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

Bristol Myers Squibb®



OPDIVO® (nivolumab)

Dans le traitement adjuvant du carcinome urothélial

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

Place dans la stratégie thérapeutique[3]

Compte tenu du bénéfice démontré en survie sans maladie par rapport à la stratégie de prise en charge de référence (qui est la surveillance dans la population retenue pour le remboursement), Opdivo® (nivolumab) est un traitement adjuvant chez les patients atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récidive après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 % :
- ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ;
- ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine.

*Opdivo® a obtenu une AMM européenne dans le traitement adjuvant du carcinome urothélial infiltrant le muscle le 01/04/2022[1].

© 2025 Bristol Myers Squibb Company. Tous droits réservés. 1506-FR-2500186 - PR - Janvier 2026 - 26/01/66367812/PM027

1. Décision de la Commission Européenne du 1er avril 2022.
2. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.
3. HAS - Avis de la Commission de la Transparence d'Opdivo® 10 mg/dL du 12 octobre 2022 dans le Carcinome Urothélial Infiltrant le Muscle (CUIM).

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

SOMMAIRE

1 Prise en charge, conditions de prescription et de délivrance d'Opdivo®

2 Franchise Génito-Urinaire

3 Mécanisme d'action

4 Étude CheckMate-274

- Design de l'étude
- Données de l'étude pivotale
- Données complémentaires non évaluées à ce jour

5 Tolérance

- Fréquence des EI
- Gravité des EI
- Recommandations de modifications de traitements
- Délai de survenue et de résolution des EII

6 Bon usage

- Mises en gardes spéciales
- Populations particulières
- Contre-indication et interactions médicamenteuses
- Précautions liées à l'utilisation d'Opdivo®

7 En pratique

- Posologie
- Forme et présentation
- Conservation
- Préparation

8 À retenir

9 Glossaire

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

OPDIVO® (nivolumab)

Prise en charge et conditions de prescription et de délivrance d'Opdivo®

OPDIVO® (nivolumab)

Prise en charge[1]

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

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

(JORF du 10/03/2023).

Conditions de prescription et délivrance

Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

1. JORF du 10 Mars 2023 relatif à la prise en charge d'Opdivo® dans le Carcinome Urothélial Infiltrant le Muscle (CUIM).

OPDIVO® (nivolumab)

Règles de Déontologie de Bristol Myers Squibb

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

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

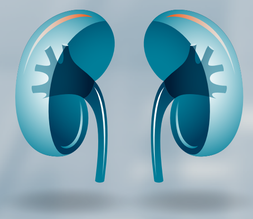
OPDIVO® (nivolumab)

Opdivo® dans les cancers génito-urinaires (GU) : 4 indications [1-5]

OPDIVO®, UN PAS DE PLUS VERS DEMAIN



Pour vos patients atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle



Pour vos patients atteints de carcinome à cellules rénales avancé

Traitement adjuvant*

OPDIVO® (nivolumab) — Depuis 2022

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

Histoire d'Opdivo® dans le carcinome urothélial

1ère ligne**

OPDIVO® (nivolumab) + cabozantinib — Depuis 2021

Opdivo® est indiqué en association au cabozantinib, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques » du RCP d'Opdivo®).

1ère ligne***

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab) — Depuis 2019

Opdivo® est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques » du RCP d'Opdivo®).

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

2ème ligne****

OPDIVO® (nivolumab) — Depuis 2016

Opdivo® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur.

*Opdivo® a obtenu une AMM Européenne dans le traitement adjuvant du carcinome urothélial infiltrant le muscle le 01/04/2022[1].
** Opdivo® en association au cabozantinib a obtenu une AMM en 1ère ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé le 13/04/2021[3].
*** Opdivo® en association à Yervoy® a obtenu une AMM en 1ère ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé chez des patients adultes de pronostic intermédiaire/défavorable le 11/01/2019[4].
**** Opdivo® a obtenu une AMM, en 2ème ligne, dans le carcinome à cellules rénales avancé le 04/04/2016[5].

1. Décision de la Commission Européenne du 1er avril 2022. **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **3.** Décision de la Commission Européenne du 13 avril 2021.
4. Décision de la Commission Européenne du 11 janvier 2019. **5.** Décision de la Commission Européenne du 4 avril 2016.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Opdivo® dans les cancers génito-urinaires (GU) : 4 indications [1-5]

HISTOIRE D'OPDIVO® DANS LE CARCINOME UROTHÉLIAL [1,2,6,7]



Adjuvant

OPDIVO® (nivolumab)

2021

Publication des résultats de l'étude CheckMate-274 : étude de phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée comparant Opdivo® en monothérapie *versus* placebo dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle à haut risque de récidive après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 %.

OPDIVO® (nivolumab)

2022

Obtention de l'AMM : Opdivo® est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récidive après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 %*.

Opdivo® est agréé aux collectivités et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récidive après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 % :
- ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ;
- ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine.

(JORF du 10/03/2023).

*AMM européenne obtenue le 01/04/2022[1].

1. Décision de la Commission Européenne du 1er avril 2022. **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **6.** JORF du 10 Mars 2023 relatif à la prise en charge d'Opdivo® dans le Carcinome Urothélial Infiltrant le Muscle (CUIM). **7.** Bajorin DF, *et al*. Adjuvant Nivolumab *versus* Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2021;384:2102-14. Étude CheckMate-274 (CA 209 274) - Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence.

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

1. Décision de la Commission Européenne du 1er avril 2022. **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **3.** Décision de la Commission Européenne du 13 avril 2021.
4. Décision de la Commission Européenne du 11 janvier 2019. **5.** Décision de la Commission Européenne du 4 avril 2016.

OPDIVO® (nivolumab)

Opdivo® dans les cancers génito-urinaires (GU) : 4 indications [1-5]

INDICATION, PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ET PRISE EN CHARGE [2,6,8]



Carcinome urothélial

Traitement adjuvant du carcinome urothélial

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

Place dans la stratégie thérapeutique

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

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

2. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **6.** JORF du 10 Mars 2023 relatif à la prise en charge d'Opdivo® dans le Carcinome Urothélial Infiltrant le Muscle (CUIM). **8.** HAS - Avis de la Commission de la Transparence d'Opdivo® 10 mg/dL du 12 octobre 2022 dans le Carcinome Urothélial Infiltrant le Muscle (CUIM).

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

1. Décision de la Commission Européenne du 1er avril 2022. **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **3.** Décision de la Commission Européenne du 13 avril 2021.
4. Décision de la Commission Européenne du 11 janvier 2019. **5.** Décision de la Commission Européenne du 4 avril 2016.

OPDIVO® (nivolumab)

Opdivo® dans les cancers génito-urinaires (GU) : 4 indications [1-5]

INDICATION, PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ET PRISE EN CHARGE [2,6,8]

SMR

IMPORTANT uniquement dans l'indication restreinte : en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récidive après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 % :
- ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ;
- ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine.

INSUFFISANT dans le reste du champ de l'indication de l'AMM.

ASMR

Prenant en compte
- la démonstration d'un gain en survie sans maladie par rapport à la simple surveillance dans une étude randomisée en double aveugle (médiane non atteinte (IC à 95 % : 21,19 ; N.A) dans le groupe nivolumab *versus* 8,41 mois (IC à 95 % : 5,59 ; 21,19) dans le groupe placebo, HR : 0,55 (IC à 98,72 % : 0,35 ; 0,85), p-value = 0,0005),
- l'impossibilité de tirer de conclusion sur la survie globale liée à l'immaturité des données sur ce critère,
- le profil de toxicité marqué par la survenue d'évènements indésirables de grades ≥ 3 chez près d'un patient sur deux,

la Commission considère qu'en l'état actuel des données, Opdivo® (nivolumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge en adjuvant des patients adultes atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récidive après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 % :
- **ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ;**
- **ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine.**

2. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **6.** JORF du 10 Mars 2023 relatif à la prise en charge d'Opdivo® dans le Carcinome Urothélial Infiltrant le Muscle (CUIM). **8.** HAS - Avis de la Commission de la Transparence d'Opdivo® 10 mg/dL du 12 octobre 2022 dans le Carcinome Urothélial Infiltrant le Muscle (CUIM).

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

1. Décision de la Commission Européenne du 1er avril 2022. **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **3.** Décision de la Commission Européenne du 13 avril 2021.
4. Décision de la Commission Européenne du 11 janvier 2019. **5.** Décision de la Commission Européenne du 4 avril 2016.

OPDIVO® (nivolumab)

Opdivo® dans les cancers génito-urinaires (GU) : 4 indications [1-5]

INDICATION, PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ET PRISE EN CHARGE [2,6,8]

Prise en charge

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

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

(JORF du 10/03/2023)

2. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **6.** JORF du 10 Mars 2023 relatif à la prise en charge d'Opdivo® dans le Carcinome Urothélial Infiltrant le Muscle (CUIM). **8.** HAS - Avis de la Commission de la Transparence d'Opdivo® 10 mg/dL du 12 octobre 2022 dans le Carcinome Urothélial Infiltrant le Muscle (CUIM).

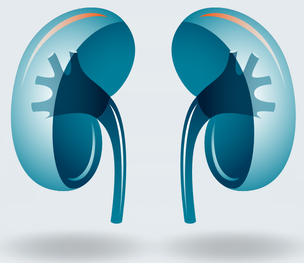
Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

1. Décision de la Commission Européenne du 1er avril 2022. **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **3.** Décision de la Commission Européenne du 13 avril 2021.
4. Décision de la Commission Européenne du 11 janvier 2019. **5.** Décision de la Commission Européenne du 4 avril 2016.

OPDIVO® (nivolumab)

Opdivo® dans les cancers génito-urinaires (GU) : 4 indications [1-5]

INDICATION, PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ET PRISE EN CHARGE [2,9-17]



Carcinome à cellules rénales avancé

Opdivo® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur[2].

Opdivo® est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques » du RCP)[2].

Opdivo® est indiqué en association au cabozantinib, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques » du RCP)[2].

2. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **9.** HAS - Avis de la Commission de la Transparence Opdivo® du 5 octobre 2016 dans le carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur. **10.** JORF du 27 décembre 2016 relatif à la prise en charge d'Opdivo® en monothérapie, dans le traitement du cancer du rein au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF. **11.** HAS - Avis de la Commission de Transparence Opdivo® et Yervoy® du 10 juillet 2019 dans le carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable. **12.** HAS - Avis de la Commission de la Transparence de Keytruda® (pembrolizumab) en association à l'axitinib dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal, uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, du 13 mai 2020. **13.** HAS - Avis de la Commission de la Transparence de Bavencio° (avélumab) en association à l'axitinib dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal, uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, du 13 mai 2020. **14.** HAS - Avis de la Commission de la Transparence de Kisplyx® du 2 février 2022 dans le carcinome à cellules rénales avancé. **15.** JORF du 3 mars 2020 relatif à la prise en charge d'Opdivo® et Yervoy® dans le traitement de première ligne, au stade avancé du carcinome rénal. **16.** HAS - Avis de la Commission de la Transparence d'Opdivo® en association au cabozantinib du 22 septembre 2021 dans le carcinome à cellules rénales avancé. **17.** JORF du 15 février 2022 relatif à la prise en charge d'Opdivo® en association au cabozantinib dans le traitement de première ligne, au stade avancé du carcinome rénal.

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

1. Décision de la Commission Européenne du 1er avril 2022. **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **3.** Décision de la Commission Européenne du 13 avril 2021.
4. Décision de la Commission Européenne du 11 janvier 2019. **5.** Décision de la Commission Européenne du 4 avril 2016.

OPDIVO® (nivolumab)

Opdivo® dans les cancers génito-urinaires (GU) : 4 indications [1-5]

INDICATION, PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ET PRISE EN CHARGE [2,9-17]

En monothérapie dans le carcinome à cellules rénales avancé

Opdivo® est un traitement de 2ème ligne du carcinome rénal à cellules claires au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF. Sa supériorité a été établie vis-à-vis d'une alternative disponible (évérolimus) en termes de survie globale[9].

Agréé aux collectivités et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS en monothérapie dans le traitement du cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF (JORF du 27/12/2016)[10].

En association à l'ipilimumab dans le carcinome à cellules rénales avancé

L'association Opdivo®/Yervoy® est un traitement de 1ère ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires de pronostic intermédiaire ou défavorable. Sa supériorité a été établie vis-à-vis d'un comparateur acceptable dans cette situation (sunitinib) en termes de survie globale. La Commission souligne que l'apport de l'ipilimumab, autorisé pour la première fois dans le carcinome rénal, à l'efficacité et à la tolérance de cette bithérapie ne peut être déterminé sur la base des données disponibles. Une étude clinique comparant l'efficacité et la tolérance du nivolumab en association à l'ipilimumab au nivolumab en monothérapie chez des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé a été requise par l'EMA (voir paragraphe « Programme d'études » de l'Avis de la Commission de la Transparence)[11].

2. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **9.** HAS - Avis de la Commission de la Transparence Opdivo® du 5 octobre 2016 dans le carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur. **10.** JORF du 27 décembre 2016 relatif à la prise en charge d'Opdivo® en monothérapie, dans le traitement du cancer du rein au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF. **11.** HAS - Avis de la Commission de Transparence Opdivo® et Yervoy® du 10 juillet 2019 dans le carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable. **12.** HAS - Avis de la Commission de la Transparence de Keytruda® (pembrolizumab) en association à l'axitinib dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal, uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, du 13 mai 2020. **13.** HAS - Avis de la Commission de la Transparence de Bavencio° (avélumab) en association à l'axitinib dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal, uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, du 13 mai 2020. **14.** HAS - Avis de la Commission de la Transparence de Kisplyx® du 2 février 2022 dans le carcinome à cellules rénales avancé. **15.** JORF du 3 mars 2020 relatif à la prise en charge d'Opdivo® et Yervoy® dans le traitement de première ligne, au stade avancé du carcinome rénal. **16.** HAS - Avis de la Commission de la Transparence d'Opdivo® en association au cabozantinib du 22 septembre 2021 dans le carcinome à cellules rénales avancé. **17.** JORF du 15 février 2022 relatif à la prise en charge d'Opdivo® en association au cabozantinib dans le traitement de première ligne, au stade avancé du carcinome rénal.

1. Décision de la Commission Européenne du 1er avril 2022. **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **3.** Décision de la Commission Européenne du 13 avril 2021.
4. Décision de la Commission Européenne du 11 janvier 2019. **5.** Décision de la Commission Européenne du 4 avril 2016.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Opdivo® dans les cancers génito-urinaires (GU) : 4 indications [1-5]

INDICATION, PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ET PRISE EN CHARGE [2,9-17]

Dans la sous-population ayant un pronostic intermédiaire ou défavorable et compte tenu du développement concomitant avec l'association Opdivo® (nivolumab)/Yervoy® (ipilimumab), la place de Keytruda® (pembrolizumab) associé à l'axitinib n'est pas connue vis-à-vis de cette autre association. Par conséquent, la Commission propose que le choix de traitement se fasse dans le cadre de la proposition d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, en fonction du profil de tolérance de ces médicaments et des préférences des patients[12].

De même, pour le choix entre Bavencio® (avélumab)/axitinib et Opdivo® (nivolumab)/Yervoy® (ipilimumab) dans leur indication commune, à savoir chez les patients ayant un pronostic intermédiaire ou défavorable, dans l'attente des résultats de l'analyse finale sur la survie globale pour Bavencio® (avélumab)/axitinib, la Commission considère que le meilleur niveau de preuve d'Opdivo® (nivolumab)/Yervoy® (ipilimumab) sur la survie globale devra être privilégié tout en tenant compte également des profils de tolérance de ces associations et des préférences des patients[13].

