

Le guide pratique en questions/réponses

Études CheckMate-017 / 057*

OPDIVO[®]
(nivolumab)

En monothérapie dans le traitement
du CBNPC avancé après chimiothérapie

Étude CheckMate-816

OPDIVO[®]
(nivolumab)

+ chimiothérapie**

En traitement néoadjuvant
dans le CBNPC résécable

Étude CheckMate-743

OPDIVO[®]
(nivolumab)

+ **YERVOY**[®]
(ipilimumab)

en 1^{ère} ligne dans le traitement du
mésothéliome pleural malin non résécable

Opdivo[®] IV et SC est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.¹

Retrouvez la place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo[®] en pages 2 et 3.

Opdivo[®] IV est indiqué en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo[®] pour les critères de sélection).¹

Retrouvez les critères de sélection et la place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo[®] en pages 4 et 5.

Opdivo[®] IV est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable.¹

Yervoy[®] est indiqué en association à nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable.²

Retrouvez la place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo[®] en association à Yervoy[®] en pages 6 et 7.

* CheckMate-017 : chez les patients adultes atteints d'un CBNPC de type épidermoïde à un stade localement avancé ou métastatique après chimiothérapie antérieure. CheckMate-057 : chez les patients adultes atteints d'un CBNPC de type non épidermoïde à un stade localement avancé ou métastatique après chimiothérapie antérieure.

** À base de sels de platine.

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules ; **PD-L1** : Programmed Death-Ligand 1.

 Bristol Myers Squibb[®]

INDICATION

Opdivo® IV et SC est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients métastatique après une chimiothérapie antérieure.¹

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE D'OPDIVO® IV

- Opdivo® est un traitement de 2^{ème} ligne du Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent avoir reçu préalablement un traitement autorisé pour ces mutations.³
- Opdivo® est un traitement de 2^{ème} ligne du Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure chez les patients avec un score ECOG de 0 ou 1. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent avoir reçu préalablement un traitement autorisé pour ces mutations.⁴
- En 2^{ème} ligne, chez les patients adultes atteints d'un CBNPC (de type épidermoïde et de type non épidermoïde) : Keytruda® est une option thérapeutique chez les patients dont la tumeur exprime le PD-L1 (≥ 1 %) ; Tecentriq® représente une alternative (à l'exception des CBNPC avec un réarrangement ALK (ALK +)). En l'absence de donnée comparative, leur place vis-à-vis du nivolumab n'est pas connue.^{5,31}

PRISE EN CHARGE D'OPDIVO® IV

- Agréé aux collectivités et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des Groupes Homogènes de Séjours (GHS) dans le traitement :
 - des patients adultes atteints d'un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure (JORF du 27/12/2016) ;⁶
 - des patients adultes atteints d'un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure uniquement chez les patients en bon état général (ECOG 0 ou 1) (JORF du 04/03/2017).⁷

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE OPDIVO® IV



- 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.

adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE D'OPDIVO® SC

- La place de OPDIVO (nivolumab) 600 mg, solution injectable pour administration par voie sous-cutanée, est identique à celle de OPDIVO 10mg/ml (nivolumab) solution à diluer pour perfusion.²⁹

PRISE EN CHARGE D'OPDIVO® SC

- Opdivo® SC est agréé aux collectivités et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS dans les indications suivantes :
 - en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à-petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure (JORF du 11/09/2026)³² ;
 - en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non-à petites cellules (CBNPC) de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure », uniquement chez les patients en bon état général (ECOG 0 ou 1) (JORF du 11/09/2026)³².

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE OPDIVO® SC



- Médicament réservé à l'usage hospitalier.
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

INDICATION

Opdivo® IV est indiqué en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo® pour les critères de sélection).¹

Extrait de la rubrique propriétés pharmacodynamiques du Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo® :¹

Les critères de sélection suivants définissent les patients à haut risque de récurrence qui sont inclus dans l'indication thérapeutique et qui représentent une population de patients atteints d'une maladie de Stade II à IIIA, selon les critères de stadification de la 7^{ème} édition de l'AJCC/UICC : tout patient présentant une taille de tumeur ≥ 5 cm ; tout patient atteint d'une maladie de stade N1 ou N2 (indépendamment de la taille de la tumeur primitive) ; les patients présentant de multiples nodules tumoraux dans le même lobe ou dans d'autres lobes ipsilatéraux ; les patients atteints de tumeurs envahissant les structures thoraciques (envahissant directement la plèvre viscérale, la plèvre pariétale, la paroi thoracique, le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, le péricarde pariétal, le médiastin, le cœur, les gros vaisseaux, la trachée, le nerf laryngé récurrent, l'œsophage, le corps vertébral, la carène) ; ou de tumeurs affectant la bronche souche ; ou de tumeurs associées à une atélectasie ou une pneumopathie inflammatoire obstructive qui se propage à la région hilare ou affecte l'intégralité du poumon.

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

La spécialité OPDIVO® (nivolumab), associée à la chimiothérapie à base de sels de platine, est une alternative de 1^{ère} intention dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue.⁸

PRISE EN CHARGE

OPDIVO® est agréé aux collectivités et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des Groupes Homogènes de Séjours (GHS) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue (JORF du 18/02/2025).⁹

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE



- 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.

INDICATION

- Opdivo® IV est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable.¹
- Yervoy® est indiqué en association à nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable.²

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

- L'association OPDIVO®/YERVOY® (nivolumab/ipilimumab) est un traitement de première ligne du mésothéliome pleural malin (MPM) non résécable. Elle a démontré sa supériorité en termes de survie globale par rapport à l'association cisplatine-pemetrexed. Cependant, on ne dispose pas de données l'ayant comparé à l'association bevacizumab (hors AMM) + cisplatine-pemetrexed qui a démontré un gain en survie globale *versus* l'association cisplatine-pemetrexed dans le MPM en 1^{ère} ligne de traitement.¹⁰
- Compte tenu du risque de décès et de progression initialement augmenté (5 premiers mois pour les décès et 8 premiers mois pour la progression tumorale) chez les patients ayant reçu l'association nivolumab/ipilimumab, par rapport à ceux ayant reçu de la chimiothérapie, la Commission recommande une utilisation prudente de la double immunothérapie chez les patients à haut risque de progression/décès précoce. La Commission considère que la décision thérapeutique concernant ces patients doit être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.¹⁰

PRISE EN CHARGE

- L'association OPDIVO®/YERVOY® est agréée aux collectivités et inscrite sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de mésothéliome pleural malin non résécable (JORF du 15/02/2022).¹¹

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE



- 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.



- Médicament réservé à l'usage hospitalier.
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

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.

LE GUIDE PRATIQUE

1.	Qu'est-ce qu'Opdivo® ?	p. 10
2.	Opdivo® IV en monothérapie, quelles études dans le CBNPC avancé après chimiothérapie antérieure ?	p. 12
3.	Opdivo® IV, quels résultats pour vos patients atteints de CBNPC avancé de type non épidermoïde après chimiothérapie antérieure ?	p. 14
4.	Opdivo® IV, quels résultats pour vos patients atteints de CBNPC avancé de type épidermoïde après chimiothérapie antérieure ?	p. 22
5.	Opdivo® SC vs Opdivo® IV, quels résultats ?	p. 30
6.	Quels résultats pour vos patients adultes atteints de CBNPC résécable à haut risque de récurrence dans le traitement néoadjuvant ?	p. 40
7.	Qu'est-ce qu'Opdivo® + Yervoy® ?	p. 54
8.	Opdivo® IV en association à Yervoy®, quelle étude pivot dans le MPM non résécable en 1 ^{ère} ligne ?	p. 56
9.	Opdivo® IV en association à Yervoy®, quels résultats pour vos patients atteints de MPM non résécable en 1 ^{ère} ligne ?	p. 58
10.	Opdivo® en monothérapie, quel profil de tolérance ?	p. 78
11.	Opdivo® en association à une chimiothérapie, quel profil de tolérance ?	p. 82
12.	Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie), quel profil de tolérance ?	p. 86
13.	Recommandation de modification du traitement par Opdivo® ou par Opdivo® en association selon les Effets Indésirables d'origine Immunologique (EII)	p. 92
14.	Comment prescrire Opdivo® en monothérapie ou Opdivo® en association à Yervoy® ? ou Opdivo® en association à une chimiothérapie ?	p. 122
15.	Posologie - Opdivo® IV et SC en monothérapie dans le traitement du CBNPC avancé - Opdivo® IV en association à une chimiothérapie dans le traitement néoadjuvant du CBNPC résécable - Opdivo® IV en association à Yervoy® dans le traitement du MPM	p. 134
16.	Opdivo® en IV : préparation et administration	p. 140
17.	Opdivo® en SC : préparation et administration	p. 144
18.	Yervoy® : préparation et administration	p. 150
19.	Réactions liées à la perfusion d'Opdivo® IV	p. 154
20.	En synthèse : que retenir ?	p. 156

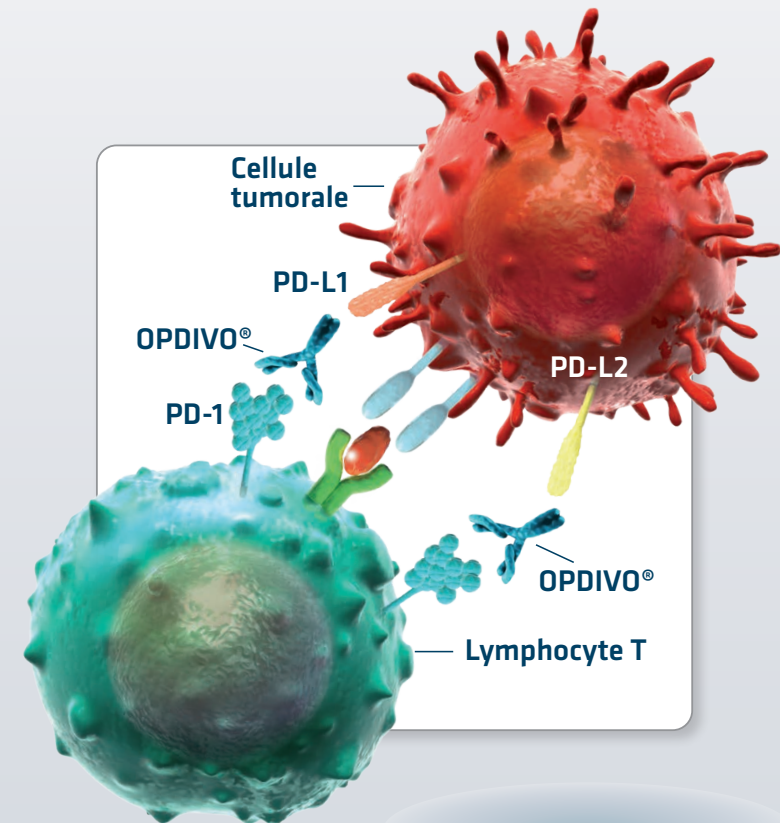
1. QU'EST-CE QU'OPDIVO® ?¹

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

- **Antinéoplasique** : anticorps monoclonal (IgG4) entièrement humain anti-PD-1.

