La solution de Yervoy® est claire à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle pouvant contenir quelques particules.



2- Calcul du volume pour perfusion de Yervoy®

- Déterminer le volume de solution de Yervoy® requis pour une posologie de 3 mg/kg :

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Dose totale à administrer (mg)}}{\text{5}} \\ \text{(poids (kg) } \times \text{ dose (mg/kg))} \\ \text{(concentration de la solution en mg/mL)}$$

Exemple : Pour un patient de 80 kg

- $3 \text{ (mg/kg)} \times 80 \text{ (kg)} \div 5 \text{ (mg/mL)} = 48 \text{ mL}$ de solution à diluer de Yervoy®.

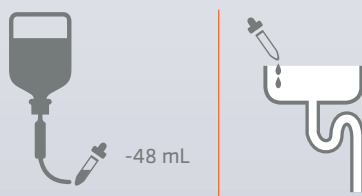
EN ASSOCIATION À OPDIVO® IV

Conditions aseptiques

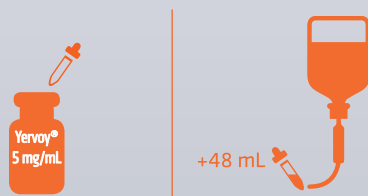
Exemple de préparation de la perfusion

Pour un patient de 80 kg

- Prélever 48 mL de solution de la poche de perfusion de 100 mL et les éliminer.



- Les remplacer par 48 mL de solution à diluer de Yervoy® 5 mg/mL



- La concentration obtenue est de : $240 \text{ (mg)}/100 \text{ (mL)} = 2,4 \text{ mg/mL}$, bien comprise entre 1 et 4 mg/mL
- En cas d'utilisation d'une poche de perfusion d'un volume différent, effectuer un calcul pour obtenir une concentration finale entre 1 et 4 mg/mL.

PRÉPARATION DE YERVOY®



3- Préparation de la perfusion²

Prélever le volume nécessaire de solution pour perfusion de Yervoy® en utilisant une **seringue stérile** de volume approprié.

SANS DILUTION

Transférer la solution dans un récipient pour perfusion à l'aide d'une seringue stérile appropriée.



AVEC DILUTION

Diluer la solution de Yervoy® jusqu'à 5 fois son volume initial dans une poche ou une bouteille en verre stérile et évacuée pour perfusion de :

Solution injectable
de chlorure de
sodium de 9 mg/
mL (0,9 %)



Solution injectable
de glucose à
50 mg/mL (5 %)

ou

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 4 mg/mL

- Mélanger doucement la perfusion par rotation manuelle.
- Éliminer tout médicament non utilisé ou déchet conformément à la réglementation en vigueur.

Matériel nécessaire à la préparation

Utiliser :

- Un set de perfusion,
- Un filtre stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores : de 0,2 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).

EN ASSOCIATION À OPDIVO® IV



PRÉPARATION
ET CONSERVATION

OPDIVO® : MESURES ADDITIONNELLES DE RÉDUCTION DU RISQUE

OPDIVO®

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 à l'administration, comprenant :



Une carte patient

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

*Nous vous incitons à remettre à vos patients la carte patient qui leur est destinée, **qu'ils soient traités par Opdivo® en monothérapie ou Opdivo® en association à Yervoy®**. Cette Mesure Additionnelle de Réduction du Risque (MARR) est également consultable sur le site de l'ANSM :*

<https://ansm.sante.fr/tableau-marr/nivolumab>



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

Vous signalent immédiatement tout effet indésirable

Ne traitent pas leurs symptômes avec d'autres médicaments sans votre avis médical

Pour plus d'informations sur les effets
Lorsqu'Opdivo® est administré en association, se référer aux RCP des

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 patient, de la montrer à leurs proches et à tout professionnel de santé impliqué dans leur traitement.



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

www.bmsmedinfo.fr

indésirables, se référer au RCP Opdivo®.
autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement.

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 via les liens disponibles ci-dessous :

Pour plus d'information sur le produit Opdivo® :



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 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

Pour plus d'information sur le produit Yervoy® :



Veillez consulter le RCP Yervoy® en flashant ce QR code ou *via* le lien de la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66532840>