Les données disponibles ne permettent pas de définir la place de l'association de Cabometyx® (cabozantinib) et Opdivo® (nivolumab) vis-à-vis des autres associations disponibles :

- Opdivo®/Yervoy® (nivolumab/ipilimumab) dans la sous-population de patients avec un pronostic intermédiaire ou mauvais[16].

Les données disponibles ne permettent pas de définir la place de l'association de Kisplyx® (lenvatinib) et Keytruda® (pembrolizumab) vis-à-vis des autres associations disponibles :

- Opdivo®/Yervoy® (nivolumab/ipilimumab) dans la sous-population de patients avec un pronostic intermédiaire ou mauvais.

2. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **9.** HAS - Avis de la Commission de la Transparence Opdivo® du 5 octobre 2016 dans le carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur. **10.** JORF du 27 décembre 2016 relatif à la prise en charge d'Opdivo® en monothérapie, dans le traitement du cancer du rein au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF. **11.** HAS - Avis de la Commission de Transparence Opdivo® et Yervoy® du 10 juillet 2019 dans le carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable. **12.** HAS - Avis de la Commission de la Transparence de Keytruda® (pembrolizumab) en association à l'axitinib dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal, uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, du 13 mai 2020. **13.** HAS - Avis de la Commission de la Transparence de Bavencio° (avélumab) en association à l'axitinib dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal, uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, du 13 mai 2020. **14.** HAS - Avis de la Commission de la Transparence de Kisplyx® du 2 février 2022 dans le carcinome à cellules rénales avancé. **15.** JORF du 3 mars 2020 relatif à la prise en charge d'Opdivo® et Yervoy® dans le traitement de première ligne, au stade avancé du carcinome rénal. **16.** HAS - Avis de la Commission de la Transparence d'Opdivo® en association au cabozantinib du 22 septembre 2021 dans le carcinome à cellules rénales avancé. **17.** JORF du 15 février 2022 relatif à la prise en charge d'Opdivo® en association au cabozantinib dans le traitement de première ligne, au stade avancé du carcinome rénal.

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

1. Décision de la Commission Européenne du 1er avril 2022. **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **3.** Décision de la Commission Européenne du 13 avril 2021.
4. Décision de la Commission Européenne du 11 janvier 2019. **5.** Décision de la Commission Européenne du 4 avril 2016.

OPDIVO® (nivolumab)

Opdivo® dans les cancers génito-urinaires (GU) : 4 indications [1-5]

INDICATION, PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ET PRISE EN CHARGE [2,9-17]

Par conséquent, la Commission propose que le choix de traitement se fasse dans le cadre de la proposition d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, en fonction du profil de tolérance de ces médicaments et des préférences des patients[14].

L'association Opdivo®/Yervoy® est agréée aux collectivités et inscrite sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS dans le traitement de 1ère ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires de pronostic intermédiaire ou défavorable (JORF du 03/03/2020)[15].

En association au cabozantinib dans le carcinome à cellules rénales avancé

Opdivo® (nivolumab) en association au cabozantinib est une nouvelle option thérapeutique dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires. Les données disponibles ne permettent pas de définir la place de l'association de Cabometyx® (cabozantinib) et Opdivo® (nivolumab) vis-à-vis des autres associations disponibles :

- Keytruda®/Inlyta® (pembrolizumab/axitinib) quel que soit le pronostic et,
- Opdivo®/Yervoy® (nivolumab/ipilimumab) dans la sous-population de patients avec un pronostic intermédiaire ou mauvais.

2. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **9.** HAS - Avis de la Commission de la Transparence Opdivo® du 5 octobre 2016 dans le carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur. **10.** JORF du 27 décembre 2016 relatif à la prise en charge d'Opdivo® en monothérapie, dans le traitement du cancer du rein au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF. **11.** HAS - Avis de la Commission de Transparence Opdivo® et Yervoy® du 10 juillet 2019 dans le carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable. **12.** HAS - Avis de la Commission de la Transparence de Keytruda® (pembrolizumab) en association à l'axitinib dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal, uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, du 13 mai 2020. **13.** HAS - Avis de la Commission de la Transparence de Bavencio° (avélumab) en association à l'axitinib dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal, uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, du 13 mai 2020. **14.** HAS - Avis de la Commission de la Transparence de Kisplyx® du 2 février 2022 dans le carcinome à cellules rénales avancé. **15.** JORF du 3 mars 2020 relatif à la prise en charge d'Opdivo® et Yervoy® dans le traitement de première ligne, au stade avancé du carcinome rénal. **16.** HAS - Avis de la Commission de la Transparence d'Opdivo® en association au cabozantinib du 22 septembre 2021 dans le carcinome à cellules rénales avancé. **17.** JORF du 15 février 2022 relatif à la prise en charge d'Opdivo® en association au cabozantinib dans le traitement de première ligne, au stade avancé du carcinome rénal.

1. Décision de la Commission Européenne du 1er avril 2022. **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **3.** Décision de la Commission Européenne du 13 avril 2021.
4. Décision de la Commission Européenne du 11 janvier 2019. **5.** Décision de la Commission Européenne du 4 avril 2016.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Opdivo® dans les cancers génito-urinaires (GU) : 4 indications [1-5]

INDICATION, PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ET PRISE EN CHARGE [2,9-17]

Par conséquent, la Commission propose que le choix de traitement se fasse dans le cadre de la proposition d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, en fonction du profil de tolérance de ces médicaments et des préférences des patients[16].

En l'absence de données disponibles, la place d'Opdivo® (nivolumab) en association au cabozantinib, comme celles des autres associations comportant une immunothérapie actuellement disponibles, n'est pas établie dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal avec une histologie autre qu'à cellules claires[16].

Les données disponibles ne permettent pas de définir la place de l'association de Kisplyx® (lenvatinib) et Keytruda® (pembrolizumab) vis-à-vis des autres associations disponibles :

- Keytruda®/Inlyta® (pembrolizumab/axitinib) et Opdivio®/Cabometyx® (nivolumab/cabozantinib) quel que soit le pronostic.

Par conséquent, la Commission propose que le choix de traitement se fasse dans le cadre de la proposition d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, en fonction du profil de tolérance de ces médicaments et des préférences des patients[14].

Opdivo® en association au cabozantinib est agréé aux collectivités et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS dans le traitement de première ligne, au stade avancé du carcinome rénal, uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires chez l'adulte (JORF du 15/02/2022)[17].

2. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **9.** HAS - Avis de la Commission de la Transparence Opdivo® du 5 octobre 2016 dans le carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur. **10.** JORF du 27 décembre 2016 relatif à la prise en charge d'Opdivo® en monothérapie, dans le traitement du cancer du rein au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF. **11.** HAS - Avis de la Commission de Transparence Opdivo® et Yervoy® du 10 juillet 2019 dans le carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable. **12.** HAS - Avis de la Commission de la Transparence de Keytruda® (pembrolizumab) en association à l'axitinib dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal, uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, du 13 mai 2020. **13.** HAS - Avis de la Commission de la Transparence de Bavencio° (avélumab) en association à l'axitinib dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal, uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, du 13 mai 2020. **14.** HAS - Avis de la Commission de la Transparence de Kisplyx® du 2 février 2022 dans le carcinome à cellules rénales avancé. **15.** JORF du 3 mars 2020 relatif à la prise en charge d'Opdivo® et Yervoy® dans le traitement de première ligne, au stade avancé du carcinome rénal. **16.** HAS - Avis de la Commission de la Transparence d'Opdivo® en association au cabozantinib du 22 septembre 2021 dans le carcinome à cellules rénales avancé. **17.** JORF du 15 février 2022 relatif à la prise en charge d'Opdivo® en association au cabozantinib dans le traitement de première ligne, au stade avancé du carcinome rénal.

1. Décision de la Commission Européenne du 1er avril 2022. **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **3.** Décision de la Commission Européenne du 13 avril 2021.
4. Décision de la Commission Européenne du 11 janvier 2019. **5.** Décision de la Commission Européenne du 4 avril 2016.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Opdivo® : Mécanisme d'action[1]

OPDIVO® (nivolumab)

Anticorps monoclonal (IgG4) entièrement humain anti-PD1.

MÉCANISME D'ACTION +

- PD1 « *Programmed Cell Death-1* » : protéine naturellement exprimée à la surface des lymphocytes T.

- La liaison du PD1 avec les ligands PD-L1 et PD-L2, qui peuvent être exprimés sur les cellules tumorales ou par d'autres cellules du microenvironnement tumoral, entraîne une inhibition de l'activité des lymphocytes T.

- Opdivo® potentialise les réponses anti-tumorales des lymphocytes T par un blocage de la liaison de PD1 aux ligands PD-L1 et PD-L2.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.

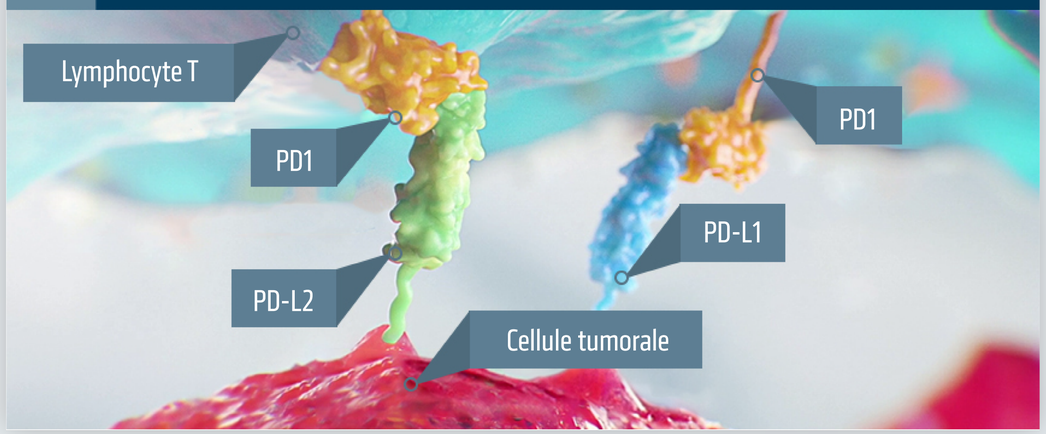
OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

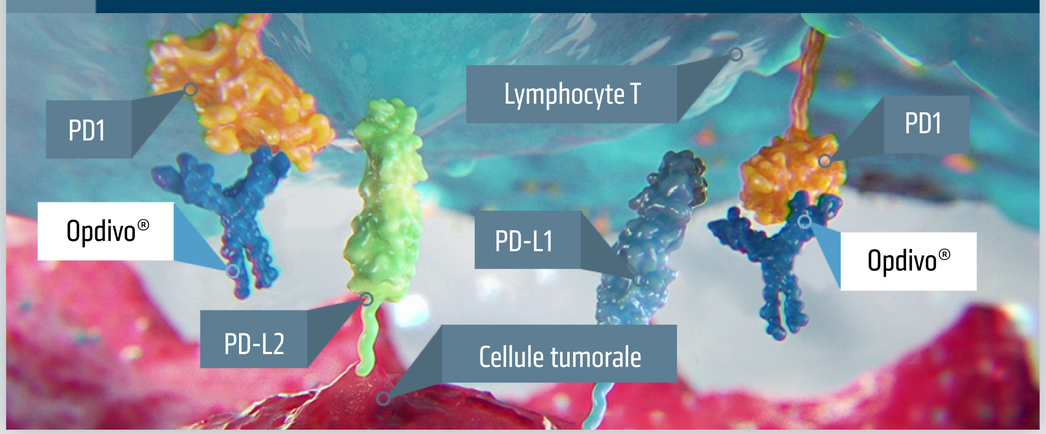
Opdivo® : Mécanisme d'action [1]

MÉCANISME D'ACTION [1,2]

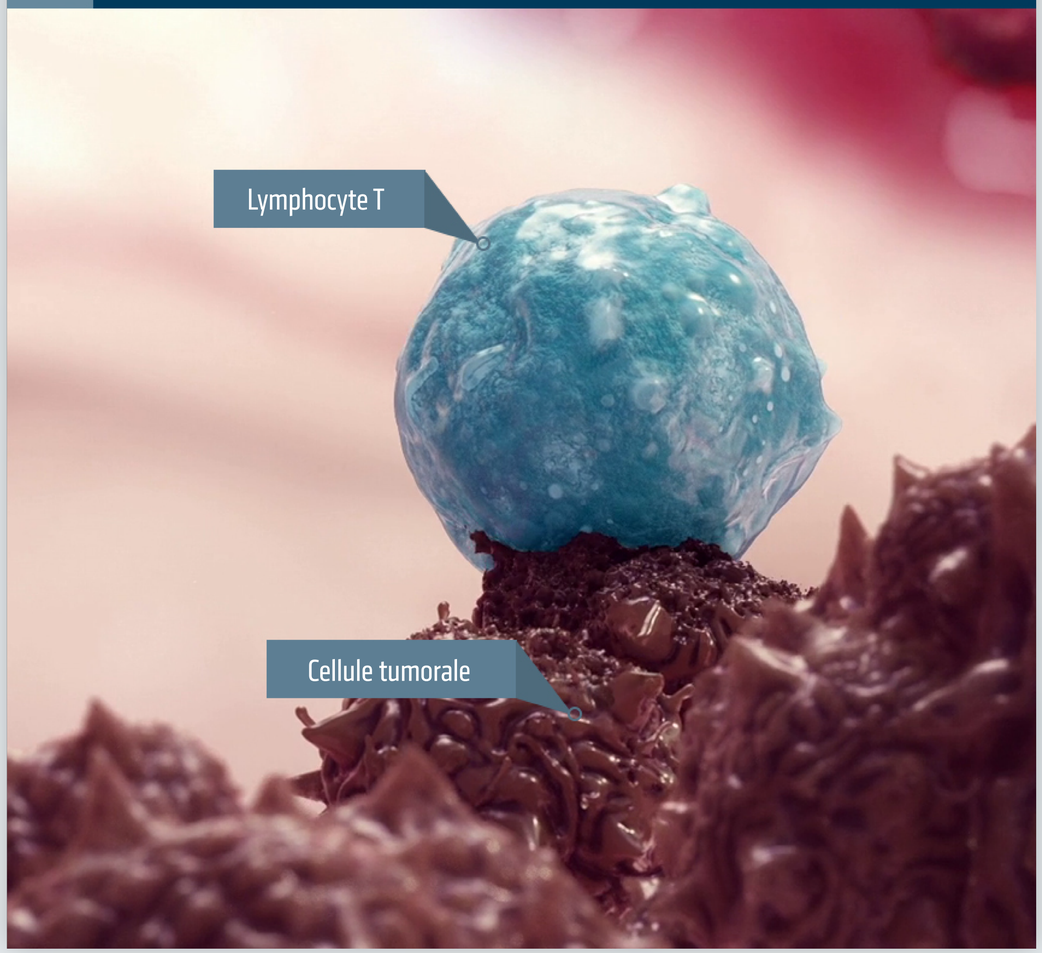
1 L'expression par les cellules tumorales de PD-L1 et PD-L2 entraine l'inhibition des lymphocytes T [1,2].



2 Opdivo® empêche les cellules tumorales d'inactiver les lymphocytes T, via leurs ligands PD-L1 et PD-L2 [1,2].



3 Opdivo® permet ainsi aux lymphocytes T activés de détruire les cellules cancéreuses [1,2].



1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.
2. Ribas A. Releasing the Brakes on Cancer Immunotherapy. N Engl J Med 2015;373:1490-92.