MÉCANISME D'ACTION

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



2. OPDIVO® IV EN MONOTHÉRAPIE, QUELLES APRÈS CHIMIOTHÉRAPIE

ÉTUDES DANS LE CBNPC AVANCÉ ANTÉRIEURE ?

**Opdivo®, de nouvelles perspectives
deux études de phase III après**

**de survie globale à 5 ans dans
chimiothérapie antérieure* 1,17-20**

Études de phase III par histologie

NON ÉPIDERMOÏDE
(CheckMate-057)**

**BÉNÉFICE EN SURVIE
GLOBALE PROUVÉ À**

5
ANS

**ÉPIDERMOÏDE
(CheckMate-017)**

**CBNPC localement avancé
ou métastatique après
chimiothérapie antérieure**

* vs docétaxel.

** Une ligne de traitement supplémentaire par ITK était autorisée chez les patients présentant une mutation connue de l'EGFR ou une translocation de ALK.

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules.

3. OPDIVO® IV, QUELS RÉSULTATS POUR VOS DE TYPE NON ÉPIDERMOÏDE APRÈS

PATIENTS ATTEINTS DE CBNPC AVANCÉ CHIMIOTHÉRAPIE ANTÉRIEURE ?*

Méthodologie de l'étude CheckMate-057¹⁷

Caractéristiques des patients à l'inclusion¹⁷

ÉTUDE
CHECKMATE-057

Étude pivot de phase III
randomisée, internationale, en ouvert comparant Opdivo® à 3 mg/kg** en monothérapie vs docétaxel

POPULATION (n = 582)

- Patients adultes
- CBNPC de type non épidermoïde
- Localement avancé ou métastatique
- En échec ou en progression après une 1^{ère} ligne de chimiothérapie à base de sels de platine^π

Randomisation 1:1

Opdivo® (n = 292)

IV 3 mg/kg** toutes les 2 semaines

Docétaxel (n = 290)

IV 75 mg/m² toutes les 3 semaines

POURSUITE DU TRAITEMENT
tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement

ÉVALUATION TUMORALE RECIST v.1.1
9 semaines après la randomisation puis toutes les 6 semaines
Stratification en fonction d'un traitement de maintenance antérieur (oui vs non) et de la ligne de traitement (2L vs 3L)

CRITÈRE PRINCIPAL

- Survie globale

CRITÈRES SECONDAIRES

- Taux de réponse objective (ORR)
- Durée de la réponse objective
- Délai avant réponse
- Survie Sans Progression (SSP)

- Efficacité selon l'expression de PD-L1
- Tolérance
- Score de qualité de vie LCSS (*Lung Cancer Symptom Scale*)

Critères d'exclusion

- Maladie auto-immune active.
- Maladie pulmonaire interstitielle diffuse symptomatique.
- Immunosuppression systémique.
- Antécédents de traitements par co-stimulation des lymphocytes T ou points de contrôle immunitaire (immune checkpoints) ou docétaxel.
- Métastases cérébrales actives ou non stables. Les patients présentant des métastases cérébrales traitées étaient éligibles si 2 semaines au moins avant l'inclusion leur état neurologique était revenu à l'état initial, et soit ils ne recevaient plus de corticoïdes, soit ils étaient en phase de stabilisation ou de décroissance de la corticothérapie (< 10 mg par jour de prednisolone ou équivalent)¹.

^π Une thérapie de maintenance était autorisée. Une ligne de traitement supplémentaire par ITK était autorisée chez les patients présentant une mutation connue de l'EGFR ou une translocation ALK.
^{*} Une ligne de traitement supplémentaire par ITK était autorisée chez les patients présentant une mutation connue de l'EGFR ou une translocation de ALK.
^{**} La posologie actuelle de l'AMM d'Opdivo IV en monothérapie est de 240 mg toutes les 2 semaines administrés pendant 30 minutes¹.

	Opdivo® (n = 292)	Docétaxel (n = 290)
Âge médian, ans (intervalle)	61 (37 - 84)	64 (21 - 85)
Âge ≥ 75 ans, n (%)	20 (7 %)	23 (8 %)
Homme, n (%)	151 (52 %)	168 (58 %)
Indice de performance ECOG, n (%)		
0	84 (29 %)	95 (33 %)
1	208 (71 %)	194 (67 %)
Non rapporté	0	1 (< 1 %)
Stade de la maladie, n (%)		
IIIb	20 (7 %)	24 (8 %)
IV	272 (93 %)	266 (92 %)
Statut tabagique, n (%)		
Fumeur actif ou ancien fumeur	231 (79 %)	227 (78 %)
N'ayant jamais fumé	58 (20 %)	60 (21 %)
Inconnu	3 (1 %)	3 (1 %)
Statut positif pour la mutation EGFR, n (%)	44 (15 %)	38 (13 %)
Statut positif pour la translocation ALK, n (%)	13 (4 %)	8 (3 %)
Statut positif pour la mutation KRAS, n (%)	28 (10 %)	34 (12 %)
Traitement de maintenance antérieur, n (%)	122 (42 %)	111 (38 %)
Nombre de traitements systémiques antérieurs, n (%)		
1	256 (88 %)	259 (89 %)
2	35 (12 %)	31 (11 %)
Autre	1 (< 1 %)	0
Type de traitements systémiques antérieurs, n (%)		
Traitement à base de sels de platine	292 (100 %)	290 (100 %)
Inhibiteur ALK	1 (< 1 %)	2 (1 %)
Inhibiteur de la tyrosine-kinase de l'EGFR	29 (10 %)	24 (8 %)
Meilleure réponse au traitement systémique antérieur le plus récent selon l'investigateur, n (%)		
Réponse complète ou partielle	73 (25 %)	68 (23 %)
Réponse stable	103 (35 %)	96 (33 %)
Progression de la maladie	111 (38 %)	116 (40 %)
Inconnue / Non rapportée	5 (2 %)	10 (3 %)

Les patients étaient inclus indépendamment de l'expression du statut PD-L1 de leur tumeur¹

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules ; **ECOG** : Eastern Cooperative Oncology Group ; **IV** : Intraveineuse ; **PD-L1** : Programmed Death-Ligand 1 ; **RECIST** : Responses Evaluation Criteria in Solid Tumours.

3. OPDIVO® IV, QUELS RÉSULTATS POUR VOS DE TYPE NON ÉPIDERMOÏDE APRÈS

PATIENTS ATTEINTS DE CBNPC AVANCÉ CHIMIOTHÉRAPIE ANTÉRIEURE ?*

ÉTUDE
CHECKMATE-057

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE D'OPDIVO® IV

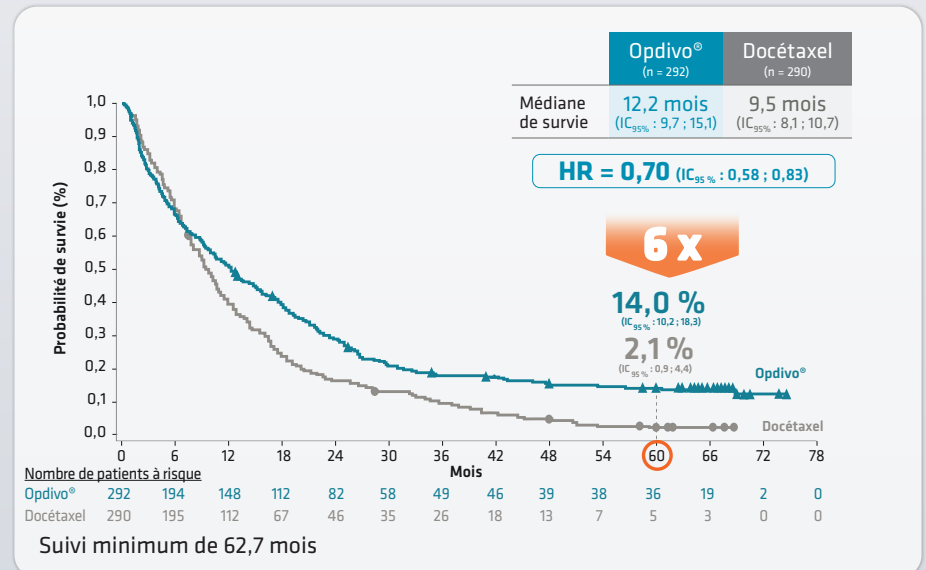
- Opdivo® est un traitement de 2^{ème} ligne du Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure chez les patients avec un score ECOG de 0 ou 1. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent avoir reçu préalablement un traitement autorisé pour ces mutations.⁴
- En 2^{ème} ligne, chez les patients adultes atteints d'un CBNPC (de type épidermoïde et de type non épidermoïde) : Keytruda® est une option thérapeutique chez les patients dont la tumeur exprime PD-L1 (≥1 %); Tecentriq® représente une alternative (à l'exception des CBNPC avec un réarrangement du gène ALK (ALK+)). En l'absence de donnée comparative, leur place vis-à-vis du nivolumab n'est pas connue.⁵

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE D'OPDIVO® SC

- La place de OPDIVO (nivolumab) 600 mg, solution injectable pour administration par voie sous-cutanée, est identique à celle de OPDIVO 10mg/ml (nivolumab) solution à diluer pour perfusion.²⁹

Sous Opdivo® **6 X** plus de patients en vie à 5 ans que sous docétaxel^{1,17,19}

Survie globale à 5 ans (courbes de Kaplan-Meier)
Critère principal de l'étude CheckMate-057^{1,19}



Un plus grand nombre de décès dans les 3 mois a été observé sous Opdivo® comparé au docétaxel chez les patients présentant des facteurs de moins bon pronostic et/ou des maladies plus agressives associés à une absence ou à une expression tumorale faible de PD-L1¹.

* Une ligne de traitement supplémentaire par ITK était autorisée chez les patients présentant une mutation connue de l'EGFR ou une translocation de ALK.

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de Confiance ; PD-L1 : Programmed Death-Ligand 1.