Veillez 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



Veillez 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

RÉFÉRENCES

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®
2. Résumé des Caractéristiques du Produit Yervoy®.
3. HAS - Avis de la Commission de la Transparence Opdivo® du 20 décembre 2023 dans le mélanome de stade IIB ou IIC en adjuvant.
4. HAS - Avis de la Commission de Transparence Opdivo® du 2 juin 2021 dans le mélanome en adjuvant.
5. HAS - Avis du Collège de la Haute Autorité de Santé Opdivo® du 13 janvier 2016, dans le mélanome avancé (non résécable ou métastatique).
6. Recommandations du collège de la HAS - Prise en charge du mélanome par les nouvelles immunothérapies anti-PD-1 Opdivo® et Keytruda® du 18 mai 2016.
7. HAS - Avis de la Commission de la Transparence Opdivo® et Yervoy® du 22 novembre 2023 dans le mélanome avancé dans le sous-groupe B-RAF muté.
8. HAS - Avis de la Commission de la Transparence Opdivo® et Opdivo®/Yervoy® du 22 novembre 2023 dans le mélanome chez les adolescents.
9. Farber DL, Yudanin NA, Restifo NP. Human memory T cells : generation, compartmentalization and homeostasis. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(1):26-35.
10. Ansell SM, Hurvitz SA, Koenig PA, *et al*. Phase I study of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with relapsed and refractory T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2009;15(20):6446-6453.
11. Felix J, Lambert J, Roelens M, *et al*. Ipilimumab reshapes T cell memory subsets in melanoma patients with clinical response. *Onc Immunology*. 2016 ; 5 (7): e113 6045-1-e1136045-1 O.
12. Pedicord VA, Montalva W, Leiner IM, Allison JP. Single dose of anti-CTLA-4 enhances CD8+ T-cell memory formation, function, and maintenance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(1) :266-271.
13. Pico De Co ana Y, Wolodarski M, Poschke I, *et al*. Ipilimumab treatment decreases monocytic MDSCs and increases CD8 effector memory T-cells in long-term survivors with advanced melanoma. *Oncotarget*. 2017;8(13):21539-21553.
14. Weber JS, Hamid O, Chasalow SD, *et al*. Ipilimumab increases activated T cells and enhances humoral immunity in patients with advanced melanoma. *J Immunother*. 2012;35(1):89-97.
15. Kirkwood JM, *et al*. Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. *Nat Med*. 2023;29(11):2835-2843.

16. Weber J *et al.* Adjuvant Nivolumab *versus* Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1824-1835.
17. Ascierto PA, *et al.* Adjuvant nivolumab *versus* ipilimumab in resected stage IIIB–C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020;21(11):1465-77.
18. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R *et al.* Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1): 23-34. Étude retenue dans le cadre de l'AMM. Étude retenue dans l'évaluation du dossier de la Commission de la Transparence.
19. Larkin J *et al.* Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2019 Oct 17;381(16):1535-1546.
20. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4 data files. Bethesda, MD: National Cancer Institute (<http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>).
21. JORF du 16 juillet 2019 relatif à la prise en charge d'Opdivo® dans le traitement adjuvant du mélanome.
22. JORF du 27 décembre 2016 relatif à la prise en charge d'Opdivo® dans le mélanome avancé, le CBNPC avancé de type épidermoïde et le CCR avancé.
23. JORF du 19 décembre 2017 relatif à la prise en charge d'Opdivo® dans le mélanome avancé.
24. JORF du 30 avril 2019 relatif à la prise en charge de Yervoy® dans le mélanome avancé en association à Opdivo®.
25. JORF du 18 février 2025 relatif à la prise en charge d'Opdivo® en adjuvant et dans le mélanome avancé ou métastatique et d'Opdivo® en association à Yervoy® dans le mélanome avancé ou métastatique.
26. JORF additionnel du 27 mars 2025 relatif à la prise en charge de l'association d'Opdivo® et Yervoy® dans le mélanome avancé.
27. P.A. Ascierto et al. Nivolumab for Resected Stage III or IV Melanoma at 9 Years. *N Engl J Med.* 2025 Oct 18
28. Wolchok JD, et al. Final, 10-Year Outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2024 Sep 15. Epub ahead of print. PMID: 39282897.
29. HAS - Avis de la Commission de Transparence Opdivo® SC du 4 février 2026.
30. JORF du 11 septembre 2026 relatif à la prise en charge de la forme sous-cutanée d'Opdivo®.

NOTES

This image shows a single sheet of white paper with horizontal blue ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There is no text or other markings on the paper.

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.

MÉLANOME

OPDIVO[®]
(nivolumab)



YERVOY[®]
(ipilimumab)

Dans le traitement du mélanome avancé
(non résécable ou métastatique)[#]

OPDIVO[®]
(nivolumab)
POUR INJECTION INTRAVEINEUSE

Dans le traitement du mélanome avancé
(non résécable ou métastatique)
et dans le traitement adjuvant du mélanome
réséqué des stades IIB aux stades IV



OPDIVO SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

Dans le traitement du mélanome avancé
(non résécable ou métastatique)
et dans le traitement adjuvant du mélanome
réséqué des stades IIB aux stades IV[°]

**BRISTOL MYERS SQUIBB
À VOS CÔTÉS ET AUX CÔTÉS DE VOS PATIENTS
DEPUIS PLUS DE 15 ANS* DANS LA LUTTE
CONTRE LE MÉLANOME.**

[#] phase d'association uniquement Opdivo[®] IV, phase de monothérapie Opdivo[®] IV ou Opdivo[®] SC

^{*} AMM européenne de Yervoy[®] obtenue le 13 juillet 2011 en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique)

[°] Uniquement chez les adultes

 **Bristol Myers Squibb**[®]



PROSPECTUS