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

OPDIVO® (nivolumab)

Opdivo® : en monothérapie dans le traitement adjuvant du carcinome urothélial : méthodologie de l'étude CheckMate-274 [1,2]

CheckMate 274

CheckMate-274

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

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

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

Randomisation 1:1

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

(n = 353)
dont 140 avec une expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 %*
Opdivo® 240 mg, IV
toutes les 2 semaines

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

CRITÈRES D'EFFICACITÉ

CRITÈRES PRINCIPAUX :

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

CRITÈRES SECONDAIRES

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

POURSUITE DU TRAITEMENT
jusqu'à récidive ou toxicité inacceptable, pour une durée maximale de traitement de 1 an.

Expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 % +

ÉVALUATIONS TUMORALES

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

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

CARACTÉRISTIQUES PATIENTS

*L'expression tumorale de PD-L1 était déterminée en utilisant le test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.
**La SSM était définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de première récidive documentée évaluée par l'investigateur (locale au sein du tractus urothélial, locale en dehors du tractus urothélial ou distante) ou le décès (toutes causes), selon la première occurrence.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **2.** Bajorin DF, *et al*. Adjuvant Nivolumab *versus* Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2021;384:2102-14. Étude CheckMate-274 (CA 209 274) - Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Opdivo® : en monothérapie dans le traitement adjuvant du carcinome urothélial : méthodologie de l'étude CheckMate-274 [1,2]

CheckMate 274

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS À L'INCLUSION DANS LA POPULATION EN INTENTION DE TRAITER*,2

	Opdivo® (n= 353)	Placebo (n = 356)
Âge - Âge moyen, années (intervalles) - < 65 ans, n (%) - ≥ 65 ans, n (%)	 65,3 (30 ; 92) 155 (43,9) 198 (56,1)	 65,9 (42 ; 88) 136 (38,2) 220 (61,8)
Hommes, n (%) **Femmes,** n (%)	265 (75,1) 88 (24,9)	275 (77,2) 81 (22,8)
Groupe ethnique, n (%) † - Caucasien - Asiatique - Noir - Amérindien ou personne originaire d'Alaska - Autres - Non rapporté	 264 (74,8) 80 (22,7) 2 (0,6) 1 (0,3) 6 (1,7) 0	 272 (76,4) 75 (21,1) 3 (0,8) 0 5 (1,4) 1 (0,3)
Statut ECOG, n (%) ‡ - 0 - 1 - 2 - Non rapporté	 224 (63,5) 122 (34,6) 7 (2,0) 0	 221 (62,1) 125 (35,1) 9 (2,5) 1 (0,3)
Origine de la tumeur au diagnostic initial, n (%) - Vessie - Bassinet - Uretère	 279 (79,0) 44 (12,5) 30 (8,5)	 281 (78,9) 52 (14,6) 23 (6,5)



À l'inclusion dans l'étude CheckMate-274,
les caractéristiques des patients étaient généralement équilibrées entre les deux groupes, dans la population en intention de traiter et dans le groupe de patients avec une expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 %Δ.

*Les pourcentages ont été arrondis et peuvent ne pas totaliser 100.
† Le groupe ethnique était rapporté par le patient.
‡ Les scores de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) vont de 0 à 5, les scores les plus élevés indiquant un handicap plus important.
§ Il ne s'agissait pas d'un sous-groupe prédéfini. Les patients atteints d'une tumeur de grade pT2N– n'étaient éligibles que s'ils recevaient une chimiothérapie à base de cisplatine. N– comprend N0 et NX, et T0 comprend pTX, pT0 et pTis.
¶ La stadification tumorale pathologique incluait les patients quel que soit leur statut ganglionnaire.
Δ L'expression tumorale de PD-L1 était déterminée en utilisant le test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group* ; **PD-L1 :** *Programmed cell-death ligand-1* ; **SVI :** Système de réponse vocale interactive.

2. Bajorin DF, *et al.* Adjuvant Nivolumab *versus* Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2021;384:2102-14. Étude CheckMate-274 (CA 209 274) - Etude retenue lors de l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **2.** Bajorin DF, *et al*. Adjuvant Nivolumab *versus* Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2021;384:2102-14. Étude CheckMate-274 (CA 209 274) - Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Opdivo® : en monothérapie dans le traitement adjuvant du carcinome urothélial : méthodologie de l'étude CheckMate-274 [1,2]

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS À L'INCLUSION DANS LA POPULATION EN INTENTION DE TRAITER*,2

	Opdivo® (n= 353)	Placebo (n = 356)
Temps entre le diagnostic initial et la randomisation, n (%) - < 1 an - ≥ 1 an	 325 (92,1) 28 (7,9)	 324 (91,0) 32 (9,0)
Expression tumorale de PD-L1 ≥ 1%[Δ] par SVI, n (%)	140 (39,7)	142 (39,9)
Traitement antérieur par cisplatine, en situation néoadjuvante, n (%)	153 (43,3)	155 (43,5)
Stade tumoral pathologique et statut ganglionnaire au moment de l'exérèse complète, n (%) [§] - pT2N- - pT3,4N- - pT0-4N1 - pT0-4N2,3 - pTisN- - Non rapporté	 25 (7,1) 158 (44,8) 71 (20,1) 96 (27,2) 1 (0,3) 2 (0,6)	 29 (8,1) 159 (44,7) 72 (20,2) 96 (27,0) 0 0
Stade tumoral pathologique au moment de l'exérèse complète, n (%) [¶] - pTX - pT0 - pTis - pT1 - pT2 - pT3 - pT4a - Non rapporté	 5 (1,4) 5 (1,4) 4 (1,1) 13 (3,7) 62 (17,6) 206 (58,4) 57 (16,1) 1 (0,3)	 0 7 (2,0) 3 (0,8) 14 (3,9) 65 (18,3) 204 (57,3) 62 (17,4) 1 (0,3)



À l'inclusion dans l'étude CheckMate-274, les caractéristiques des patients étaient généralement équilibrées entre les deux groupes, dans la population en intention de traiter et dans le groupe de patients avec une expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 %[Δ].

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

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

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

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

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

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

ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group* ; **PD-L1 :** *Programmed cell-death ligand-1* ; **SVI :** Système de réponse vocale interactive.

2. Bajorin DF, *et al.* Adjuvant Nivolumab *versus* Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2021;384:2102-14. Étude CheckMate-274 (CA 209 274) - Etude retenue lors de l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence.

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **2.** Bajorin DF, *et al*. Adjuvant Nivolumab *versus* Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2021;384:2102-14. Étude CheckMate-274 (CA 209 274) - Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence.

OPDIVO® (nivolumab)

Opdivo® : en monothérapie dans le traitement adjuvant du carcinome urothélial : méthodologie de l'étude CheckMate-274 [1,2]

CheckMate 274

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS À L'INCLUSION DANS LA POPULATION EN INTENTION DE TRAITER*,2

	Opdivo® (n= 353)	Placebo (n = 356)
Statut ganglionnaire au moment de l'exérèse complète, n (%)		
- N0 ou Nx avec < 10 ganglions retirés	94 (26,6)	99 (27,8)
- N0 avec ≥ 10 ganglions retirés	91 (25,8)	88 (24,7)
- N1	71 (20,1)	72 (20,2)
- N2	84 (23,8)	76 (21,3)
- N3	12 (3,4)	20 (5,6)
- non rapporté	1 (0,3)	1 (0,3)



À l'inclusion dans l'étude CheckMate-274,
les caractéristiques des patients étaient généralement équilibrées entre les deux groupes, dans la population en intention de traiter et dans le groupe de patients avec une expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 %[Δ].

*Les pourcentages ont été arrondis et peuvent ne pas totaliser 100.
[†] Le groupe ethnique était rapporté par le patient.
[‡] Les scores de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) vont de 0 à 5, les scores les plus élevés indiquant un handicap plus important.
[§] Il ne s'agissait pas d'un sous-groupe prédéfini. Les patients atteints d'une tumeur de grade pT2N– n'étaient éligibles que s'ils recevaient une chimiothérapie à base de cisplatine. N– comprend N0 et NX, et T0 comprend pTX, pT0 et pTis.
[¶] La stadification tumorale pathologique incluait les patients quel que soit leur statut ganglionnaire.
[Δ] L'expression tumorale de PD-L1 était déterminée en utilisant le test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group* ; **PD-L1 :** *Programmed cell-death ligand-1* ; **SVI :** Système de réponse vocale interactive.

2. Bajorin DF, *et al.* Adjuvant Nivolumab *versus* Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2021;384:2102-14. Étude CheckMate-274 (CA 209 274) - Etude retenue lors de l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence.

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **2.** Bajorin DF, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2021;384:2102-14. Étude CheckMate-274 (CA 209 274) - Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence.

OPDIVO® (nivolumab)

Opdivo® : en monothérapie dans le traitement adjuvant du carcinome urothélial : méthodologie de l'étude CheckMate-274 [1,2]

CheckMate 274

EXPRESSION TUMORALE DE PD-L1 ≥ 1 % [1-4]

- Le seuil d'expression tumorale de PD-L1 est défini par le pourcentage de cellules tumorales avec un marquage membranaire positif sur un minimum de 100 cellules tumorales.

- Dans le cadre de l'étude CheckMate-274, l'expression tumorale de PD-L1 était déterminée en utilisant le test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx*.

Evaluation de l'expression tumorale de PD-L1 [3,4]

Score CPS *(Combined Positive Score)*

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

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

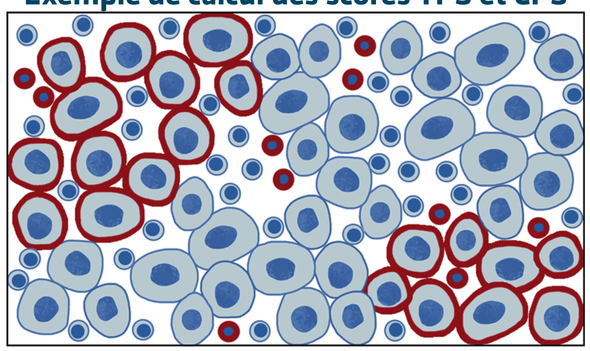
Score TPS *(Tumor Proportion Score)*

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

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

Exemple de calcul des scores TPS et CPS

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



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

Le score TPS est celui qui a été utilisé dans l'étude CheckMate-274 pour le nivolumab en adjuvant. [1,2]

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

* Le RCP d'Opdivo® précise que la sélection des patients pour le traitement par Opdivo® basée sur l'expression tumorale de PD-L1 doit être confirmée par un test validé.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **2.** Bajorin DF, *et al.* Adjuvant Nivolumab *versus* Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2021;384:2102-14. Étude CheckMate-274 (CA 209 274) - Etude retenue lors de l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence. **3.** Agilent. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Interpretation Manual - NSCLC. 2018. **4.** Lacroix-Triki. Évaluation du score combiné (CPS) pour PD-L1. Correspondances en Onco-Théranostic ; Vol. XI : n°3. Juillet - aout - septembre 2022.

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **2.** Bajorin DF, *et al*. Adjuvant Nivolumab *versus* Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2021;384:2102-14. Étude CheckMate-274 (CA 209 274) - Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence.

OPDIVO® (nivolumab)

Opdivo® : en monothérapie dans le traitement adjuvant du carcinome urothélial : méthodologie de l'étude CheckMate-274 [1,2]

CheckMate 274

Critères d'éligibilité

Critères d'inclusion

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

CRITÈRES DE STADIFICATION PATHOLOGIQUE DU CARCINOME UROTHÉLIAL INFILTRANT LE MUSCLE DÉFINISSANT UN PATIENT À HAUT RISQUE DE RÉCIDIVE

- **ypT2-ypT4a ou ypN+** pour les patients adultes ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine.
- **pT3-pT4a ou pN+** pour les patients adultes n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine et inéligibles à, ou ayant refusé, une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine.

Critères d'exclusion

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

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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **2.** Bajorin DF, *et al*. Adjuvant Nivolumab *versus* Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2021;384:2102-14.

Étude CheckMate-274 (CA 209 274) - Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Opdivo® : en monothérapie dans le traitement adjuvant du carcinome urothélial : méthodologie de l'étude CheckMate-274 [1,2]

CRITÈRES DE STADIFICATION PATHOLOGIQUE DU CUIM DÉFINISSANT UN PATIENT À HAUT RISQUE DE RÉCIDIVE [1,2]

Chimiothérapie néoadjuvante*

→

ypT2-ypT4a**					*ou*	ypN+**
T2a	T2b	T3a	T3b	T4a		N+
✓	✓	✓	✓	✓		✓

Pas de chimiothérapie néoadjuvante* et inéligibles à, ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante*

→

pT3-pT4a**			*ou*	pN+**
T3a	T3b	T4a		N+
✓	✓	✓		✓

* À base de cisplatine.

**Le préfixe (p) correspond au stade pathologique après exérèse ; le préfixe (y) correspond au recours à un traitement néoadjuvant ; la lettre T correspond à la taille de la tumeur ; la lettre N correspond à l'envahissement des ganglions lymphatiques.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **2.** Bajorin DF, *et al*. Adjuvant Nivolumab *versus* Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2021;384:2102-14.
Étude CheckMate-274 (CA 209 274) - Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **2.** Bajorin DF, *et al*. Adjuvant Nivolumab *versus* Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2021;384:2102-14.
Étude CheckMate-274 (CA 209 274) - Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Opdivo® : en monothérapie dans le traitement adjuvant du carcinome urothélial

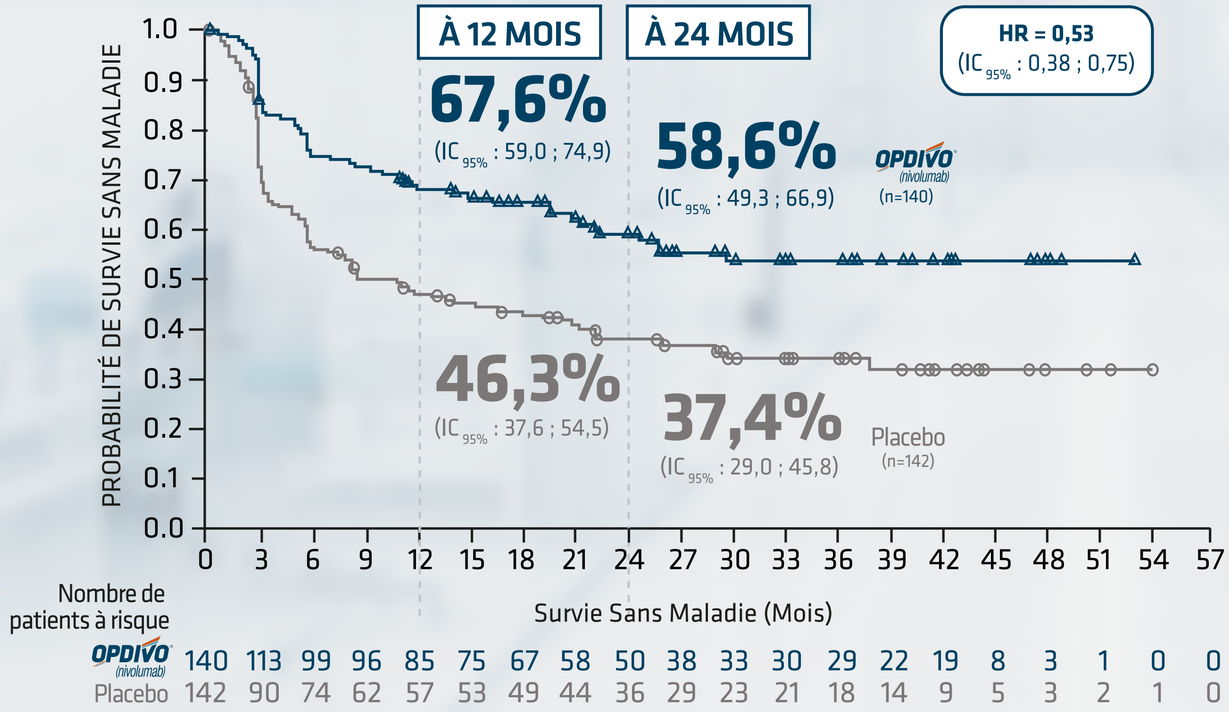
Données avec un suivi minimum à 1 an [1,2] | Données avec un suivi minimum à 3 ans

Place dans la stratégie thérapeutique[3]

Compte tenu du bénéfice démontré en survie sans maladie par rapport à la stratégie de prise en charge de référence (qui est la surveillance dans la population retenue pour le remboursement), Opdivo® (nivolumab) est un traitement adjuvant chez les patients atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récidive après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 % :
- ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ;
- ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine.