3. OPDIVO® IV, QUELS RÉSULTATS POUR VOS DE TYPE NON ÉPIDERMOÏDE APRÈS

PATIENTS ATTEINTS DE CBNPC AVANCÉ CHIMIOTHÉRAPIE ANTÉRIEURE ?*

ÉTUDE
CHECKMATE-057

Autres critères secondaires de l'étude CheckMate-057^{1,19}

	Opdivo® IV 3 mg/kg toutes les 2 semaines****	Docétaxel IV 75 mg/m ² toutes les 3 semaines
ORR Taux de réponse objective [#]	19,5 % (IC _{95 %} : 15,1 ; 24,5) n = 292	12,4 % (IC _{95 %} : 8,8 ; 16,8) n = 290
Durée Durée médiane de réponse ^{\$}	17,2 mois Intervalle : 1,8 – 70,4* n = 57	5,6 mois Intervalle : 0,0* – 33,4 n = 36
Délai Délai médian de réponse*** ^{◇ n}	2,1 mois Intervalle : 1,2 – 8,6 n = 57	2,61 mois Intervalle : 1,4 – 6,3 n = 36
Taux de survie sans progression à 1 an [◇]	18,5 % (IC _{95 %} : 14,1 ; 23,4) n = 292	8,1 % (IC _{95 %} : 5,1 ; 12,0) n = 290
SSP Médiane de survie sans progression [◇] HR = 0,92 (IC _{95 %} : 0,77 ; 1,11) p = 0,3932	2,3 mois (IC _{95 %} : 2,2 ; 3,3) n = 292	4,2 mois (IC _{95 %} : 3,5 ; 4,9) n = 290
Taux de survie sans progression à 5 ans [#]	7,5 % (IC _{95 %} : 4,5 ; 11,4) n = 292	Tous les patients avaient soit progressé, soit étaient censurés ou perdus de vue**



◇ Suivi minimum de 13,2 mois.

Suivi minimum de 62,7 mois.

° Résultats calculés selon la méthode Kaplan-Meier.

\$ Analyse conduite sur les données de tous les patients répondeurs (57 patients dans le groupe Opdivo® et 36 patients dans le groupe docétaxel).

+ Donnée censurée. Les autres valeurs ont été censurées car la réponse était en cours au moment de l'analyse.

Ω Analyse conduite sur les données de tous les patients répondeurs.¹⁹

* Une ligne de traitement supplémentaire par ITK était autorisée chez les patients présentant une mutation connue de l'EGFR ou une translocation de ALK.

** À 60 mois, il n'y avait plus de patients à risque dans le bras docétaxel : tous les patients ont connu une progression, ont été censurés ou perdus de vue.

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

**** La posologie actuelle de l'AMM d'Opdivo IV en monothérapie est de 240 mg toutes les 2 semaines administrés pendant 30 minutes¹.

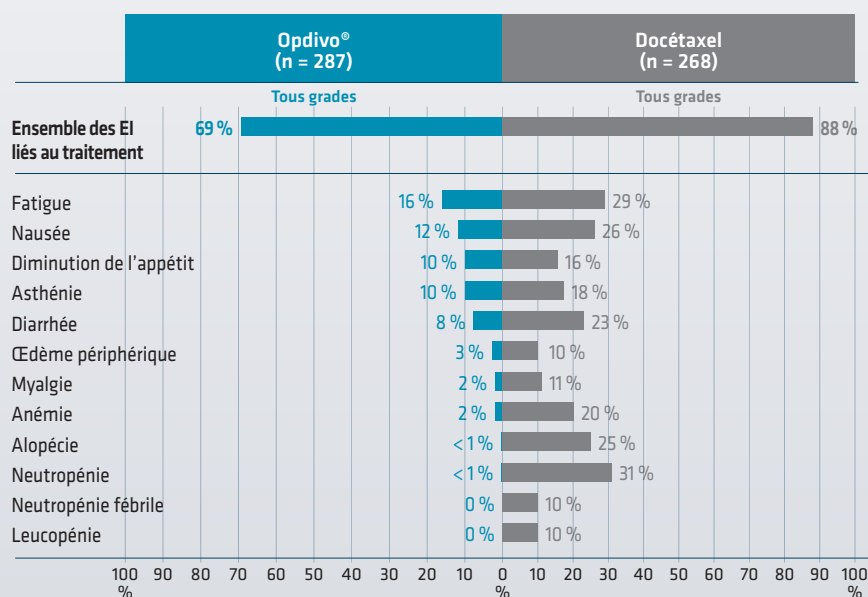
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché ; **HR** : Hazard Ratio ; **IC** : Intervalle de Confiance ; **IV** : Intraveineuse.

3. OPDIVO® IV, QUELS RÉSULTATS POUR VOS DE TYPE NON ÉPIDERMOÏDE APRÈS

PATIENTS ATTEINTS DE CBNPC AVANCÉ CHIMIOTHÉRAPIE ANTÉRIEURE ?*

ÉTUDE
CHECKMATE-057

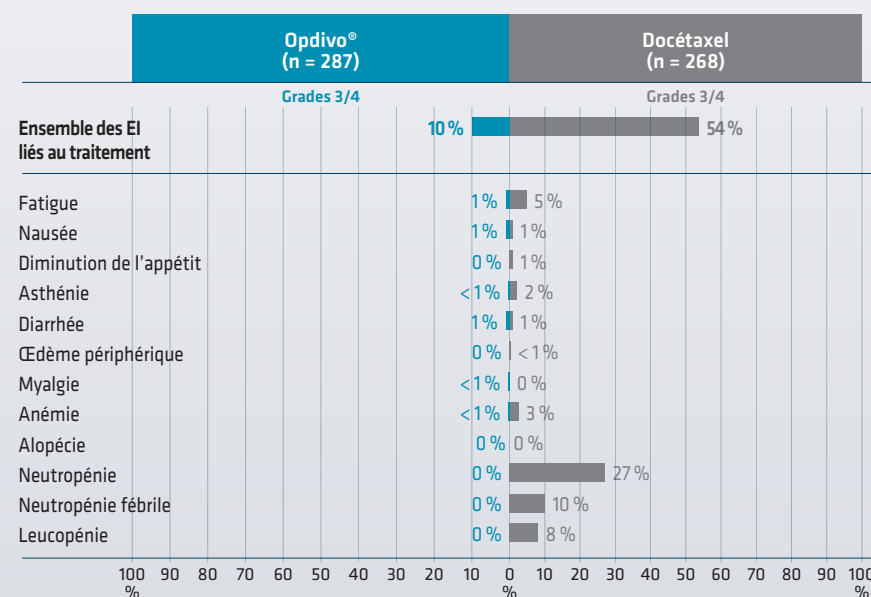
Effets indésirables (EI) liés au traitement dans l'étude CheckMate-057 chez au moins 10 % des patients à 1 an
TOUS GRADES¹⁷



La sévérité des EI a été évaluée selon le National Cancer Institute "Common Terminology Criteria for Adverse Events", version 4.0. Suivi minimum de 13,2 mois.

Gel des données le 18 mars 2015. Les analyses de tolérance ont inclus tous les patients ayant reçu au moins une dose du traitement étudié. Certains patients ont présenté plus d'un événement indésirable. Aucun événement de grade 5 (décès) lié au traitement n'a été rapporté à la date du gel des données. L'association d'un décès (par encéphalite) chez un patient du bras Opdivo® a été modifié de non associé à associé au traitement après le gel des données. Un décès lié au traitement dans le bras docétaxel, qui est survenu avant le gel des données, a été rapporté comme événement indésirable de grade 4 (neutropénie fébrile).

Effets indésirables (EI) liés au traitement dans l'étude CheckMate-057 chez au moins 10 % des patients à 1 an
GRADES 3-4¹⁷



La sévérité des EI a été évaluée selon le National Cancer Institute "Common Terminology Criteria for Adverse Events", version 4.0. Suivi minimum de 13,2 mois.

Opdivo®, 5 X moins d'EI de grades 3/4 liés au traitement versus docétaxel à 1 an¹⁷

Avec un suivi minimum de 63 mois dans le CBNPC, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié avec Opdivo®¹.

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules ; **RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit.

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

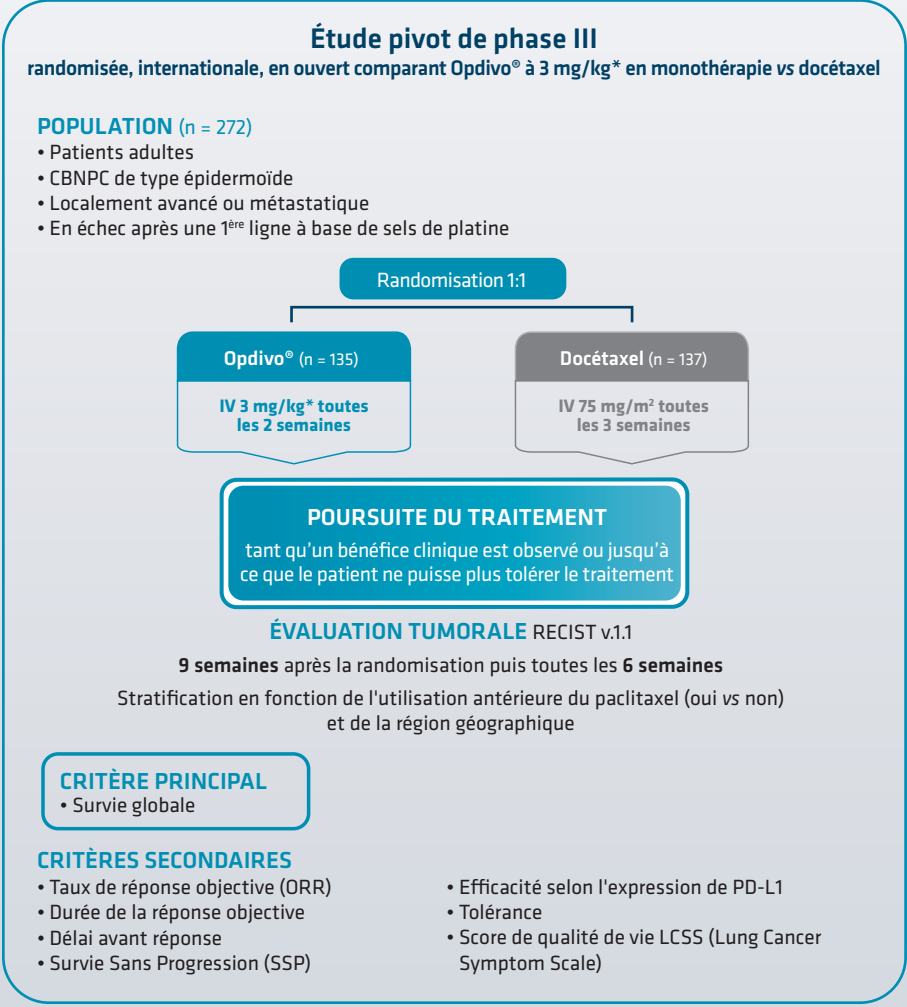
4. OPDIVO® IV, QUELS RÉSULTATS POUR VOS
DE TYPE ÉPIDERMOÏDE APRÈS

PATIENTS ATTEINTS DE CBNPC AVANCÉ
CHIMIOTHÉRAPIE ANTÉRIEURE ?