Survie sans maladie (SSM, courbes de Kaplan-Meier) – critère principal de l'étude

Patients randomisés avec une expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 % - suivi minimum de 11,4 mois



Analyse principale : suivi minimum de 6,3 mois et suivi médian de 22,1 mois pour le bras nivolumab
Analyse descriptive actualisée : suivi minimum de 11,4 mois et suivi médian de 25,5 mois pour le bras nivolumab

Une diminution du risque de récidive ou de décès de 47 % dans le bras OPDIVO (nivolumab) *vs* placebo**

Médiane de survie sans maladie (SSM) non atteinte* dans le bras OPDIVO (nivolumab)

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

*Basé sur des estimations de Kaplan-Meier. **Modèle de Cox à risque proportionnel stratifié.
HR : *Hazard Ratio* ; **IC** : Intervalle de confiance ; **NE** : Non-estimable ; **PD-L1** : *Programmed cell-death ligand-1*.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **2.** Bajorin DF, *et al*. Adjuvant Nivolumab *versus* Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2021;384:2102-14. Étude CheckMate-274 (CA 209 274) - Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence. **3.** HAS - Avis de la Commission de la Transparence d'Opdivo® 10 mg/dL du 12 octobre 2022 dans le Carcinome Urothélial Infiltrant le Muscle (CUIM).

OPDIVO (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Opdivo® en monothérapie dans le traitement adjuvant du carcinome urothélial : tolérance de l'étude

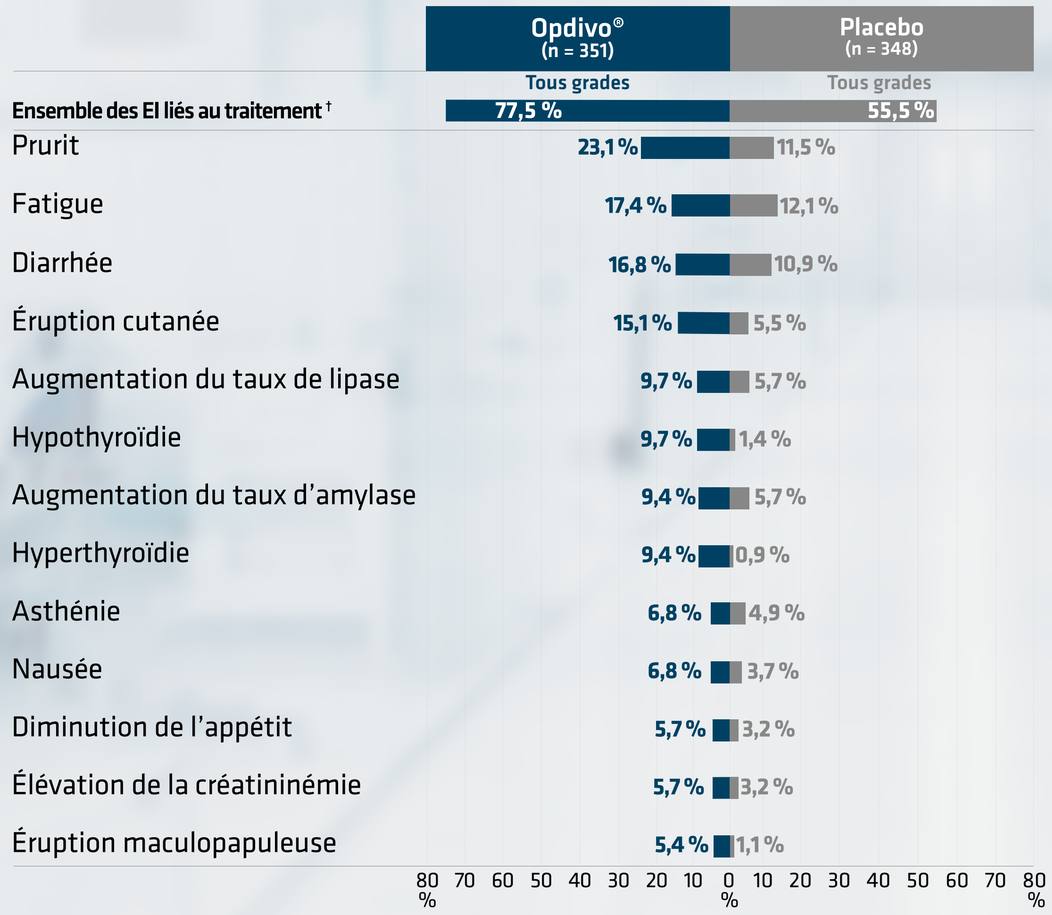
CheckMate 274

Données avec un suivi minimum à 1 an [1,2] | Données avec un suivi minimum à 3 ans

Effets indésirables - Tous grades | Effets indésirables - Grades ≥ 3 | Causes d'arrêt du traitement et décès liés au traitement

Effets indésirables (EI) liés au traitement*- Tous grades

Population en ITT - suivi minimum de 11,4 mois



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

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

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

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

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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **2.** Bajorin DF, *et al*. Adjuvant Nivolumab *versus* Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2021;384:2102-14. Étude CheckMate-274 (CA 209 274) - Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Opdivo® en monothérapie dans le traitement adjuvant du carcinome urothélial : tolérance de l'étude

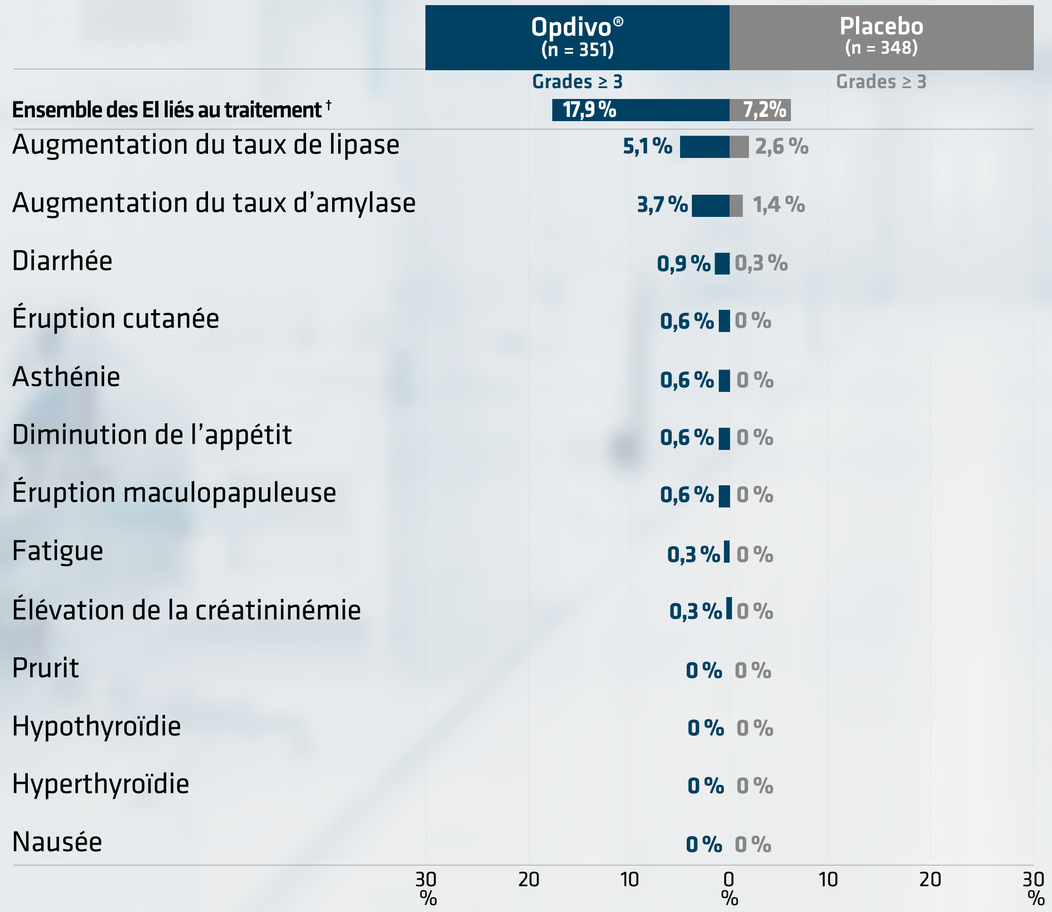
CheckMate 274

Données avec un suivi minimum à 1 an [1,2] | Données avec un suivi minimum à 3 ans

Effets indésirables - Tous grades | Effets indésirables - Grades ≥ 3 | Causes d'arrêt du traitement et décès liés au traitement

Effets indésirables (EI) liés au traitement*- Grades ≥ 3

Population en ITT - suivi minimum de 11,4 mois



Environ 1 patient sur 5
ayant reçu

OPDIVO® (nivolumab)

présente des EI liés au traitement de grade 3 ou plus.

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

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

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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **2.** Bajorin DF, *et al*. Adjuvant Nivolumab *versus* Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2021;384:2102-14. Étude CheckMate-274 (CA 209 274) - Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Opdivo® en monothérapie dans le traitement adjuvant du carcinome urothélial : tolérance de l'étude

CheckMate 274

Données avec un suivi minimum à 1 an [1,2] | Données avec un suivi minimum à 3 ans

Effets indésirables - Tous grades | Effets indésirables - Grades ≥ 3 | Causes d'arrêt du traitement et décès liés au traitement

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

12,8 % **des patients dans le bras Opdivo® en monothérapie**

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

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

2,0 % **des patients dans le bras placebo**

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

Décès liés au traitement*

3 **dans le bras Opdivo® en monothérapie** (2 cas de pneumopathie, 1 cas de perforation intestinale)

0 **dans le bras placebo**

*Ces chiffres incluent l'ensemble des patients traités.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **2.** Bajorin DF, *et al*. Adjuvant Nivolumab *versus* Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2021;384:2102-14. Étude CheckMate-274 (CA 209 274) - Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Opdivo® : en monothérapie dans le traitement adjuvant du carcinome urothélial [1,2]

CheckMate 274

Opdivo®, un allié de la chirurgie pour réduire le risque de récidive

Opdivo® est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récidive après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 % (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques » du RCP) [1,3].

Place dans la stratégie thérapeutique [4]

Compte tenu du bénéfice démontré en survie sans maladie par rapport à la stratégie de prise en charge de référence (qui est la surveillance dans la population retenue pour le remboursement), Opdivo® (nivolumab) est un traitement adjuvant chez les patients atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récidive après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 % :
- ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ;
- ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine.

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

Efficacité prouvée [1,2]

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

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

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

Tolérance [1,2]

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

17,9 % dans le bras Opdivo®
***vs* 7,2 % dans le bras placebo**

Flexibilité d'administration [1]

Dose fixe
toutes les
2 ou 4 semaines

La durée maximale de traitement est de 1 an.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **2.** Bajorin DF, *et al*. Adjuvant Nivolumab *versus* Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2021;384:2102-14. Étude CheckMate-274 (CA 209 274) - Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence. **3.** Décision de la Commission Européenne du 1er avril 2022. **4.** HAS - Avis de la Commission de la Transparence d'Opdivo® 10 mg/dL du 12 octobre 2022 dans le Carcinome Urothélial Infiltrant le Muscle (CUIM).

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Opdivo® : en monothérapie dans le traitement adjuvant du carcinome urothélial

CheckMate 274

Données avec un suivi minimum à 1 an

Données avec un suivi minimum à 3 ans[1]

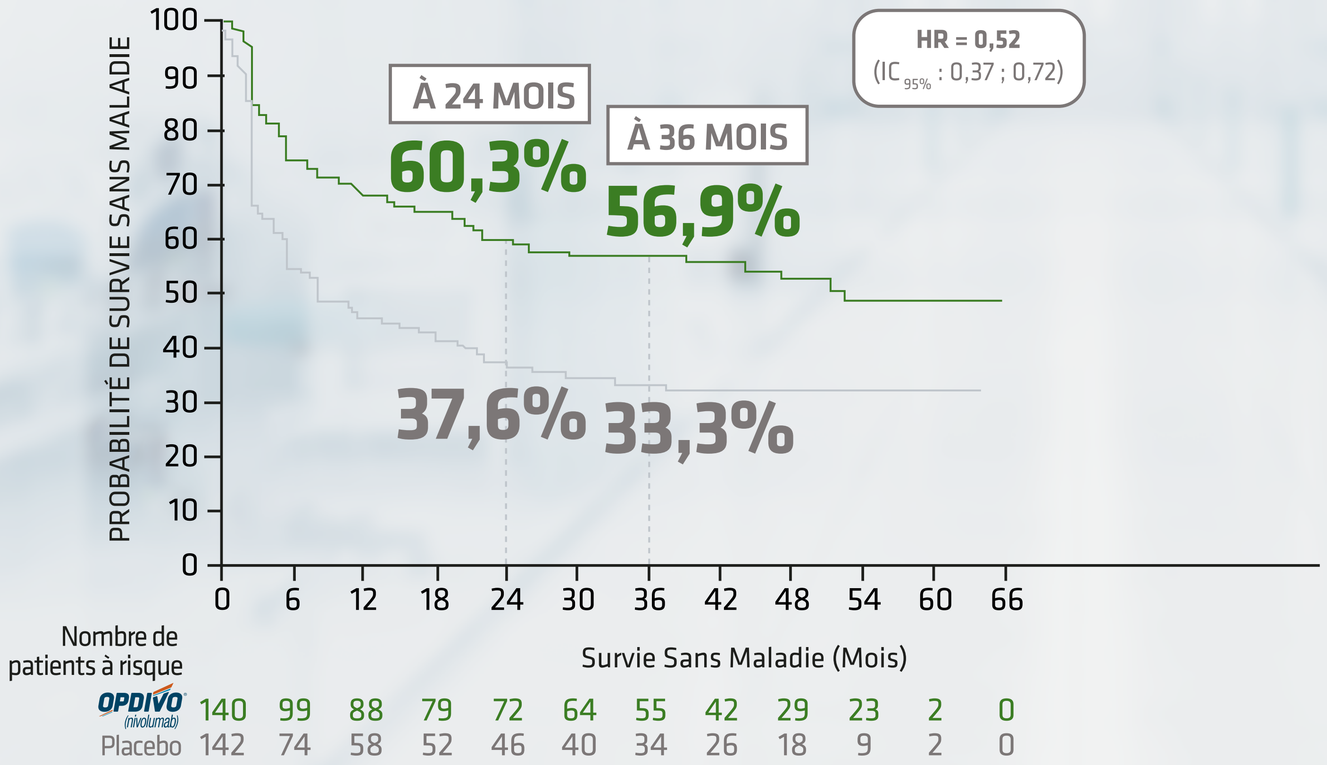
Place dans la stratégie thérapeutique[2]

Compte tenu du bénéfice démontré en survie sans maladie par rapport à la stratégie de prise en charge de référence (qui est la surveillance dans la population retenue pour le remboursement), Opdivo® (nivolumab) est un traitement adjuvant chez les patients atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récidive après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 % :
- ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ;
- ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine.

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

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

Patients randomisés avec une expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 % - suivi minimum de 32,1 mois



Une médiane de survie sans maladie (SSM)* atteinte à 52,6 mois dans le bras Opdivo® ($IC_{95\%}$: 25,8 mois ; NE)

vs atteinte à 8,4 mois dans le bras placebo ($IC_{95\%}$: 5,6 mois ; 17,9 mois)

*Basé sur des estimations de Kaplan-Meier.

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

1. Matthew D. Galsky, *et al.* Adjuvant Nivolumab in High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Expanded Efficacy From CheckMate 274. Journal of Clinical Oncology 2024. Données à long terme de l'étude pivotale - Non versées à l'AMM ni à la Commission de la Transparence. **2.** HAS - Avis de la Commission de la Transparence d'Opdivo® 10 mg/dL du 12 octobre 2022 dans le Carcinome Urothélial Infiltrant le Muscle (CUIM).

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Opdivo® en monothérapie dans le traitement adjuvant du carcinome urothélial : tolérance de l'étude

CheckMate 274

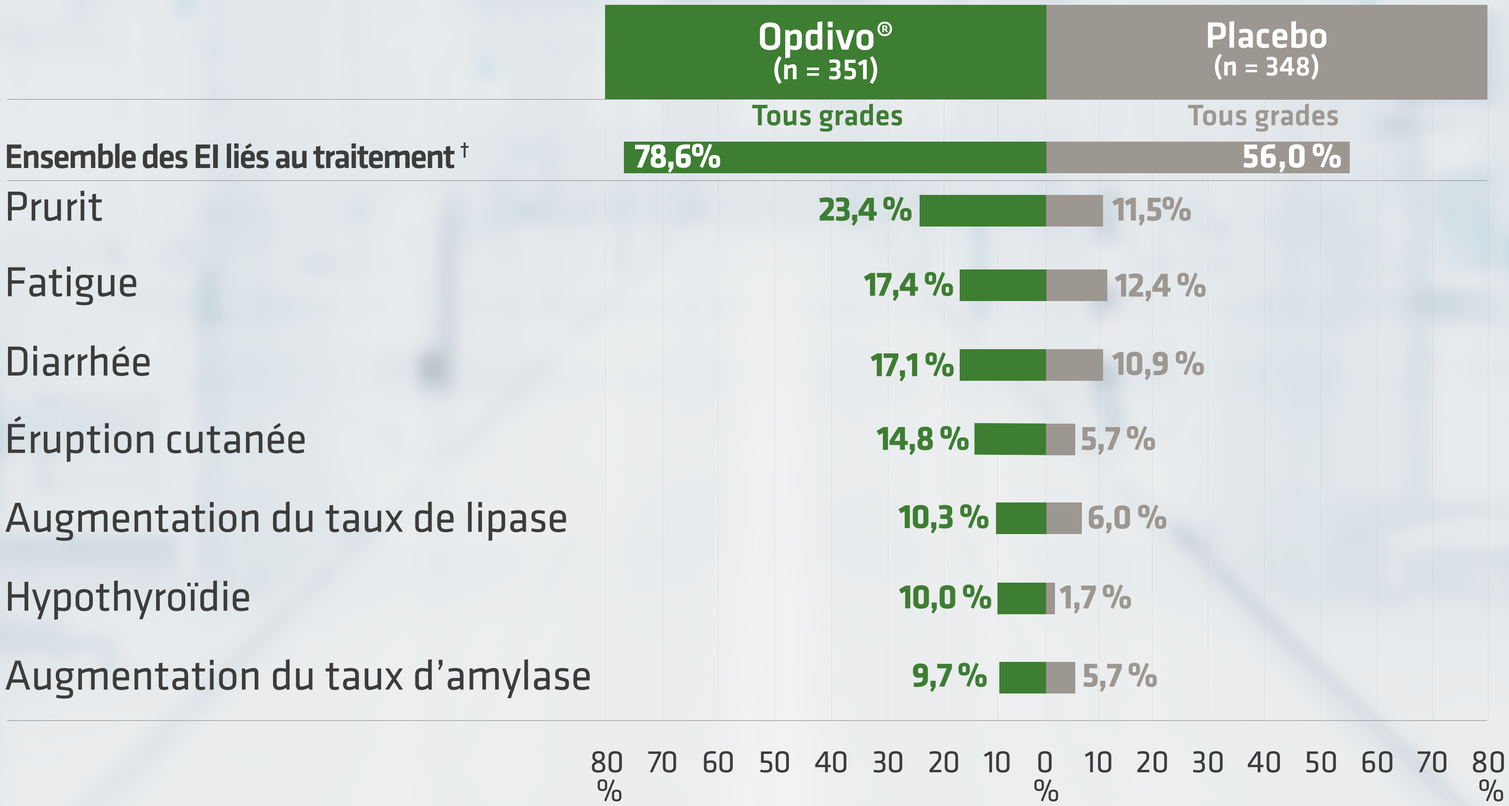
Données avec un suivi minimum à 1 an | Données avec un suivi minimum à 3 ans[1]

Effets indésirables - Tous grades | Effets indésirables - Grades ≥ 3 | Causes d'arrêt du traitement et décès liés au traitement

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

Effets indésirables (EI) liés au traitement survenus chez au moins 10 % des patients* - Tous grades

Population en ITT - suivi minimum de 31,6 mois



† **Les événements présentés sont survenus chez au moins 10 % des patients dans l'un ou l'autre des groupes de l'étude. 3 décès liés au traitement ont été rapportés dans le groupe traité par Opdivo® (2 cas de pneumopathies et 1 cas de perforation intestinale).** *Inclut les événements rapportés entre la 1re administration et 30 jours après la dernière dose du traitement à l'étude.

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

1. Matthew D. Galsky, *et al.* Adjuvant Nivolumab in High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Expanded Efficacy From CheckMate 274. Journal of Clinical Oncology 2024. Données à long terme de l'étude pivotale - Non versées à l'AMM ni à la Commission de la Transparence.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Opdivo® en monothérapie dans le traitement adjuvant du carcinome urothélial : tolérance de l'étude

CheckMate 274

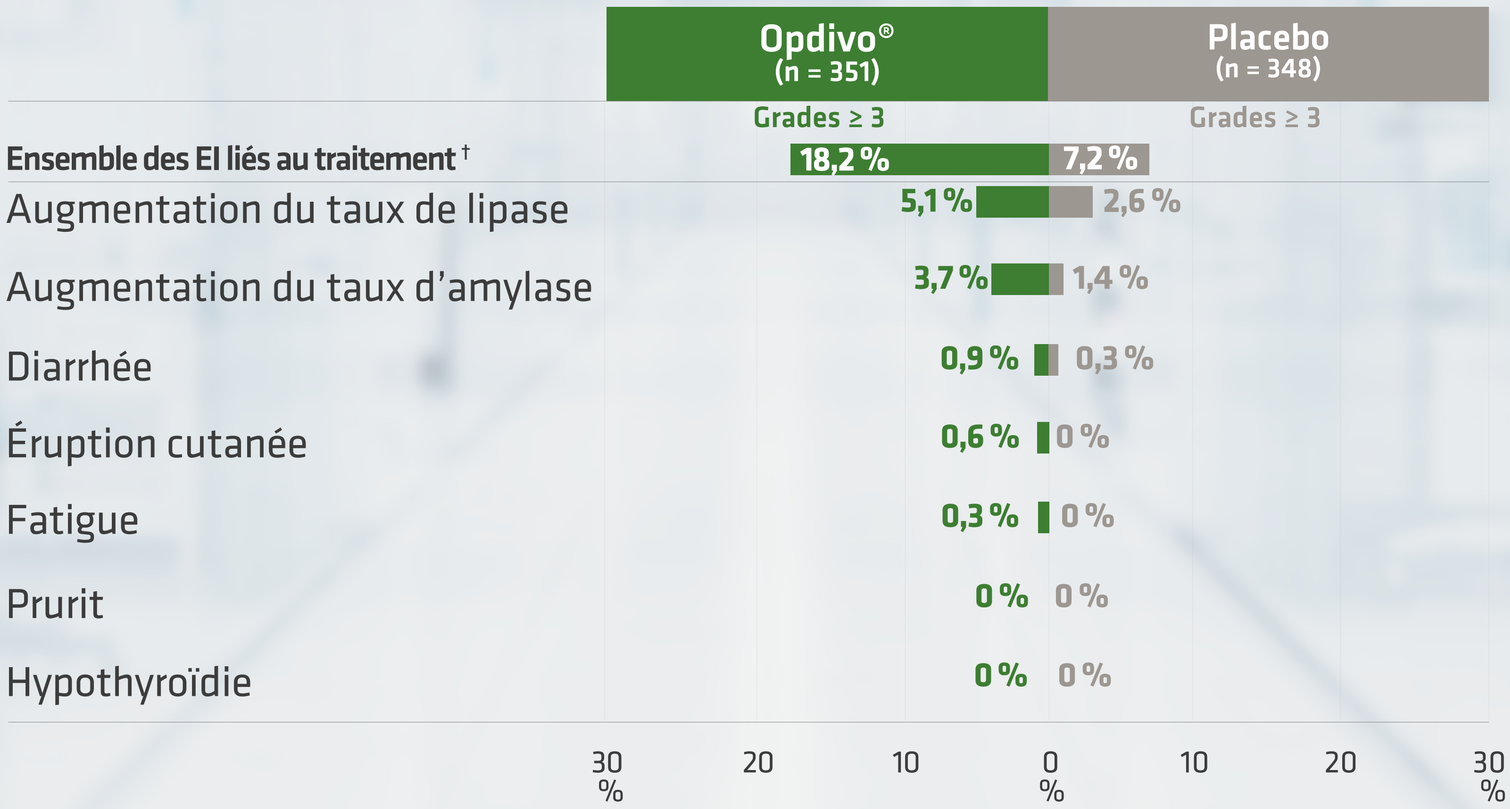
Données avec un suivi minimum à 1 an | Données avec un suivi minimum à 3 ans[1]

Effets indésirables - Tous grades | Effets indésirables - Grades ≥ 3 | Causes d'arrêt du traitement et décès liés au traitement

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

Effets indésirables (EI) liés au traitement survenus chez au moins 10 % des patients* - Grades ≥ 3

Population en ITT - suivi minimum de 31,6 mois



† **Les événements présentés sont survenus chez au moins 10 % des patients dans l'un ou l'autre des groupes de l'étude. 3 décès liés au traitement ont été rapportés dans le groupe traité par Opdivo® (2 cas de pneumopathies et 1 cas de perforation intestinale).** *Inclut les événements rapportés entre la 1re administration et 30 jours après la dernière dose du traitement à l'étude.

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

1. Matthew D. Galsky, *et al.* Adjuvant Nivolumab in High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Expanded Efficacy From CheckMate 274. Journal of Clinical Oncology 2024. Données à long terme de l'étude pivotale - Non versées à l'AMM ni à la Commission de la Transparence.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Opdivo® en monothérapie dans le traitement adjuvant du carcinome urothélial : tolérance de l'étude

CheckMate 274

Données avec un suivi minimum à 1 an | Données avec un suivi minimum à 3 ans[1,2]

Effets indésirables - Tous grades | Effets indésirables - Grades ≥ 3 | Causes d'arrêt du traitement et décès liés au traitement

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

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été détecté au cours du suivi.[2]

Décès liés au traitement*,[1]

3 **dans le bras Opdivo® en monothérapie**
(2 cas de pneumopathie, 1 cas de perforation intestinale)

0 **dans le bras placebo**

*Ces chiffres incluent l'ensemble des patients traités.

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

1. Bajorin DF, *et al.* Adjuvant Nivolumab *versus* Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2021;384:2102-14. Étude CheckMate-274 (CA 209 274) - Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence. **2.** Matthew D. Galsky, *et al.* Adjuvant Nivolumab in High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Expanded Efficacy From CheckMate 274. Journal of Clinical Oncology 2024. Données à long terme de l'étude pivotale - Non versées à l'AMM ni à la Commission de la Transparence.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Opdivo® en monothérapie : profil de tolérance [1]

Opdivo® fait l'objet d'un plan de réduction des risques relatif aux réactions immunomédiées dans différentes classes d'organes, pouvant apparaître plusieurs mois après la fin du traitement ainsi qu'aux réactions au cours de la perfusion, comprenant une carte destinée aux patients.
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 grade 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 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 monothérapie (33 % des patients ont présentés 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.
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 de 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®.

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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Opdivo® en monothérapie : profil de tolérance [1]

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

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

	Très fréquents (≥ 10 %)	Fréquents (≥ 1 % à < 10 %)
Infections et infestations	Infection des voies aériennes supérieures	Pneumonie*, bronchite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphopénie$^{\Delta}$, anémie$^{\Delta}$, leucopénie$^{\Delta}$, neutropénie*$^{\Delta}$, thrombopénie$^{\Delta}$	
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$^{\Delta}$	Déshydratation, perte de poids, hypoglycémie$^{\Delta}$
Affections du système nerveux	Céphalée	Neuropathie périphérique, sensation vertigineuse
Affections oculaires		Vision trouble, sécheresse oculaire
Affections cardiaques		Tachycardie, fibrillation auriculaire
Affections vasculaires		Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée*, toux	Pneumopathie inflammatoire*, épanchement pleural
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, vomissements, nausée, douleurs abdominales, constipation	Colite*, stomatite, sécheresse buccale

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

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

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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Opdivo® en monothérapie : profil de tolérance [1]

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

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

	Très fréquents (≥ 10 %)	Fréquents (≥ 1 % à < 10 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée[Δ], prurit	Vitiligo, peau sèche, érythème, alopécie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur musculo-squelettique[Δ], arthralgie	Arthrite
Affections du rein et des voies urinaires		Insuffisance rénale (incluant insuffisance rénale aiguë)*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, fièvre	Douleur, douleur thoracique, œdème[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].

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

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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Effets indésirables de Grade 3 à 5 d'Opdivo®
en monothérapie - Données poolées des études cliniques[1]

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

Effets indésirables de Grade 3 à 5 – Données poolées	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	-
Hépatite d'origine immunologique	1,6	0,3	-
Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique	0,4	< 0,1	-
Endocrinopathies d'origine immunologique - Troubles thyroïdiens (incluant hypothyroïdie et hyperthyroïdie) - 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	 - - - - -
Effets indésirables cutanés d'origine immunologique	1,3	-	-*
Réactions à la perfusion	0,2	0,1	-
Anomalies de 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.		-

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

* De rares cas de SSJ et de NET, dont certains d'issue fatale, ont été observés. ** Anémie est un terme composite incluant, parmi d'autres causes, l'anémie hémolytique et l'anémie auto-immune, la diminution du taux d'hémoglobine, l'anémie ferriprive et la diminution du nombre de globules rouges.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Réactions liées à la perfusion [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 au cours de la perfusion, comprenant une carte destinée aux patients.
Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

CONCERNANT L'ADMINISTRATION D'OPDIVO® OU D'OPDIVO® + YERVOY® (AVEC OU SANS CHIMIOTHÉRAPIE) :

Réaction à la perfusion légère à modérée :

- Les patients présentant une réaction à la perfusion d'intensité légère à modérée peuvent recevoir Opdivo® ou Opdivo® en association à Yervoy® 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 sévères liées à la perfusion ont été rapportées dans les essais cliniques d'Opdivo® ou d'Opdivo® en association à Yervoy® (voir rubrique Effets indésirables du RCP Opdivo® et du RCP Yervoy®).
- La perfusion d'Opdivo® ou d'Opdivo® en association à Yervoy® doit être arrêtée et un traitement médical approprié doit être administré.