ÉTUDE
CHECKMATE-017

Méthodologie de l'étude CheckMate-017¹⁸

Caractéristiques des patients à l'inclusion¹⁸



	Opdivo® (n = 135)	Docétaxel (n = 137)
Âge médian, ans (intervalle)	62 (39 - 85)	64 (42 - 84)
Classe d'âge, n (%)		
< 65 ans	79 (59 %)	73 (53 %)
≥ 65 et < 75 ans	45 (33 %)	46 (34 %)
≥ 75 ans	11 (8 %)	18 (13 %)
Sexe, n (%)		
Masculin	111 (82 %)	97 (71 %)
Féminin	24 (18 %)	40 (29 %)
Stade de la maladie, n (%)		
IIIB	29 (21 %)	24 (18 %)
IV	105 (78 %)	112 (82 %)
Non rapporté	1 (1 %)	1 (1 %)
Indice de performance ECOG, n (%)		
0	27 (20 %)	37 (27 %)
1	106 (79 %)	100 (73 %)
Non rapporté	2 (1 %)	0 (0 %)
Métastases cérébrales, n (%)		
Oui	9 (7 %)	8 (6 %)
Non	126 (93 %)	129 (94 %)
Meilleure réponse au traitement antérieur le plus récent selon l'investigateur, n (%)		
Réponse complète ou partielle	48 (36 %)	43 (31 %)
Réponse stable	33 (24 %)	47 (34 %)
Progression de la maladie	44 (33 %)	41 (30 %)
Inconnue / Non rapportée	10 (7 %)	6 (4 %)
Nombre de mois depuis l'arrêt du dernier traitement, n (%)		
< 3 mois	64 (47 %)	59 (43 %)
3-6 mois	35 (26 %)	40 (29 %)
> 6 mois	35 (26 %)	37 (27 %)
Inconnu	1 (1 %)	1 (1 %)
Statut tabagique, n (%)		
Fumeur actif ou ancien fumeur	121 (90 %)	129 (94 %)
Non fumeur	10 (7 %)	7 (5 %)
Inconnu	4 (3 %)	1 (1 %)
Région géographique d'origine, n (%)		
États-Unis ou Canada	43 (32 %)	43 (31 %)
Europe	77 (57 %)	78 (57 %)
Autres	15 (11 %)	16 (12 %)
Autres thérapies systémiques anti-cancéreuses, n (%)		
Bevacizumab	1 (1 %)	1 (1 %)
Cetuximab	0 (0 %)	2 (1 %)
Etoposide	17 (13 %)	11 (8 %)
Fluorouracil	1 (1 %)	0 (0 %)
Gemcitabine	60 (44 %)	71 (52 %)
Paclitaxel	46 (34 %)	46 (34 %)
Pemetrexed	3 (2 %)	3 (2 %)
Vinorelbine	20 (15 %)	24 (18 %)

Critères d'exclusion

- Maladie auto-immune active.
- Maladie pulmonaire interstitielle diffuse symptomatique.
- Immunosuppression systémique.
- Antécédents de traitements par co-stimulation des lymphocytes T ou points de contrôle immunitaire (immune checkpoints) ou docétaxel.
- Métastases cérébrales actives. Les patients présentant des métastases cérébrales traitées étaient éligibles si 2 semaines au moins avant l'inclusion leur état neurologique était revenu à l'état initial, et soit ils ne recevaient plus de corticoides, soit ils étaient en phase de stabilisation ou de décroissance de la corticothérapie (< 10 mg par jour de prednisolone ou équivalent)¹.

Les patients étaient inclus indépendamment de l'expression du statut PD-L1 de leur tumeur¹

* La posologie actuelle de l'AMM d'Opdivo IV en monothérapie est de 240 mg toutes les 2 semaines administrés pendant 30 minutes¹.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché ; CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; IV : Intraveineuse ; ORR : Objective Response Rate ; PD-L1 : Programmed Death-Ligand 1 ; RECIST : Responses Evaluation Criteria In Solid Tumours.

Le taux de réponse objective et la survie sans progression ont été mesurés par un comité indépendant de revue radiologique et par les investigateurs selon RECIST v1.1¹

4. OPDIVO® IV, QUELS RÉSULTATS POUR VOS DE TYPE ÉPIDERMOÏDE APRÈS

PATIENTS ATTEINTS DE CBNPC AVANCÉ CHIMIOTHÉRAPIE ANTÉRIEURE ?

ÉTUDE
CHECKMATE-017

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE D'OPDIVO® IV

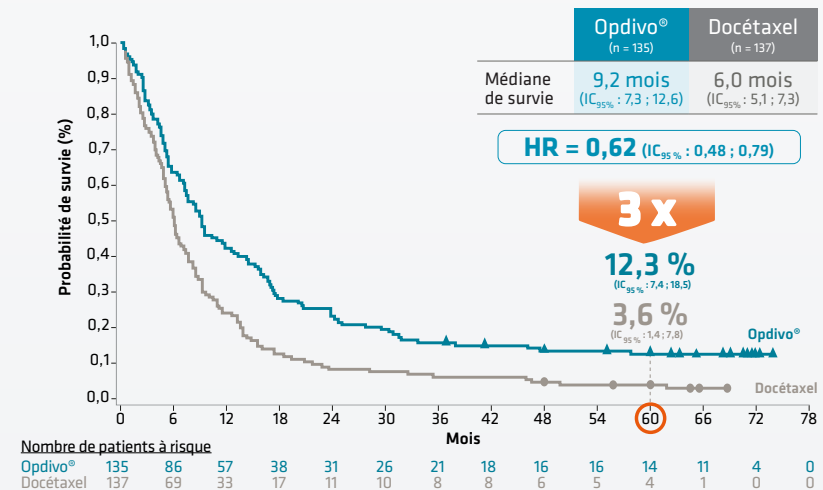
- Opdivo® est un traitement de 2^{ème} ligne du Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent avoir reçu préalablement un traitement autorisé pour ces mutations.³
- En 2^{ème} ligne, chez les patients adultes atteints d'un CBNPC (de type épidermoïde et de type non épidermoïde) : Keytruda® est une option thérapeutique chez les patients dont la tumeur exprime PD-L1 ($\geq 1\%$); Tecentriq® représente une alternative (à l'exception des CBNPC avec réarrangement du gène ALK (ALK+)). En l'absence de donnée comparative, leur place vis-à-vis du nivolumab n'est pas connue.⁵

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE D'OPDIVO® SC

- La place de OPDIVO (nivolumab) 600 mg, solution injectable pour administration par voie sous-cutanée, est identique à celle de OPDIVO 10mg/ml (nivolumab) solution à diluer pour perfusion.²⁹

Sous Opdivo® **3 X** plus de patients en vie à 5 ans que sous docétaxel^{1,18,20}

Survie globale (courbes de Kaplan-Meier)
Critère principal de l'étude CheckMate-017^{1,20}



Suivi minimum de 62,6 mois

Adapté du dossier dépôt AMM Opdivo®
Rapport de l'étude CheckMate-017. Addendum 04.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché ; CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules ; HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de Confiance ; PD-L1 : Programmed Death-Ligand 1.

4. OPDIVO® IV, QUELS RÉSULTATS POUR VOS DE TYPE ÉPIDERMOÏDE APRÈS

PATIENTS ATTEINTS DE CBNPC AVANCÉ CHIMIOTHÉRAPIE ANTÉRIEURE ?

ÉTUDE
CHECKMATE-017

Principaux critères secondaires de l'étude CheckMate-017^{1,20}

	Opdivo® IV 3 mg/kg toutes les 2 semaines ¹	Docétaxel IV 75 mg/m ² toutes les 3 semaines
ORR Taux de réponse objective [#] p = 0,008	20,0 % (IC _{95 %} : 13,6 ; 27,7) n = 135	8,8 % (IC _{95 %} : 4,6 ; 14,8) n = 137
Durée Durée médiane de réponse ^{*\$}	25,2 mois Intervalle : 2,9 – 70,6 ⁺ n = 27	7,5 mois Intervalle : 0,0 ⁺ – 18,0 ⁺ n = 12
Délai Délai médian de réponse ^{*o}	2,2 mois Intervalle : 1,6 – 11,8 n = 27	2,1 mois Intervalle : 1,8 – 9,5 n = 12
Taux de survie sans progression à 1 an ^o	20,8 % (IC _{95 %} : 14,0 ; 28,4) n = 135	6,4 % (IC _{95 %} : 2,9 ; 11,8) n = 137
SSP Médiane de survie sans progression ^o HR = 0,62 - (IC _{95 %} : 0,47 ; 0,81) p < 0,0004	3,5 mois (IC _{95 %} : 2,1 ; 4,9) n = 135	2,8 mois (IC _{95 %} : 2,1 ; 3,5) n = 137
Taux de survie sans progression à 5 ans [#]	9,4 % (IC _{95 %} : 4,8 ; 15,8) n = 135	Tous les patients avaient soit progressé, soit étaient censurés ou perdus de vue ^{**}

IC : Intervalle de Confiance ; HR : Hazard Ratio ; IV : Intraveineuse ; SSP : Survie Sans Progression.



^o Suivi minimum de 10,6 mois.

[#] Suivi minimum de 62,6 mois.

^{*} Les résultats ont été calculés avec la méthode de Kaplan-Meier. La durée de la réponse a été définie comme le temps entre la date de la première réponse à la date de la première progression de la maladie référencée, de décès ou la dernière évaluation de la tumeur.

⁵ Analyse conduite sur les données de tous les patients répondeurs (27 patients dans le groupe Opdivo® et 12 patients dans le groupe docétaxel).

Le symbole (+) indique une valeur censurée.

^{*} Analyse conduite sur les données de tous les patients répondeurs.²⁰

[■] La posologie actuelle de l'AMM d'Opdivo IV en monothérapie est de 240 mg toutes les 2 semaines administrés pendant 30 minutes¹.

^{*} Les médecins doivent prendre en considération l'apparition retardée de l'effet d'Opdivo® avant d'initier le traitement chez les patients présentant des caractéristiques de moins bon pronostic et/ou une maladie agressive.

^{**} À 60 mois, il n'y avait plus de patients à risque dans le bras docétaxel : tous les patients ont connu une progression, ont été censurés ou ont été perdus de vue.

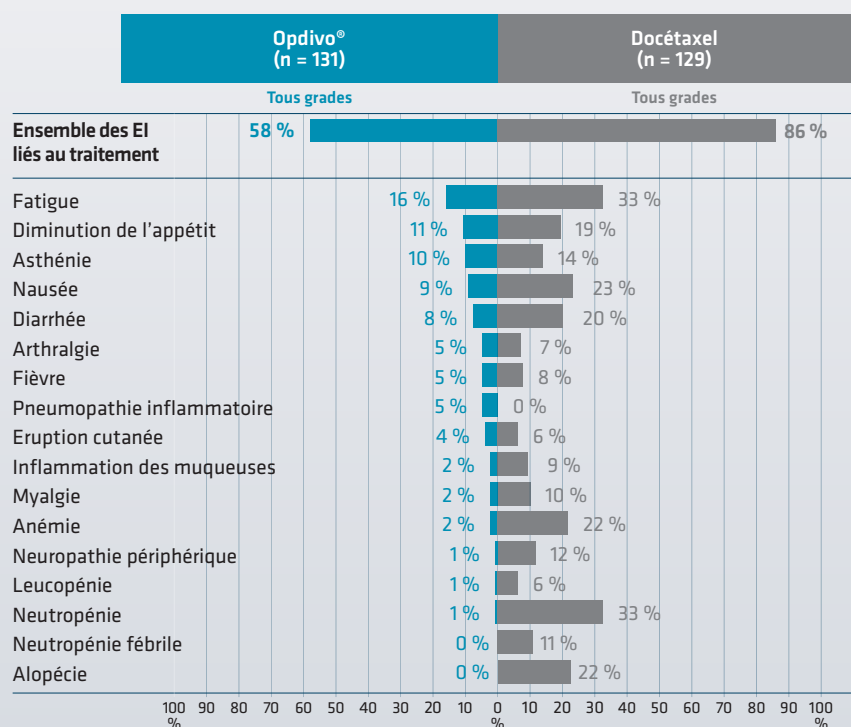
4. OPDIVO® IV, QUELS RÉSULTATS POUR VOS DE TYPE ÉPIDERMOÏDE APRÈS

PATIENTS ATTEINTS DE CBNPC AVANCÉ CHIMIOTHÉRAPIE ANTÉRIEURE ?

ÉTUDE
CHECKMATE-017

Effets Indésirables (EI) liés au traitement dans l'étude CheckMate-017 chez au moins 5 % des patients

TOUS GRADES¹⁸



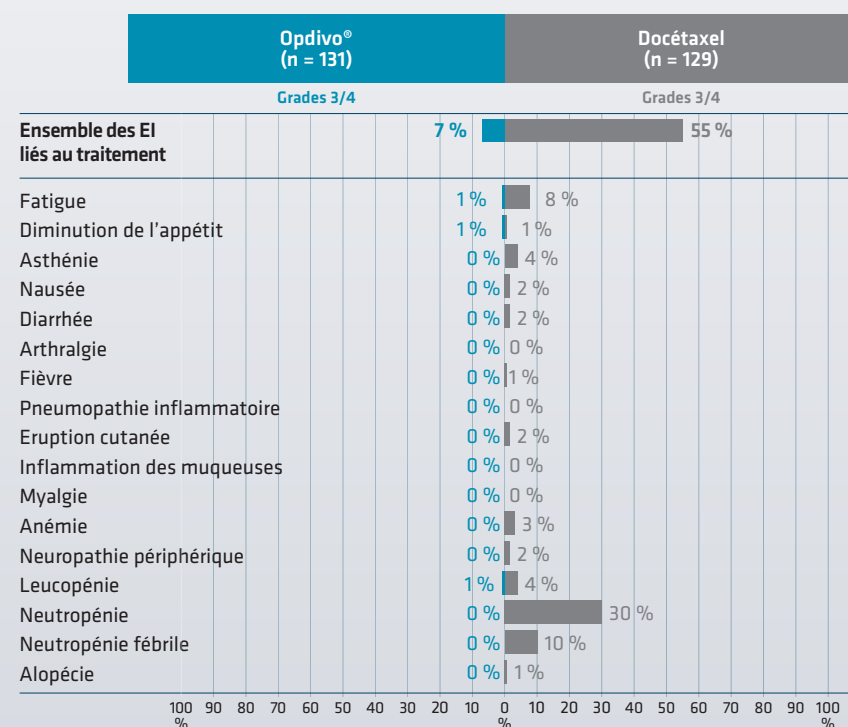
La sévérité des EI a été évaluée selon le National Cancer Institute "Common Terminology Criteria for Adverse Events", version 4.0. Suivi minimum de 13,2 mois.

Avec un suivi minimum de 63 mois dans le CBNPC, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié avec Opdivo®¹.

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules ; **RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit.

Effets indésirables (EI) liés au traitement dans l'étude CheckMate-017 chez au moins 5 % des patients

GRADES 3-4¹⁸



La sévérité des EI a été évaluée selon le National Cancer Institute "Common Terminology Criteria for Adverse Events", version 4.0. Suivi minimum de 13,2 mois.

Avec un suivi minimum de 63 mois dans le CBNPC, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié avec Opdivo®¹.

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

Opdivo®, 7 X moins d'EI de grades 3/4 liés au traitement versus docétaxel à 1 an¹⁸

L'ÉTUDE CHECKMATE 67T²¹

Étude de phase III randomisée, en ouvert, multicentrique, de non-infériorité, dans le carcinome à cellules rénales avancé ou métastatique.

Paramètres pharmacocinétiques

Une non-infériorité de la concentration sérique moyenne au cours des 28 premiers jours (C_{moy28})^a

Une non-infériorité de la concentration sérique minimale à l'état d'équilibre (C_{minee})^b

Tolérance

Un profil de tolérance similaire entre Opdivo® SC et Opdivo® IV^c
(suivi minimum de 15,0 mois)



Une durée d'administration de 3 à 5 minutes
par voie sous cutanée

OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

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

- a. Concentrations sériques moyennes sur les 28 premiers jours (C_{moy28}) démontrant la non-infériorité d'Opdivo® SC (77,4 µg/mL) par rapport à Opdivo® IV (36,9 µg/mL), avec un rapport des moyennes géométriques de 2,098 (IC à 90 % : 2,001, 2,200).
- b. Concentrations sériques minimales à l'état d'équilibre (C_{minee}) démontrant la non-infériorité d'Opdivo® SC (122,2 µg/mL) par rapport à Opdivo® IV (68,9 µg/mL), avec un rapport des moyennes géométriques de 1,774 (IC à 90 % : 1,633, 1,927).
- c. Avec un effet indésirable supplémentaire de réaction au site d'injection (7 % dans le bras Opdivo® SC [n = 247] contre 0 % dans le bras Opdivo® IV [n = 245]).

Méthodologie de l'étude CheckMate-67T^{1,30}

Étude de phase III, randomisée, en ouvert, multicentrique, de non-infériorité, dans le carcinome à cellules rénales avancé ou métastatique

POPULATION (N = 495)

- Patients adultes
- Précédemment traités par au maximum deux traitements systémiques sans inhibiteur du point de contrôle immunitaire
- Atteints d'un CCR à cellules claires avancé ou métastatique

Randomisation 1:1

Stratification selon :

- Poids à l'inclusion (> 80 kg ; < 80 kg)
- Score pronostic IMDC (favorable ; intermédiaire ; défavorable)

Opdivo® SC (n = 248)

Opdivo® 1 200 mg SC
+ rHuPH20*** SC Q4S*

Opdivo® IV (n = 247)

Opdivo® 3 mg/kg IV
Q2S**†

POURSUITE DU TRAITEMENT

jusqu'à progression, toxicité inacceptable, retrait du consentement, achèvement des 2 ans de traitement ou décès.

ÉVALUATION TUMORALE

- 8 semaines après la randomisation selon RECIST V1.1 puis toutes les 8 semaines pendant un an, toutes les 12 semaines la deuxième année et toutes les 24 semaines jusqu'à la progression de la maladie évaluée par l'investigateur ou l'arrêt du traitement, selon l'événement le plus tardif.
- La non-infériorité devait être respectée pour les deux critères d'évaluation principaux pharmacocinétiques avant que le critère secondaire hiérarchisé clé (taux de réponse objective) puisse être évalué par un examen central indépendant en aveugle (BICR). Les autres critères secondaires non hiérarchisés (taux de contrôle de la maladie, délai de réponse objective, survie sans progression) ont aussi été revus par un BICR.
- La démonstration de la non-infériorité de l'ORR d'Opdivo® SC par rapport à Opdivo® IV a été testée de manière hiérarchique afin de préserver le risque global d'erreur de type I de l'étude.

CO-CRITÈRES PRINCIPAUX

- Concentration sérique moyenne au cours des 28 premiers jours (C_{moy28})
- Concentration sérique minimale à l'état d'équilibre (C_{min})

CRITÈRE SECONDAIRE HIÉRARCHISÉ CLÉ

- Taux de réponse objective (ORR)^Δ

AUTRES CRITÈRES SECONDAIRES NON HIÉRARCHISÉS

- Taux de contrôle de la maladie
- Délai de réponse objective
- Survie sans progression
- Survie globale

Les schémas posologiques recommandés de 1 200 mg toutes les 4 semaines (Q4W) et de 600 mg toutes les 2 semaines (Q2W) pour le traitement du CBNPC chez l'adulte, pour lesquels le nivolumab IV est approuvé en monothérapie sont étayés par des analyses de bridging basées sur des simulations.³⁰

*Q4S : toutes les 4 semaines ; **Q2S : toutes les 2 semaines ; *** rHuPH20 : Hyaluronidase humaine recombinante, 20 000 unités ; † La posologie actuelle d'Opdivo® IV en monothérapie pour le carcinome à cellules rénales est de 240 mg toutes les deux semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes ; Δ Le taux de réponse objective est défini comme le pourcentage de patients ayant confirmé la meilleure réponse complète ou partielle selon les critères RECIST, version 1.1.

Critères d'éligibilité^{1,30}

CRITÈRES D'INCLUSION

Hommes et femmes ≥ 18 ans présentant :

- Un carcinome rénal à cellules claires avancé (non éligible à une chirurgie curative ou à une radiothérapie) ou métastatique, confirmé histologiquement ;
- Avec ou sans caractéristiques sarcomatoïdes ;
- Mesurable selon les critères RECIST v1.1, ≤ 28 jours avant la randomisation de l'étude ;
- Avec des signes d'intolérance ou de progression pendant ou après le traitement précédent et dans les 6 mois suivant la randomisation ;
- Antérieurement traités par au maximum 2 traitements systémiques ;
- Naïfs de traitement antérieur par inhibiteur de point de contrôle immunitaire ;
- Un statut de performance de Karnofsky ≥ 70 ;
- Avec des métastases cérébrales stables et asymptomatiques ne nécessitant pas de traitement immédiat et sans aucun signe de progression à l'imagerie cérébrale au cours des 28 jours précédant l'administration de la première dose du traitement à l'étude.