CONCERNANT L'ADMINISTRATION D'OPDIVO® EN MONOTHÉRAPIE :

- Chez les patients traités par Opdivo® en monothérapie, l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 4,0 % (188/4646), incluant 9 cas de Grade 3 et 3 cas de Grade 4.

CONCERNANT L'ADMINISTRATION D'OPDIVO® + YERVOY® :

- Chez les patients traités par Opdivo® 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® 3 mg/kg en association à Yervoy® 1 mg/kg, l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 12 %.

CONCERNANT L'ADMINISTRATION D'OPDIVO® + CHIMIOTHÉRAPIE :

- Se référer aux recommandations de l'administration d'Opdivo®.
- Chez les patients traités par Opdivo® en association à une chimiothérapie, l'incidence des hypersensibilités/réactions liées à la perfusion était de 8,2 % (148/1 800).Des cas de Grade 2, Grade 3, et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 4,6 % (83/1 800), 1,1 % (20/1 800), et 0,2 % (3/1 800) des patients.

CONCERNANT L'ADMINISTRATION D'OPDIVO® + CABOZANTINIB :

- Se référer aux recommandations de l'administration d'Opdivo®.
- Chez les patients traités par Opdivo® en association au cabozantinib, l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 2,5 % (8/320). L'ensemble des 8 patients présentaient des effets indésirables de sévérité de Grade 1 ou 2.

Pour plus d'informations, se référer aux RCP Opdivo® et Yervoy®. Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy® ou à d'autres agents thérapeutiques, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Yervoy®.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Modifications de traitement : recommandations selon les effets indésirables d'origine immunologique (EII) [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 au cours de la perfusion, comprenant une carte destinée aux patients.
Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

CONCERNANT L'ADMINISTRATION D'OPDIVO® OU D'OPDIVO® + YERVOY® (AVEC OU SANS CHIMIOTHÉRAPIE) :

EI de grade 2 à 4	■ Arrêter définitivement le traitement par Opdivo® en monothérapie ou par Opdivo® en association à d'autres agents thérapeutiques 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 diarrhées ou colites d'origine immunologique	■ Envisager l'ajout d'un agent immunosuppresseur alternatif au traitement par corticoïdes ou le remplacement du traitement par corticoïdes.

CONCERNANT L'ADMINISTRATION D'OPDIVO® + CABOZANTINIB :

	■ Se référer aux recommandations de l'administration d'Opdivo®.
Élévation des enzymes hépatiques	■ Chez les patients atteints de carcinome à cellules rénales traités et présentant une élévation des enzymes hépatiques, voir les recommandations de modifications de traitement en page suivante.

Pour plus d'informations, veuillez consulter le RCP Opdivo® et le RCP Yervoy®. Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy® ou à d'autres agents thérapeutiques, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement. Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du cabozantinib administré en monothérapie, se référer au RCP du cabozantinib.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Modifications de traitement : recommandations selon les effets indésirables d'origine immunologique (EII) [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 au cours de la perfusion, comprenant une carte destinée aux patients.
Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

CONCERNANT L'ADMINISTRATION D'OPDIVO® + CHIMIOTHÉRAPIE :

- Se référer aux recommandations de l'administration d'Opdivo®.

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

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

Pour plus d'informations, veuillez consulter le RCP Opdivo® et le RCP Yervoy®. Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy® ou à d'autres agents thérapeutiques, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement. Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du cabozantinib administré en monothérapie, se référer au RCP du cabozantinib.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Modifications de traitement : recommandations selon les effets indésirables d'origine immunologique (EII) [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 au cours de la perfusion, comprenant une carte destinée aux patients.
Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

EII	SÉVÉRITÉ		MODIFICATION DE TRAITEMENT
Pneumopathie inflammatoire	Pneumopathie de Grade 2	✋	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes, l'amélioration des anomalies radiographiques, et la fin du traitement par corticoïdes.
	Pneumopathie de Grade 3 ou 4	✖	Arrêt définitif du traitement.
Diarrhées ou colites	Diarrhée ou colite de Grade 2	✋	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire.
	Diarrhée ou colite de Grade 3 *- Opdivo®	✋	*- Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes.
	#- Opdivo® + Yervoy®[a]	✖	#- Arrêt définitif du traitement.
	Diarrhée ou colite de Grade 4	✖	Arrêt définitif du traitement.
Hépatite sans CHC	Élévation de Grade 2 des aspartate aminotransférases (ASAT), des alanine aminotransférases (ALAT), ou de la bilirubine totale	✋	Suspendre la (les) dose(s) jusqu'au retour des valeurs biologiques aux valeurs initiales et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire.
	Élévation de Grade 3 ou 4 des ASAT, ALAT, ou de la bilirubine totale	✖	Arrêt définitif du traitement.
	Opdivo® en association au cabozantinib : Si le taux d'ALAT ou d'ASAT est > 3 fois la LSN mais ≤ 10 fois la LSN sans augmentation concomitante du taux de la bilirubine totale ≥ 2 fois la LSN	✋	Opdivo® et cabozantinib doivent être suspendus jusqu'à ce que la sévérité de l'effet indésirable atteigne un Grade 0-1. Une corticothérapie peut être envisagée. Après amélioration, la reprise d'un seul traitement ou la reprise des deux traitements peut être envisagée. Si le traitement par cabozantinib est repris, se référer au RCP du cabozantinib.
	Opdivo® en association au cabozantinib : Si le taux d'ALAT ou d'ASAT est > 10 fois la LSN ou > 3 fois la LSN avec augmentation concomitante du taux de la bilirubine totale ≥ 2 fois la LSN	✖	Opdivo® et cabozantinib doivent être interrompus de façon définitive et une corticothérapie peut être envisagée.

- Lorsque 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.

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)[3].
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.

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

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® . Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy® ou à d'autres agents thérapeutiques, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement. Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du cabozantinib administré en monothérapie, se référer au RCP du cabozantinib.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Yervoy® **3.** NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4 data files. Bethesda, MD: National Cancer Institute.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Modifications de traitement : recommandations selon les effets indésirables d'origine immunologique (EII) [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 au cours de la perfusion, comprenant une carte destinée aux patients.
Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

EII	SÉVÉRITÉ	MODIFICATION DE TRAITEMENT
Hépatite avec CHC	Si la valeur initiale des taux d'ASAT/ALAT se trouve dans les limites de la normale et augmente à > 3 fois et ≤ 10 fois la LSN ou si la valeur initiale des taux d'ASAT/ALAT est > 1 fois et ≤ 3 fois la LSN et augmente à > 5 fois et ≤ 10 fois la LSN ou si la valeur initiale des taux d'ASAT/ALAT est > 3 fois et ≤ 5 fois la LSN et augmente à > 8 fois et ≤ 10 fois la LSN	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'au retour des valeurs biologiques aux valeurs initiales et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire
	La valeur des taux d'ASAT/ALAT augmente à > 10 fois la LSN ou la bilirubine totale augmente à > 3 fois la LSN	Arrêt définitif du traitement.
Néphrite et dysfonction rénale	Élévation de la créatininémie de Grade 2 ou 3	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'au retour de la créatininémie à la valeur initiale et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes.
	Élévation de la créatininémie de Grade 4	Arrêt définitif du traitement.
Endocrinopathies	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypophysite symptomatiques de Grade 2 ou 3 Insuffisance surrénalienne de Grade 2 Diabète de Grade 3	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes (s'il s'est avéré nécessaire pour les symptômes d'une inflammation aiguë). Le traitement doit être maintenu en cas de traitement substitutif hormonal[b] tant qu'il n'y a pas de présence de symptômes.
	Hypothyroïdie de Grade 4, hyperthyroïdie de Grade 4, hypophysite de Grade 4 Insuffisance surrénalienne de Grade 3 ou 4 Diabète de Grade 4	Arrêt définitif du traitement.

- Lorsque 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.

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)[3].
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®.

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

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® . Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy® ou à d'autres agents thérapeutiques, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement. Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du cabozantinib administré en monothérapie, se référer au RCP du cabozantinib.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Yervoy® **3.** NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4 data files. Bethesda, MD: National Cancer Institute.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Modifications de traitement : recommandations selon les effets indésirables d'origine immunologique (EII) [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 au cours de la perfusion, comprenant une carte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

EII	SÉVÉRITÉ	MODIFICATION DE TRAITEMENT
Effets indésirables cutanés	Éruption cutanée de Grade 3	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes.
	Éruption cutanée de Grade 4	Arrêt définitif du traitement.
	Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou nécrolyse épidermique toxique (NET)	Arrêt définitif du traitement (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP Opdivo® et du RCP Yervoy®).
Myocardite	Myocardite de Grade 2	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes. [c]
	Myocardite de Grade 3 ou 4	Arrêt définitif du traitement.
Autres effets indésirables	Grade 3 (première apparition)	Suspendre la(les) dose(s).
	Grade 4 ou Grade 3 récidivant ; Grade 2 ou 3 persistant malgré une modification de traitement ; impossibilité de réduire la dose de corticoïdes à 10 mg de prednisone ou équivalent par jour	Arrêt définitif du traitement.

- Lorsque 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.

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)[3].
c. La tolérance de la reprise du traitement par Opdivo® chez les patients ayant présenté précédemment une myocardite d'origine immunologique, n'est pas connue

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

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® . Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy® ou à d'autres agents thérapeutiques, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement. Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du cabozantinib administré en monothérapie, se référer au RCP du cabozantinib.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Yervoy® **3.** NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4 data files. Bethesda, MD: National Cancer Institute.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Modifications de traitement : recommandations selon les effets indésirables d'origine immunologique (EII) [1,2]

GRADES DE TOXICITÉ : DÉFINITIONS [3]

Les grades de toxicité correspondent à la classification du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0).

Pneumopathie

Grade 2 : symptomatique ; nécessitant un traitement médical ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne*
Grade 3 : symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne** ; oxygénothérapie requise
Grade 4 : atteinte respiratoire mettant en jeu le pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex : trachéotomie ou intubation)

Colite

Grade 2 : douleurs abdominales ; présence de mucus ou de sang dans les selles
Grade 3 : douleurs abdominales sévères ; modification des habitudes de défécation ; nécessitant une intervention médicale ; signes péritonéaux
Grade 4 : mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence

Diarrhée

Grade 2 : augmentation de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; augmentation modérée des volumes de stomie par rapport à l'état initial
Grade 3 : augmentation de 7 ou plus du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; incontinence ; hospitalisation requise ; augmentation sévère des volumes de stomie par rapport à l'état initial ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne**
Grade 4 : mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une intervention en urgence

* Activités instrumentales de la vie quotidienne : font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent.

** Activités élémentaires de la vie quotidienne : font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments et ne pas rester alité.

3. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4 data files. Bethesda, MD: National Cancer Institute.

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® . Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy® ou à d'autres agents thérapeutiques, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement. Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du cabozantinib administré en monothérapie, se référer au RCP du cabozantinib.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Yervoy® **3.** NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4 data files. Bethesda, MD: National Cancer Institute.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Modifications de traitement : recommandations selon les effets indésirables d'origine immunologique (EII) [1,2]

GRADES DE TOXICITÉ : DÉFINITIONS [3]

Les grades de toxicité correspondent à la classification du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0).

Hépatite

Augmentation des transaminases sériques (ALAT/ASAT)

Grade 2 : asymptomatique avec augmentation des ALAT/ASAT > 3,0 - 5,0 x LSN ; > 3 x LSN avec apparition d'une aggravation de la fatigue, de nausées, vomissements, douleur du quadrant supérieur droit, fièvre, rash ou éosinophilie
Grade 3 : > 5,0 – 20,0 x LSN ; > 5 x LSN pendant plus de 2 semaines
Grade 4 : > 20,0 x LSN

Augmentation de la bilirubine totale sérique

Grade 2 : > 1,5 - 3,0 x LSN
Grade 3 : > 3,0 - 10,0 x LSN
Grade 4 : > 10,0 x LSN

Néphrite et dysfonction rénale

Augmentation de la créatinine

Grade 2 : > 1,5 - 3,0 x valeur de base ; > 1,5 – 3,0 x LSN
Grade 3 : > 3,0 x valeur de base ; > 3,0 – 6,0 x LSN
Grade 4 : > 6,0 x LSN

* Activités instrumentales de la vie quotidienne : font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent.

** Activités élémentaires de la vie quotidienne : font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments et ne pas rester alité.

3. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4 data files. Bethesda, MD: National Cancer Institute.

ALAT : Alanine Aminotrasférases ; **ASAT :** Aspartate Aminotransférases ; **LSN :** Limite Supérieure de la Normale.

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® . Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy® ou à d'autres agents thérapeutiques, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement. Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du cabozantinib administré en monothérapie, se référer au RCP du cabozantinib.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Yervoy® **3.** NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4 data files. Bethesda, MD: National Cancer Institute.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Modifications de traitement : recommandations selon les effets indésirables d'origine immunologique (EII) [1,2]

GRADES DE TOXICITÉ : DÉFINITIONS [3]

Les grades de toxicité correspondent à la classification du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0).

Endocrinopathies

■ **Anomalies de la production hormonale thyroïdienne (hypothyroïdie, hyperthyroïdie)**

Grade 2 (Hypothyroïdie) : symptomatique ; nécessitant un traitement thyroïdien substitutif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne*

Grade 2 (Hyperthyroïdie) : symptomatique ; nécessitant un traitement thyroïdien suppressif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne*

Grade 3 : symptômes sévères interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne** ; nécessitant une hospitalisation

Grade 4 : mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence

■ **Insuffisance surrénalienne**

Grade 2 : symptômes modérés ; nécessitant une intervention médicale

Grade 3 : symptômes sévères ; nécessitant une hospitalisation

Grade 4 : mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence

■ **Diabète**

■ **Elévation de la glycémie**

Grade 3 : > 250 - 500 mg/dL ; > 13,9 - 27,8 mmol/L ; nécessitant une hospitalisation

Grade 4 : > 500 mg/dL ; > 27,8 mmol/L ; mise en jeu du pronostic vital

■ **Acidose**

Grade 3 : pH < 7,3

Grade 4 : mise en jeu du pronostic vital

■ **Autres troubles endocriniens dont Hypophysite**

Grade 2 : modérée ; nécessitant une intervention minimale, locale ou non invasive ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne* adaptées à l'âge

Grade 3 : symptômes sévères ou médicalement significatifs mais ne mettant pas immédiatement en jeu le pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne**

Grade 4 : mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une intervention en urgence

* Activités instrumentales de la vie quotidienne : font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent.

** Activités élémentaires de la vie quotidienne : font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments et ne pas rester alité.

3. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4 data files. Bethesda, MD: National Cancer Institute.

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® . Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy® ou à d'autres agents thérapeutiques, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement. Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du cabozantinib administré en monothérapie, se référer au RCP du cabozantinib.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Yervoy® **3.** NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4 data files. Bethesda, MD: National Cancer Institute.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Modifications de traitement : recommandations selon les effets indésirables d'origine immunologique (EII) [1,2]

GRADES DE TOXICITÉ : DÉFINITIONS [3]

Les grades de toxicité correspondent à la classification du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0).