CRITÈRES D'EXCLUSION

- Traitement antérieur par inhibiteur de points de contrôle immunitaire ;
- Métastases cérébrales symptomatiques non traitées, métastases leptoméningées ;
- Tumeurs concomitantes nécessitant un traitement ou antécédents de tumeur antérieure au cours des 2 années précédentes ;
- Maladie auto-immune active, connue ou suspectée ;
- Affection nécessitant un traitement systémique par corticostéroïdes (dose équivalente à plus de 10mg de prednisone par jour) dans les 14 jours précédant la randomisation ou par d'autres immunosuppresseurs dans les 30 jours précédant la randomisation ;
- Troubles médicaux graves, non contrôlés y compris l'infection par le SARS-Cov-2 (dans les 4 semaines avant le screening), le VIH avec syndrome d'immunodéficience acquise (au cours de la dernière année ou avec un taux de CD4 < 350 cellules/μL) ;
- Présence de toxicités attribuables à un traitement antérieur anticancéreux ou une radiothérapie et n'ayant pas régressé à un grade 1 ou à leur niveau initial avant le premier traitement de l'étude.

Caractéristiques des patients à l’inclusion ^{1,21}

	Opdivo® SC (n = 248)	Opdivo® IV (n = 247)
Âge, année		
Moyenne	63,6	64,1
Médian (intervalle)	64,0 (35-93)	66,0 (20-87)
Sexe, n (%)		
Femme	84 (33,9)	76 (30,8)
Homme	164 (66,1)	171 (69,2)
Poids (kg)		
Moyenne	77,8	77,8
Médian (intervalle)	76,8 (35,0-152,6)	76,7 (47,5-157,4)
Origine ethnique, n (%)		
Hispanique ou Latino	93 (37,5)	84 (34,0)
Non Hispanique ou Latino	80 (32,3)	83 (33,6)
Non rapporté	75 (30,2)	80 (32,4)
Région géographique, n (%)		
États-Unis et Europe	67 (27,0)	76 (30,8)
Mexique et Amérique du Sud	159 (64,1)	148 (59,9)
Reste du monde	22 (8,9)	23 (9,3)
Traitements antérieurs, n (%)		
1	220 (88,7)	234 (94,7)
2	28 (11,3)	13 (5,3)
Statut de performance de Karnofsky, n (%)		
70	17 (6,9)	19 (7,7)
80	52 (21,0)	49 (19,8)
90	78 (31,5)	88 (35,6)
100	101 (40,7)	91 (36,8)
Score pronostic IMDC, n (%)		
Favorable (IMDC = 0)	48 (19,4)	57 (23,1)
Intermédiaire (IMDC = 1 ou 2)	158 (63,7)	147 (59,5)
Défavorable (IMDC= 3 à 6)	42 (16,9)	43 (17,4)
Néphrectomie antérieure, n (%)		
Non	45 (18,1)	42 (17,0)
Oui	203 (81,9)	205 (83,0)
Métastase du système nerveux central		
Non	214 (86,3)	224 (90,7)
Oui	34 (13,7)	23 (9,3)

OPDIVO® IV et SC en monothérapie dans le CBNPC épidermoïde et non épidermoïde avancé, après chimiothérapie antérieure

L'évaluation de OPDIVO SC repose sur l'étude de non-infériorité CheckMate-67T réalisées chez des patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires avancé ou métastatique ayant précédemment reçu un traitement systémique.²⁹

L'utilisation d'OPDIVO® SC dans les autres indications pour lesquelles le nivolumab IV est approuvé, notamment en deuxième ligne du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) en monothérapie, repose sur des analyses de bridging basées sur des simulations supportant les schémas posologiques de 1 200 mg toutes les 4 semaines (Q4W) et de 600 mg toutes les 2 semaines (Q2W).³⁰

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE D'OPDIVO® IV

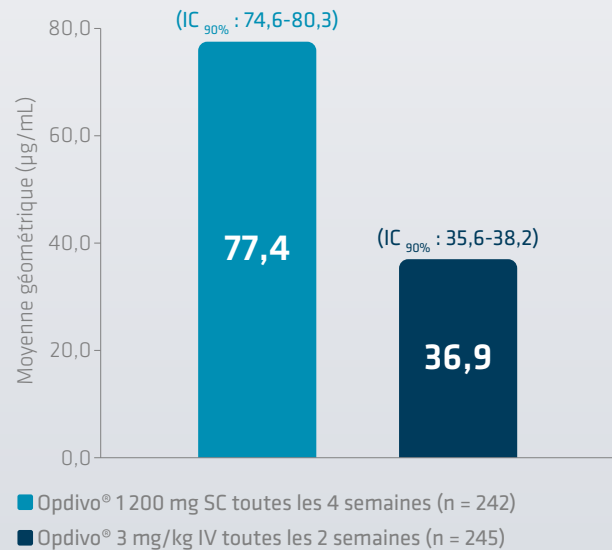
- OPDIVO® est un traitement de 2^{ème} ligne du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure³. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent avoir reçu préalablement un traitement autorisé pour ces mutations⁵.
- OPDIVO® est un traitement de 2^{ème} ligne du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure chez les patients avec un score de performance status de 0 ou 1. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent avoir reçu préalablement un traitement autorisé pour ces mutations⁴.
- En 2^{ème} ligne, chez les patients adultes atteints d'un CBNPC (de type épidermoïde et de type non épidermoïde) : Keytruda® est une option thérapeutique chez les patients dont la tumeur exprime PD-L1 (≥ 1 %) ; Tecentriq® représente une alternative (à l'exception des CBNPC avec un réarrangement ALK (ALK+)). En l'absence de donnée comparative, leur place vis-à-vis du nivolumab n'est pas connue^{5,31}.

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE D'OPDIVO® SC ²⁹

La place de OPDIVO® (nivolumab) 600 mg, solution injectable pour administration par voie sous-cutanée, est identique à celle de OPDIVO® 10mg/ml (nivolumab) solution à diluer pour perfusion.

**Concentration sérique moyenne au cours
des 28 premiers jours (C_{moy28}) - Co-critères principaux^{1,21}**

Durée minimale de suivi de 8,0 mois



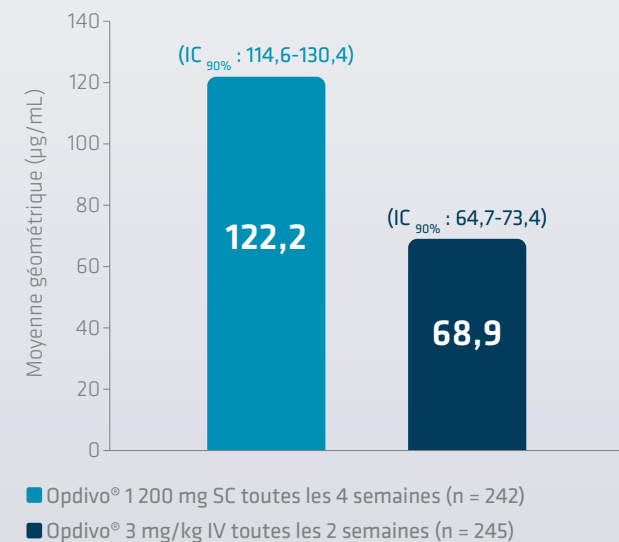
Rapport de la moyenne géométrique : 2,10
(IC_{90%} : 2,00-2,20)

La limite inférieure de l'IC_{90%} du rapport
de la moyenne géométrique est supérieure
à 0,8, le seuil spécifié pour la non-infériorité

Non-infériorité de ce paramètre
pharmacocinétique pour
Opdivo® SC vs Opdivo® IV

**Concentration sérique minimale à l'état d'équilibre (C_{minee})
Co-critères principaux^{1,21}**

Durée minimale de suivi de 8,0 mois



Rapport de la moyenne géométrique : 1,77
(IC_{90%} : 1,63-1,93)

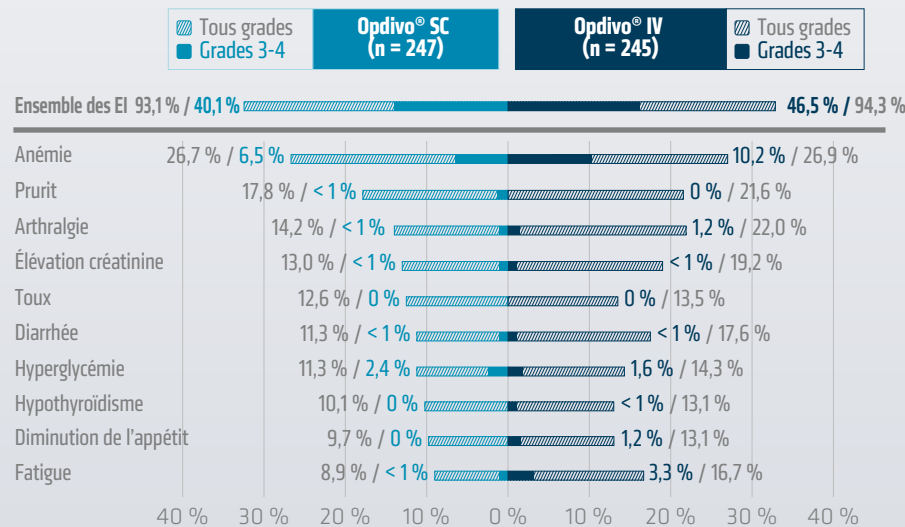
La limite inférieure de l'IC_{90%} du rapport
de la moyenne géométrique est supérieure
à 0,8, le seuil spécifié pour la non-infériorité

Non-infériorité de ce paramètre
pharmacocinétique pour
Opdivo® SC vs Opdivo® IV

Effets indésirables²¹

■ Effets indésirables (EI) toutes causes les plus fréquents*

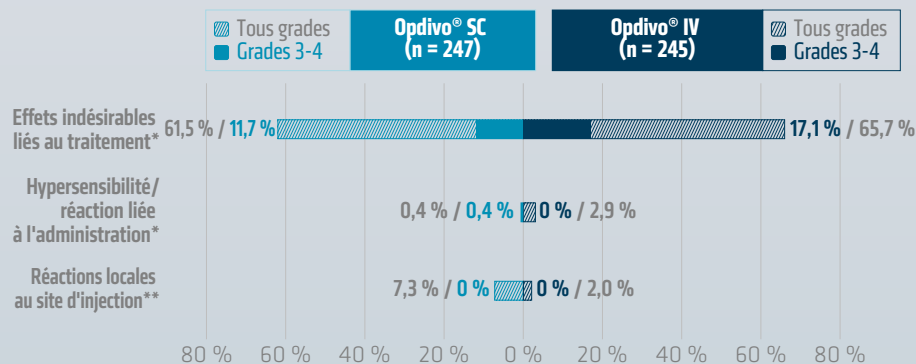
Tous Grades et Grades 3-4 - Suivi minimum de 15,0 mois



Le profil de sécurité clinique d'Opdivo SC était comparable à celui d'Opdivo IV***

■ Effets indésirables liés au traitement

Tous Grades et Grades 3-4 - Suivi minimum de 15,0 mois

* Inclut les événements rapportés entre la 1^{ère} administration et 30 jours après la dernière dose du traitement à l'étude.** Inclut les événements rapportés entre la 1^{ère} administration et 100 jours après la dernière dose du traitement à l'étude.

*** Avec un effet indésirable supplémentaire de réaction au site d'injection (7 % dans le bras Opdivo® SC [n = 247] contre 0 % dans le bras Opdivo® IV [n = 245]).

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

Effets indésirables²¹

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

Suivi minimum de 15,0 mois

Arrêts du traitement causés
par les effets indésirables liés au
traitement, tous grades confondus4,5 %
des patients
dans le bras Opdivo® SC
(11/247)5,3 %
des patients dans le bras Opdivo® IV
(13/245)

Décès liés au traitement

3
dans le bras Opdivo® SC
(myocardite, myasthénie,
complications de la colite)2
dans le bras Opdivo® IV
(pneumonie à médiation immunitaire /
pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*
et progression de la maladie, ductopénie)

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

5. OPDIVO® SC VS OPDIVO® IV, QUELS RÉSULTATS ?

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

Formulation sous-cutanée

D'après les résultats d'analyses pharmacocinétiques, les schémas posologiques d'**Opdivo® SC** ont produit des **expositions non inférieures** à celles obtenues avec les schémas posologiques d'**Opdivo® IV**.

Le profil de sécurité clinique d'**Opdivo® SC** était comparable à celui d'**Opdivo® IV**.*

OPDIVO®
(nivolumab)
pour injection intraveineuse

OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

Les patients recevant actuellement Opdivo® IV en monothérapie peuvent passer à Opdivo® SC.



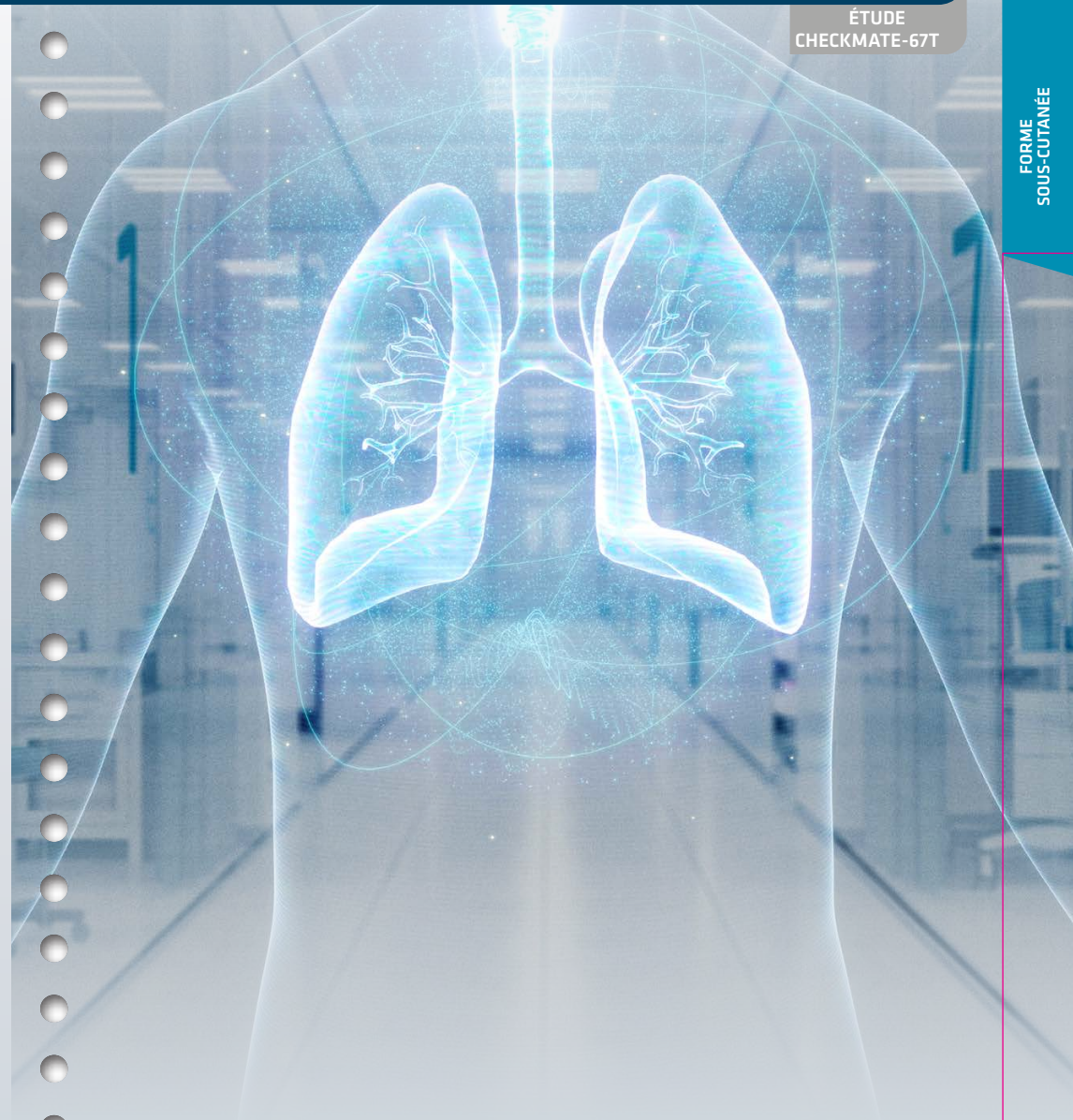
Opdivo® SC n'est pas destiné à une administration par voie intraveineuse et doit être administré par injection sous-cutanée aux doses spécifiées uniquement.



Opdivo® IV doit être exclusivement administré par voie intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse sur une période de 30 ou 60 minutes en fonction de la posologie.

* Avec un effet indésirable supplémentaire de réaction au site d'injection (7 % dans le bras Opdivo® SC [n = 247] contre 0 % dans le bras Opdivo® IV [n = 245]).

ÉTUDE
CHECKMATE-67T



FORME
SOUS-CUTANÉE

6. QUELS RÉSULTATS POUR VOS PATIENTS À HAUT RISQUE DE RÉCIDIVE DANS LE

ADULTES ATTEINTS DE CBNPC RÉSÉCABLE TRAITEMENT NÉOADJUVANT ?

ÉTUDE
CHECKMATE-816

L'ÉTUDE CHECKMATE-816

Étude de phase III randomisée en ouvert évaluant l'efficacité et la tolérance d'Opdivo® en association à une chimiothérapie à base de sels de platine *versus* chimiothérapie*.

Efficacité¹

Chez les patients présentant une expression tumorale PD-L1 $\geq 1\%$ et une maladie de stade II-IIIa (analyse exploratoire).***

Survie sans évènement : **51 %** de diminution du risque de progression, de récidive ou de décès à 3 ans de suivi^a

Une Réponse Complète pathologique (RCp) pour **près d'un tiers des patients** dans le bras Opdivo® + chimiothérapie^b

Survie globale : **41 %** de diminution du risque de décès à 5 ans de suivi.^c

Tolérance^{22,d}

Chez tous les patients randomisés dans l'étude CheckMate-816.

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement étaient de :

- **33,5 %** dans le bras Opdivo® + chimiothérapie*
- **36,9 %** dans le bras chimiothérapie*

Le suivi minimum pour les données de tolérance était de 21 mois avec une médiane de 29,5 mois.

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

OPDIVO® + chimiothérapie*
(nivolumab)

En traitement néoadjuvant dans le CBNPC résécable

Première association immunothérapie et chimiothérapie* dans le traitement néoadjuvant du CBNPC résécable approuvée par l'Agence Européenne des Médicaments**

* À base de sels de platine.

** Opdivo® en association à une chimiothérapie* a obtenu son AMM le 26 juin 2023 dans le traitement néoadjuvant du CBNPC résécable.

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petite Cellule ; **RCp** : Réponse Complète pathologique.

a. Données d'efficacité sur la survie sans évènement selon le BIRC 51% de diminution du risque, de progression, de récidive ou de décès à 3 ans dans le bras Opdivo® + chimiothérapie*. 22 évènements (27,2 %) dans le bras Opdivo® + chimiothérapie* vs 39 évènements (45,3 %) dans le bras chimiothérapie*; HR = 0,49 (IC_{95%} : 0,29 - 0,83).

Le suivi minimum pour la SSE était de 32,9 mois, gel des données du 6 Septembre 2022.¹

b. Données d'efficacité sur la réponse complète pathologique (RCp) selon le BIPR 32,1 % de réponses complètes pathologiques (RCp) dans le bras Opdivo® + chimiothérapie* (IC_{95%} : 22,2 - 43,4) *versus* 2,3 % dans le bras chimiothérapie* seule (IC_{95%} : 0,3 - 8,1). La différence de RCp est de 29,8 % (IC_{95%} : 19 - 40,7).

c. Données d'efficacité sur la survie globale : 41 % de diminution du risque de décès à 5 ans dans le bras Opdivo® + chimiothérapie*. 24 évènements dans le bras Opdivo® + chimiothérapie* vs 38 évènements dans le bras chimiothérapie*; HR = 0,59 (IC_{95%} : 0,35 - 0,98). Le suivi minimum pour la SG était de 59,9 mois, gel des données le 23 Janvier 2025.

d. Les évènements indésirables ont été définis selon le *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, version 24.0, et classés selon la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0.

* À base de sels de platine.

*** Une maladie de stade II-IIIa selon les critères de stadification de la 7^{ème} édition de l'AJCC/UICC.

AJCC : American Joint Committee on Cancer ; **UICC** : Union for International Cancer Control.

6. QUELS RÉSULTATS POUR VOS PATIENTS À HAUT RISQUE DE RÉCIDIVE DANS LE

ADULTES ATTEINTS DE CBNPC RÉSÉCABLE TRAITEMENT NÉOADJUVANT ?

ÉTUDE
CHECKMATE-816

Méthodologie de l'étude CheckMate-816^{1,22}

Étude de phase III, randomisée, en ouvert comparant la sécurité et l'efficacité d'Opdivo® en association à une chimiothérapie *versus* chimiothérapie.