Éruption cutanée : terme composite qui regroupe par exemple : dermatite bulleuse, éruption cutanée maculopapuleuse et éruption acnéiforme

Dermatite bulleuse

Grade 3 : bulles couvrant > 30 % de la surface corporelle ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne**

Grade 4 : bulles couvrant > 30 % de la surface corporelle ; associés à une déshydratation ou des anomalies électrolytiques ; nécessitant une surveillance dans un service de soins intensifs ou de grands brûlés

Éruption maculopapuleuse

Grade 3 : macules/papules couvrant > 30 % de la surface corporelle avec ou sans symptômes associés ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne**

Éruption acnéiforme

Grade 3 : papules et/ou pustules couvrant > 30 % de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne** ; associées à une surinfection locale nécessitant une antibiothérapie orale

Grade 4 : papules et/ou pustules (quel que soit le % de surface corporelle atteinte), associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée et associées à une surinfection cutanée étendue nécessitant une antibiothérapie IV ; mise en jeu du pronostic vital

Myocardite

Grade 2 : symptomatique lors d'un effort léger à modéré

Grade 3 : sévère avec symptômes au repos ou lors d'une activité ou un effort léger ; nécessitant un traitement

Grade 4 : mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex : traitement en IV ou support hémodynamique mécanique)

* Activités instrumentales de la vie quotidienne : font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent.

** Activités élémentaires de la vie quotidienne : font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments et ne pas rester alité.

3. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4 data files. Bethesda, MD: National Cancer Institute.

IV : Intraveineuse.

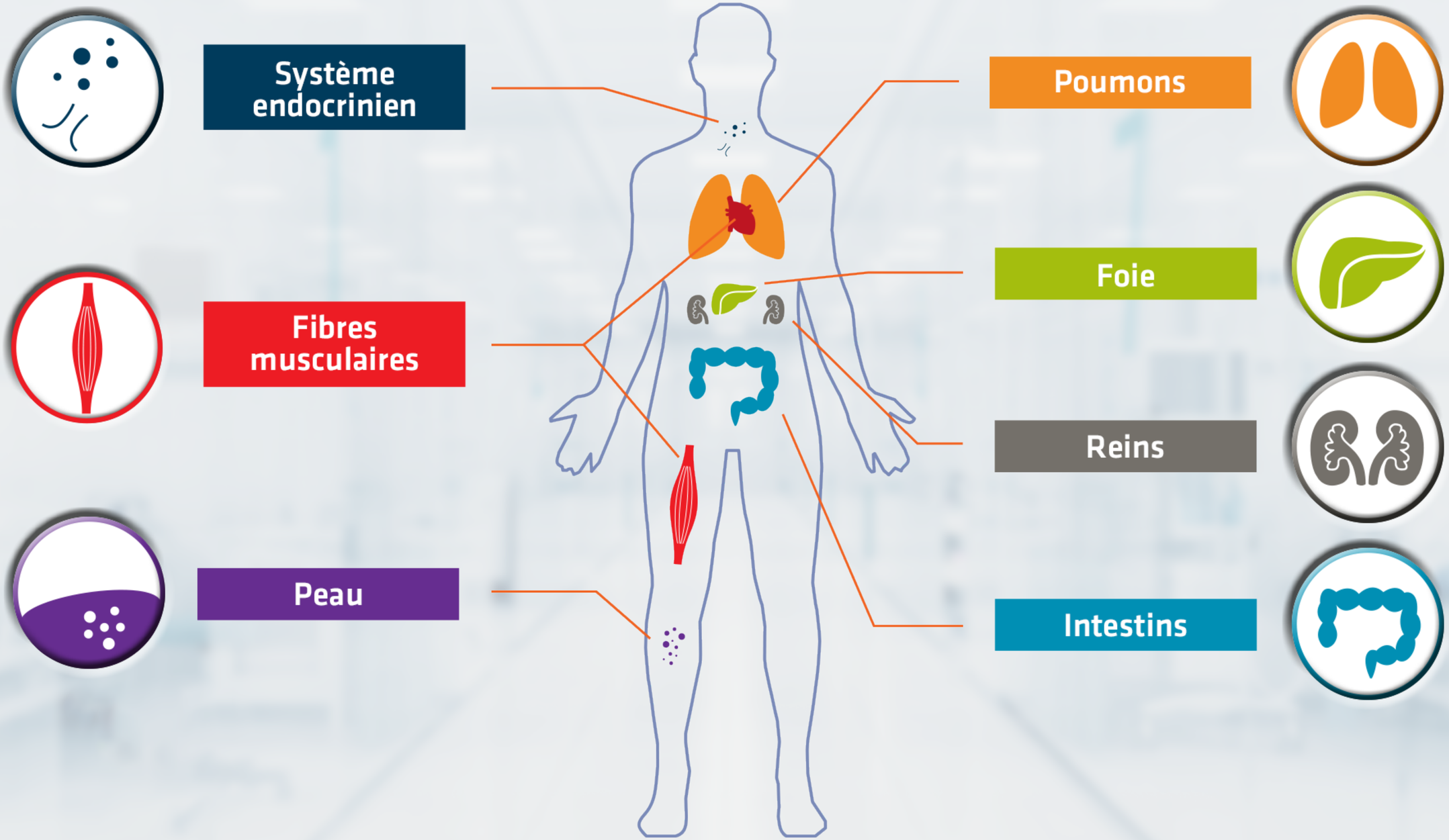
La prise en charge détaillée de chaque effet indésirable d'origine immunologique est décrite dans les mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP Opdivo® et du RCP Yervoy® . Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy® ou à d'autres agents thérapeutiques, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement. Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du cabozantinib administré en monothérapie, se référer au RCP du cabozantinib.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Yervoy® **3.** NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4 data files. Bethesda, MD: National Cancer Institute.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Modifications de traitement : prise en charge des EII selon le classement par organe [1,2]



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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Yervoy®.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique [1,2,3]

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

Recommandations de prise en charge

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

SIGNES ET SYMPTÔMES tels que modifications radiologiques (ex : opacités focales en verre dépoli, infiltrats localisés) ; dyspnée ; hypoxie, ou autres symptômes faisant suspecter un effet indésirable d'origine pneumologique.
Des pneumopathies inflammatoires ou interstitielles diffuses sévères, dont des cas d'issue fatale, ont été observées avec Opdivo® en monothérapie ou Opdivo® en association à Yervoy®.

GRADE 2

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

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

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.

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.**

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

Note : Les grades de toxicité correspondent à la classification du National Cancer Institute CommonTerminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI CTCAE v4) [3].

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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Yervoy®. **3.** NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4 data files. Bethesda, MD: National Cancer Institute.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Colite et diarrhée d'origine immunologique [1,2,3]

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

Recommandations de prise en charge

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

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

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

GRADE 2

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

Si les symptômes persistent, une **corticothérapie** à la dose de **0,5 à 1 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.

GRADE 3

Suspendre Opdivo® ou arrêter définitivement 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®.

Aggravation ou absence d'amélioration

Arrêter définitivement Opdivo®

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.**

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

* 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.

Note : Les grades de toxicité correspondent à la classification du National Cancer Institute CommonTerminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI CTCAE v4) [3].

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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Yervoy®. **3.** NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4 data files. Bethesda, MD: National Cancer Institute.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Hépatite d'origine immunologique [1,2,3]

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

Recommandations de prise en charge

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

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

GRADE 2

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

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

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.

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.**

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

Note : Les grades de toxicité correspondent à la classification du National Cancer Institute CommonTerminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI CTCAE v4) [3].

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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Yervoy®. **3.** NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4 data files. Bethesda, MD: National Cancer Institute.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique [1,2,3]

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

Recommandations de prise en charge

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

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

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 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.

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**.

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

Note : Les grades de toxicité correspondent à la classification du National Cancer Institute CommonTerminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI CTCAE v4) [3].

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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Yervoy®. **3.** NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4 data files. Bethesda, MD: National Cancer Institute.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Endocrinopathies d'origine immunologique [1,2,3]

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

Recommandations de prise en charge

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

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

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/jour** 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/jour** 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.

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

Note : Les grades de toxicité correspondent à la classification du National Cancer Institute CommonTerminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI CTCAE v4) [3].

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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Yervoy®. **3.** NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4 data files. Bethesda, MD: National Cancer Institute.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Endocrinopathies d'origine immunologique [1,2,3]

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

Recommandations de prise en charge

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

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

Insuffisance surrénalienne symptomatique

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

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

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

Hypophysite symptomatique

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

- Un **traitement substitutif hormonal** doit être **débuté**, si nécessaire.
- En cas de **suspicion d'inflammation** aiguë de la glande pituitaire, une **corticothérapie** à la dose de **1 à 2 mg/kg/j** de méthylprednisolone ou équivalent doit également être **envisagée.**

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

Diabète symptomatique

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

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

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

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

Note : Les grades de toxicité correspondent à la classification du National Cancer Institute CommonTerminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI CTCAE v4) [3].

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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Yervoy®. **3.** NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4 data files. Bethesda, MD: National Cancer Institute.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Endocrinopathies d'origine immunologique [1,2,3]

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

Recommandations de prise en charge

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

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

Amélioration de l'hypophysite symptomatique de Grade 2 ou 3

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

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

Note : Les grades de toxicité correspondent à la classification du National Cancer Institute CommonTerminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI CTCAE v4) [3].

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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Yervoy®. **3.** NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4 data files. Bethesda, MD: National Cancer Institute.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Effets indésirables cutanés d'origine immunologique [1,2,3]

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

Recommandations de prise en charge

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

L'utilisation d'Opdivo® ou d'Opdivo® en association à Yervoy® doit être considérée avec précaution chez un patient ayant présenté un effet indésirable cutané sévère ou ayant menacé le pronostic vital lors d'un précédent traitement anticancéreux stimulant l'immunité.
De rares cas de Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de Nécrolyse épidermique toxique (NET), dont certains d'issue fatale, ont été observés.

GRADE 3	GRADE 4	Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) Nécrolyse épidermique toxique (NET)
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.**	**Arrêter définitivement Opdivo® ou l'association Opdivo® + Yervoy®** En cas d'éruption sévère, une **corticothérapie** à la dose de **1 à 2 mg/kg/j** de prednisone ou équivalent doit être **débutée.**	**Suspendre Opdivo® ou l'association Opdivo® + Yervoy®** en cas d'apparition de signes ou symptômes de SSJ ou de NET et adresser le patient à un service spécialisé **Arrêter définitivement Opdivo® ou l'association Opdivo® + Yervoy®** en cas de SSJ ou de NET*

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

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

Note : Les grades de toxicité correspondent à la classification du National Cancer Institute CommonTerminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI CTCAE v4) [3].

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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Yervoy®. **3.** NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4 data files. Bethesda, MD: National Cancer Institute.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Myotoxicités d'origine immunologique [1,2,3]

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

Recommandations de prise en charge

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

- Des cas de myotoxicités (myosite, myocardite et rhabdomyolyse), dont certains d'issue fatale, ont été rapportés avec Opdivo® ou Opdivo® en association à Yervoy®.
- Le diagnostic de myocardite exige un haut degré de suspicion. Les patients présentant des symptômes cardiaques ou cardio-pulmonaires doivent être évalués pour une myocardite potentielle.

Myosite | **Myocardite** | **Rhabdomyolyse**

Si un patient développe des signes et symptômes de myotoxicité :
- une surveillance étroite doit être mise en place,
- et le patient doit être adressé à un spécialiste pour évaluation et traitement sans délai.
Sur la base de la sévérité de la myotoxicité, Opdivo® ou l'association Opdivo® + Yervoy® doit être suspendu ou arrêté et un traitement approprié instauré*.

Myocardite
Si une myocardite est suspectée, l'administration immédiate d'une dose élevée de stéroïdes (prednisone 1 à 2 mg/kg/jour ou méthylprednisolone 1 à 2 mg/kg/jour) et la consultation immédiate en cardiologie avec un bilan diagnostic, selon les directives cliniques actuelles, doivent être initiées.

GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
Suspendre Opdivo® ou l'association Opdivo® + Yervoy® jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes [a]	Arrêter définitivement Opdivo® ou l'association Opdivo® + Yervoy®	Arrêter définitivement Opdivo® ou l'association Opdivo® + Yervoy®

*voir rubrique «Posologie et mode d'administration» du RCP Opdivo® et du RCP Yervoy®.
a. La tolérance de la reprise du traitement par Opdivo® ou par Yervoy® en association à Opdivo®, chez les patients ayant présenté précédemment une myocardite d'origine immunologique n'est pas connue.

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

Note : Les grades de toxicité correspondent à la classification du National Cancer Institute CommonTerminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI CTCAE v4) [3].

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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Yervoy®. **3.** NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4 data files. Bethesda, MD: National Cancer Institute.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Opdivo® : mesures additionnelles de réduction du risque [1]

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

Une carte destinée aux patients

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® et/ou à d'autres agents thérapeutiques. Cette Mesure Additionnelle de Réduction des Risques (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**

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, 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

Pour plus d'informations sur les effets indésirables, se référer au RCP Opdivo®.
Lorsque Opdivo® est administré en association, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement.

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

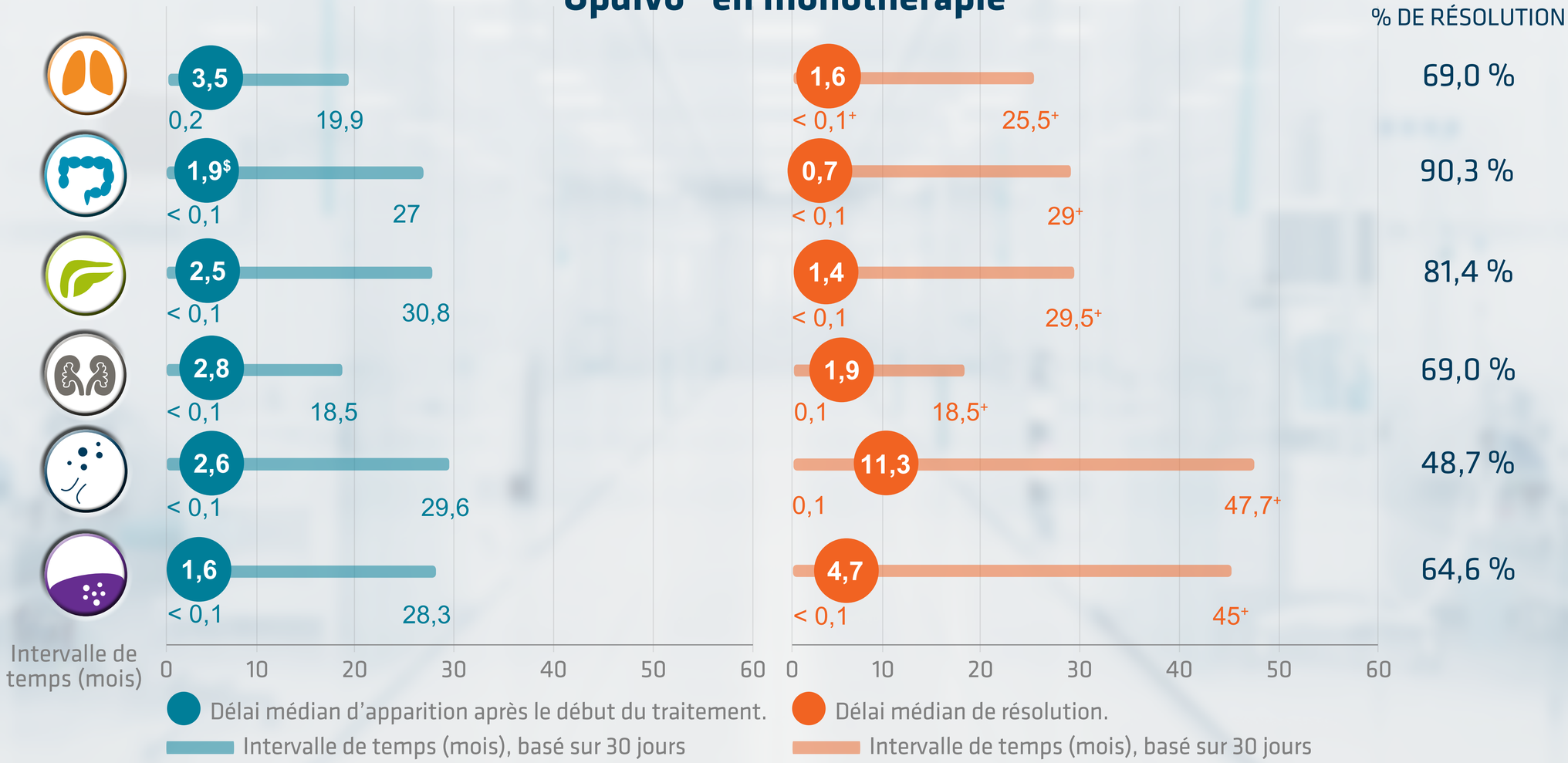
1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.

OPDIVO® (nivolumab)

Délais d'apparition et de résolution des EII [1]

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

Opdivo® en monothérapie



+ Données censurée. $ 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®.

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.

OPDIVO® (nivolumab)

Mises en garde spéciales[1]

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

CONCERNANT L'ADMINISTRATION D'OPDIVO® OU D'OPDIVO® + YERVOY® (AVEC OU SANS CHIMIOTHÉRAPIE) :

Effets indésirables d'origine immunologique	■ Opdivo® ou Opdivo® en association à d'autres agents thérapeutiques est associé à des effets indésirables d'origine immunologique (EII). ■ Des effets indésirables d'origine immunologique affectant plus d'un système d'organes peuvent survenir simultanément. ■ 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. ■ Sont survenus à des fréquences plus élevées lorsque Opdivo® était administré en association à Yervoy® comparativement à Opdivo® en monothérapie. Sont apparus à des fréquences similaires lorsqu'Opdivo® était administré en association au cabozantinib comparé à Opdivo® administré en monothérapie. Les recommandations concernant les effets indésirables d'origine immunologique s'appliquent au traitement par Opdivo® dans l'association, sauf en cas de mention contraire. ■ 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). ■ 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. ■ 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®.
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 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.

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® ou du RCP Yervoy®. Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy® ou à d'autres agents thérapeutique, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement. Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du cabozantinib administré en monothérapie, se référer au RCP du cabozantinib.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Mises en garde spéciales[1]

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

CONCERNANT L'ADMINISTRATION D'OPDIVO® OU D'OPDIVO® + YERVOY® (AVEC OU SANS CHIMIOTHÉRAPIE) :

Maladie auto-immune préexistante	■ Chez les patients atteints d'une maladie auto-immune (MAI) préexistante, les données issues d'études observationnelles suggèrent un risque accru d'effets indésirables immuno-médiés après un traitement par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire par rapport aux patients ne présentant pas de MAI préexistante. De plus, des poussées de la MAI sous-jacente étaient fréquentes, mais la majorité étaient d'intensité légère et gérables.
LHH observée et confirmée	■ L'administration d'Opdivo® ou d'Opdivo® 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.

CONCERNANT L'ADMINISTRATION D'OPDIVO® + CABOZANTINIB :

	■ Se référer aux recommandations de l'administration d'Opdivo®.
Enzymes hépatiques	■ Les données d'étude clinique chez des patients atteints de CCR n'ayant pas reçu de traitement au préalable et recevant Opdivo® en association au cabozantinib, ont montré une incidence plus élevée d'augmentation des taux d'ALAT (10,1 %) et des taux d'ASAT (8,2 %) de Grade 3 et Grade 4 comparé à Opdivo® administré en monothérapie chez les patients atteints de CCR avancé (voir rubrique « Effets indésirables » du RCP Opdivo®). ■ Les enzymes hépatiques doivent être surveillées avant l'initiation du traitement et de façon régulière pendant le traitement. Les recommandations de surveillance médicale pour les deux médicaments doivent être respectées (voir rubrique « Posologie et mode d'administration » du RCP Opdivo® et se référer au RCP du cabozantinib).

CONCERNANT L'ADMINISTRATION D'OPDIVO® + CHIMIOTHÉRAPIE :

	■ Se référer aux recommandations de l'administration d'Opdivo®.

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® ou du RCP Yervoy®. Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy® ou à d'autres agents thérapeutique, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement. Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du cabozantinib administré en monothérapie, se référer au RCP du cabozantinib.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Mises en garde spéciales[1]

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

CONDUITE À TENIR

En cas de suspicion d'EII

- 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'EII

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.

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

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

- **En cas d'EII sévère, récurrent ou pouvant menacer le pronostic vital**
- **En cas d'EII de grade 4 ou de grade 3 récidivants**
- **En cas d'EII 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 récidive 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.

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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Précautions liées à l'utilisation d'Opdivo® [1]

Populations particulières	Contre-indication et interactions médicamenteuses	Précautions spécifiques à la maladie
Population pédiatrique	La sécurité et l'efficacité d'Opdivo® chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies, sauf chez les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome. Les données de sécurité à long terme ne sont pas disponibles pour l'utilisation du nivolumab chez les adolescents âgés de 12 ans et plus.	
Patients âgés	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans).	
Insuffisance rénale	• **Insuffisance rénale légère ou modérée :** aucune adaptation posologique n'est nécessaire. • **Insuffisance rénale sévère :** données trop limitées à ce jour.	
Insuffisance hépatique	• **Insuffisance hépatique légère** (bilirubine totale 1,0 à 1,5 × la LSN ou ASAT > la LSN) **ou modérée** (bilirubine totale > 1,5 à 3 x la LSN, quel que soit le taux des ASAT) : aucune adaptation posologique n'est nécessaire. • **Insuffisance hépatique sévère** (bilirubine totale > 3 x la LSN, quel que soit le taux des ASAT) : Opdivo® doit être administré avec précaution.	
Femme enceinte, allaitante ou susceptible de procréer	• **Grossesse** L'utilisation d'Opdivo® n'est pas recommandée chez la femme enceinte ou en âge de procréer n'utilisant pas de méthode efficace de contraception, à moins que le bénéfice clinique attendu dépasse le risque potentiel. Une méthode efficace de contraception doit être utilisée pendant toute la durée du traitement et poursuivie pendant 5 mois après la dernière perfusion de Opdivo®. • **Allaitement** Ne pas utiliser pendant l'allaitement.	
Fertilité	L'effet d'Opdivo® sur la fertilité masculine et féminine n'est pas connu.	
Aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	Opdivo® peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La prudence est donc requise lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.	
Patients bénéficiaires d'une greffe d'organe solide	Prendre en compte les bénéfices du traitement par Opdivo® par rapport au risque potentiel de rejet d'organe.	
Patients ayant reçu une GCSH allogénique	Prendre en compte les bénéfices du traitement par Opdivo® par rapport au risque potentiel de réaction aiguë du greffon contre l'hôte (*GVHD : Graft Versus Host Disease*) chez les patients.	

Pour plus d'informations, se référer au RCP Opdivo® ou du RCP Yervoy®

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Précautions liées à l'utilisation d'Opdivo® [1]

Populations particulières | Contre-indication et interactions médicamenteuses | Précautions spécifiques à la maladie

Contre-indication

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

Excipient à effet notoire

- Chaque mL de solution à diluer contient 0,1 mmol (ou 2,5 mg) de sodium.
- À prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé contrôlé.
- Opdivo contient du polysorbate 80 (E433) :
  - 0,94 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon de 4 mL
  - 2,14 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon de 10 mL
  - 2,6 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon de 12 mL
  - 5,0 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon de 24 mL

Le polysorbate peut entrainer des réactions allergiques»

Surdosage

- Aucun cas de surdosage n'a été rapporté dans les essais cliniques.
- En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes ou symptômes évocateurs d'effets indésirables, et un traitement symptomatique approprié doit être instauré immédiatement.

Incompatibilités

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

Interactions médicamenteuses

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

Immunosuppression systémique

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

Pour plus d'informations, se référer au RCP Opdivo® ou du RCP Yervoy®

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Précautions liées à l'utilisation d'Opdivo® [1]

Populations particulières | Contre-indication et interactions médicamenteuses | Précautions spécifiques à la maladie



Les patients présentant :

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

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

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

Se référer à la rubrique 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP d'Opdivo®

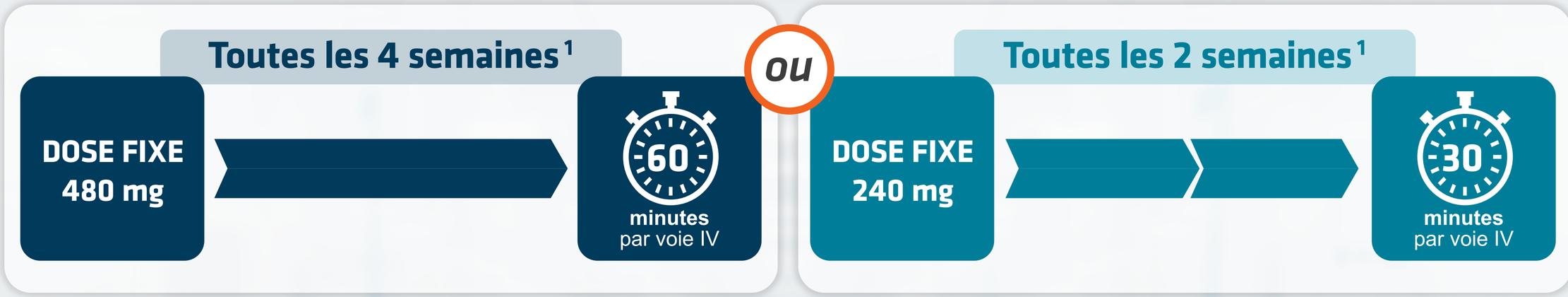
Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.

OPDIVO® (nivolumab)

Posologie d'Opdivo® en monothérapie dans le traitement adjuvant du carcinome urothélial [1]



Opdivo®, la simplicité d'une dose fixe pour votre équipe soignante

CONTINUER l'administration d'Opdivo®, tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement

Pour le traitement en situation adjuvante, la durée maximale du traitement avec Opdivo® est de 12 mois

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

Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées.

- Le traitement par Opdivo® doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.
- S'il est nécessaire de faire passer des patients atteints de CUIM* d'un schéma posologique :
  - 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.
- Opdivo® ne doit pas être administré en intraveineux direct ni en bolus IV.

*CUIM : Carcinome urothélial infiltrant le muscle ; **Q2S = Toutes les 2 semaines ; ***Q4S = Toutes les 4 semaines.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Préparation : forme et présentation [1]

Opdivo® 10 mg/mL solution à diluer pour perfusion [1]



Photos non contractuelles

4 présentations disponibles pour Opdivo® :

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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Préparation : précautions de conservation [1]

OPDIVO® (nivolumab)

Précautions de conservation [1]

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

Quand le flacon n'est pas ouvert

DURÉE	TEMPÉRATURE	AUTRES CONDITIONS
3 ans Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'emballage	8 °C / 2 °C Réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) Ne pas congeler	À 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

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

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

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.

OPDIVO® (nivolumab)

Préparation : préparation de la perfusion[1]

Étapes de préparation de la perfusion pour injection[1]

Conditions aseptiques

1 - Contrôler la solution

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

2- Calcul du volume pour perfusion d'Opdivo®

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

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

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.

OPDIVO® (nivolumab)

Préparation : préparation de la perfusion[1]

Étapes de préparation de la perfusion pour injection[1]

3- Préparation de la perfusion +

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

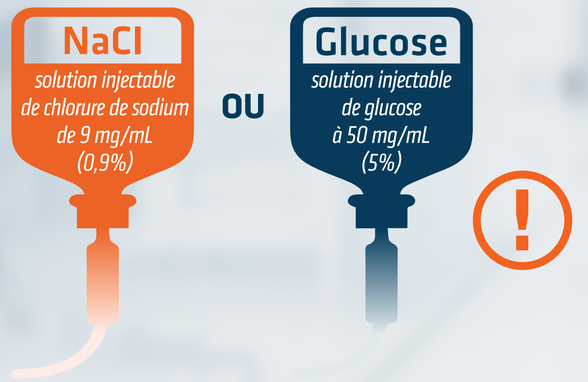
sans dilution

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

OU

avec dilution

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



La solution à diluer peut être directement transvasée dans une poche pré-remplie contenant le volume approprié de solution injectable NaCl (0.9 %) ou de glucose (5 %).

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

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

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.

OPDIVO® (nivolumab)

Préparation : préparation de la perfusion[1]

OPDIVO® : MATÉRIEL NÉCESSAIRE À LA PRÉPARATION[1]

Utiliser :

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

La perfusion d'Opdivo® est compatible avec :

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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.

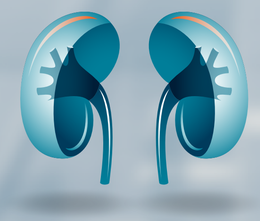
OPDIVO® (nivolumab)

Opdivo® dans les cancers génito-urinaires (GU) : 4 indications [1-5]

OPDIVO®, UN PAS DE PLUS VERS DEMAIN



Pour vos patients atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle



Pour vos patients atteints de carcinome à cellules rénales avancé

Traitement adjuvant*

OPDIVO® (nivolumab) — Depuis 2022

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

1ère ligne**

OPDIVO® (nivolumab) + cabozantinib — Depuis 2021

Opdivo® est indiqué en association au cabozantinib, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques » du RCP d'Opdivo®).

1ère ligne***

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab) — Depuis 2019

Opdivo® est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques » du RCP d'Opdivo®).

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

2ème ligne****

OPDIVO® (nivolumab) — Depuis 2016

Opdivo® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur.

*Opdivo® a obtenu une AMM européenne dans le traitement adjuvant du carcinome urothélial infiltrant le muscle le 01/04/2022[1].
** Opdivo® en association au cabozantinib a obtenu une AMM en 1ère ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé le 13/04/2021[3].
*** Opdivo® en association à Yervoy® a obtenu une AMM en 1ère ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé chez des patients adultes de pronostic intermédiaire/défavorable le 11/01/2019[4].
**** Opdivo® a obtenu une AMM, en 2ème ligne, dans le carcinome à cellules rénales avancé le 04/04/2016[5].

1. Décision de la Commission Européenne du 1er avril 2022. **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **3.** Décision de la Commission Européenne du 13 avril 2021.
4. Décision de la Commission Européenne du 11 janvier 2019. **5.** Décision de la Commission Européenne du 4 avril 2016.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Glossaire

- ALAT : Alanine Aminotransférase
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ASAT : Aspartate Aminotransférase
- CBNPC : Cancers Bronchiques Non à Petites Cellules
- CCR : Carcinome à Cellules Rénales
- CPS : *Combined Positive Score*
- CUIM : Carcinome Urothélial Infiltrant le Muscle
- ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group*
- EI : Effets Indésirables
- EII : Effets Indésirables d'origine Immunologique
- GCSH : Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques
- GHS : Groupe homogène de séjour
- GVHD : *Graft Versus Host Disease*
- IC : Intervalle de Confiance
- IgG4 : Immunoglobulines G4
- ITT : Intention de Traiter
- IV : Intraveineuse
- JORF : Journal Officiel de la République Française
- LSN : Limite Supérieure de la Normale
- NE : Non-Estimable
- PD1 : *Programmed cell-Death Receptor*
- PD-L1 : *Programmed cell-Death Ligand-1*
- PD-L2 : *Programmed cell-Death Ligand-2*
- RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
- TPS : *Tumor Proportion Score*
- SSM : Survie Sans Maladie
- VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

OPDIVO® (nivolumab)

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Nous vous invitons à consulter
les mentions légales du produit disponibles sur :

https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

OPDIVO® (nivolumab)