POPULATION (n = 358)

- Patients adultes
- CBNPC résécables nouvellement diagnostiqués (stades IB (≥ 4 cm) - IIIA**)
- ECOG PS 0-1
- Pas de mutation EGFR ou translocation ALK connues

Randomisation 1:1

Stratification selon :

- le statut PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$ ou non quantifiable) ;
- le stade de la maladie (IB/II vs IIIA) ;
- le sexe (masculin vs féminin).

Opdivo® + chimiothérapie* (n = 179)

Opdivo® 360 mg IV pendant 30 min + chimiothérapie* à base de sels de platine toutes les 3 semaines pendant un maximum de 3 cycles

Chimiothérapie* (n = 179)

Chimiothérapie* à base de sels de platine toutes les 3 semaines pendant un maximum de 3 cycles

La chirurgie devait avoir lieu dans les 6 semaines suivant la fin du traitement néoadjuvant, après quoi les patients des deux groupes pouvaient recevoir jusqu'à quatre cycles de chimiothérapie adjuvante, de radiothérapie ou les deux.

ÉVALUATION TUMORALE

À l'inclusion, dans les 14 jours suivant la chirurgie, toutes les 12 semaines après la chirurgie pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans, et une fois par an pendant 5 ans jusqu'à la récurrence ou la progression de la maladie.

CRITÈRES D'ÉVALUATION PRINCIPAUX

- **Survie sans événements (SSE)** selon l'évaluation de la revue indépendante centralisée en aveugle
- **Taux de Réponse Complète pathologique (RCp)** selon une revue anatomopathologique indépendante en aveugle. Définie par un taux de cellules tumorales viables résiduelles de 0 % dans la tumeur primaire et les ganglions lymphatiques échantillonnés

CRITÈRE D'ÉVALUATION SECONDAIRE CLÉ

- **Survie globale (SG)**

Seuls les résultats d'efficacité de la population conforme à l'indication sont présentés dans ce document. Ces résultats d'efficacité sont exploratoires, car présentés sur le sous groupe de population conforme à l'indication et non sur la population en intention de traiter.

* Voir tableau page ci-contre.

** Selon TNM 7^{ème} édition

Concernant le type de chimiothérapie, selon le choix de l'investigateur

Dans les deux bras, chimiothérapie à base de sels de platine

Paclitaxel
175 mg/m² ou 200 mg/m²
et carboplatine (ASC de
5 ou 6, toutes histologies)

ou

Pémétréxed 500 mg/m²
et cisplatine 75 mg/m²
(histologie non épidermoïde)

ou

Gemcitabine
1000 mg/m² ou 1250 mg/m²
et cisplatine 75 mg/m²
(histologie épidermoïde)

Dans le bras chimiothérapie, deux options supplémentaires

Vinorelbine 25 mg/m²
ou 30 mg/m²
et cisplatine 75 mg/m²
(toutes histologies)

ou

Docétaxel 60 mg/m²
ou 75 mg/m²
et cisplatine 75 mg/m²
(toutes histologies)

CRITÈRES D'INCLUSION

- Âge ≥ 18 ans.
- Statut de performance ECOG de 0 ou 1.
- Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1.
- CBNPC résécable, histologiquement confirmé, de stade IB (≥ 4 cm), II ou IIIA (selon les critères de stadification de la 7^{ème} édition de l'AJCC/UICC).

Les patients ont été inclus quel que soit le statut PD-L1 de leur tumeur

CRITÈRES D'EXCLUSION

- Tumeur de stade N2 envahissant également le médiastin, le cœur, les gros vaisseaux, la trachée, le nerf laryngé récurrent, l'œsophage, le corps vertébral, la carène ou avec un ou plusieurs nodules tumoraux distincts dans un lobe ipsilatéral différent.
- CBNPC non résécable ou métastatique.
- Mutations connues de l'EGFR ou des translocations connues ALK.
- Neuropathie périphérique de grade 2 ou supérieur.
- Maladie auto-immune active ou des conditions médicales nécessitant une immunosuppression systémique.

AJCC : American Joint Committee on Cancer ; **ALK** : Anaplastic Lymphoma Kinase ;
ASC : Aire Sous la Courbe ; **CBNPC** : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules ;
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor ; **PD-L1** : Programmed Death-Ligand 1 ;
UICC : Union Internationale Contre le Cancer.

6. QUELS RÉSULTATS POUR VOS PATIENTS À HAUT RISQUE DE RÉCIDIVE DANS LE

ADULTES ATTEINTS DE CBNPC RÉSÉCABLE TRAITEMENT NÉOADJUVANT ?

ÉTUDE
CHECKMATE-816

Caractéristiques des patients à l'inclusion²²

À l'inclusion dans l'étude CheckMate-816, les caractéristiques des patients en ITT étaient généralement équilibrées entre les groupes de traitement.

	Opdivo® + chimiothérapie# (N = 179)	Chimiothérapie# (N = 179)
Âge médian, an (Intervalle)	64 (41-82)	65 (34-84)
< 65 ans, n (%)	93 (52,0)	83 (46,6)
≥ 65 ans, n (%)	86 (48,0)	96 (53,6)
Sexe, n (%)		
Masculin	128 (71,5)	127 (70,9)
Féminin	51 (28,5)	52 (29,1)
ECOG PS, n (%)*		
0	124 (69,3)	117 (65,4)
1	55 (30,7)	62 (34,6)
Stade, n (%)°		
IB ou II	65 (36,3)	62 (34,6)
IIIA	113 (63,1)	115 (64,2)
Type histologique, n (%)		
Epidermoïde	87 (48,6)	95 (53,1)
Non épidermoïde	92 (51,4)	84 (46,9)
Statut tabagique, n (%) ^{ff}		
Non fumeur	19 (10,6)	20 (11,2)
Fumeur ou ancien fumeur	160 (89,4)	158 (88,3)
Expression PD-L1, n (%) [‡]		
Non évaluable	12 (6,7)	13 (7,3)
< 1 %	78 (43,6)	77 (43,0)
≥ 1 %	89 (49,7)	89 (49,7)
1-49 %	51 (28,5)	47 (26,3)
≥ 50 %	38 (21,2)	42 (23,5)
Charge mutationnelle tumorale, n (%) ^f		
Non évaluable ou non rapportée	91 (50,8)	89 (49,7)
< 12,3 mutations par mégabase	49 (27,4)	53 (29,6)
≥ 12,3 mutations par mégabase	39 (21,8)	37 (20,7)
Thérapie à base de platines, n (%)		
Cisplatine	124 (69,3)	134 (74,9)
Carboplatine	39 (21,8)	33 (18,4)



À base de sels de platine.
* Le score ECOG PS varie de 0 à 5.
° Basé sur un formulaire de rapport des cas et d'après le système de classification TNM des tumeurs malignes, 7e édition. Un patient du groupe chimiothérapie seule présentait une tumeur de stade IA et un patient de chaque groupe présentaient une tumeur de stade IV.
f La charge mutationnelle tumorale n'a pas été analysée pour les patients provenant de Chine, et ces patients ont été inclus dans la catégorie « non rapporté ».
ff Le statut tabagique était inconnu chez un patient dans le groupe chimiothérapie.
‡ Les pourcentages sont basés d'après l'analyse primaire de la population. Le niveau d'expression PD-L1 a été déterminé à l'aide du test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx (Dako); les patients dont le tissu tumoral n'a pas pu être évalué pour l'expression de PD-L1 (≤ 10 % de tous les patients qui ont été randomisés) ont été stratifiés dans le sous-groupe avec un niveau d'expression de PD-L1 < 1 % lors de la randomisation.

ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status ; ITT : Intention de traiter ; PD-L1 : Programmed Death-Ligand 1.

6. QUELS RÉSULTATS POUR VOS PATIENTS À HAUT RISQUE DE RÉCIDIVE DANS LE

ADULTES ATTEINTS DE CBNPC RÉSÉCABLE TRAITEMENT NÉOADJUVANT ?

ÉTUDE
CHECKMATE-816

INDICATION

Opdivo® IV est indiqué en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo® pour les critères de sélection).¹

Extrait de la rubrique propriétés pharmacodynamiques du Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo® :¹

Les critères de sélection suivants définissent les patients à haut risque de récurrence qui sont inclus dans l'indication thérapeutique et qui représentent une population de patients atteints d'une maladie de Stade II à IIIA, selon les critères de stadification de la 7^{ème} édition de l'AJCC/UICC : tout patient présentant une taille de tumeur ≥ 5 cm ; tout patient atteint d'une maladie de stade N1 ou N2 (indépendamment de la taille de la tumeur primitive) ; les patients présentant de multiples nodules tumoraux dans le même lobe ou dans d'autres lobes ipsilatéraux ; les patients atteints de tumeurs envahissant les structures thoraciques (envahissant directement la plèvre viscérale, la plèvre pariétale, la paroi thoracique, le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, le péricarde pariétal, le médiastin, le cœur, les gros vaisseaux, la trachée, le nerf laryngé récurrent, l'œsophage, le corps vertébral, la carène) ; ou de tumeurs affectant la bronche souche ; ou de tumeurs associées à une atélectasie ou une pneumopathie inflammatoire obstructive qui se propage à la région hilare ou affecte l'intégrité du poumon.

PATIENTS ÉLIGIBLES¹

- ☐ Taille de tumeur ≥ 5 cm
- ou ☐ Maladie de stade N1 ou N2^{##}
- ou ☐ Multiples nodules tumoraux dans le même lobe ou dans d'autres lobes ipsilatéraux
- ou ☐ Tumeurs envahissant les structures thoraciques^{##}
- ou ☐ Tumeurs affectant la bronche souche
- ou ☐ Tumeurs associées à une atélectasie ou une pneumopathie inflammatoire obstructive qui se propage à la région hilare ou affecte l'intégrité du poumon.

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

La spécialité OPDIVO® (nivolumab), associée à la chimiothérapie à base de sels de platine, est une alternative de 1^{ère} intention dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue.⁸

[#] Indépendamment de la taille de la tumeur primitive.

^{##} Envahissant directement la plèvre viscérale, la plèvre pariétale, la paroi thoracique, le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, le péricarde pariétal, le médiastin, le cœur, les gros vaisseaux, la trachée, le nerf laryngé récurrent, l'œsophage, le corps vertébral, la carène.

AJCC : American Joint Committee on Cancer ; PD-L1 : Programmed Death-Ligand 1 ;
UICC : Union Internationale Contre le Cancer.

6. QUELS RÉSULTATS POUR VOS PATIENTS À HAUT RISQUE DE RÉCIDIVE DANS LE

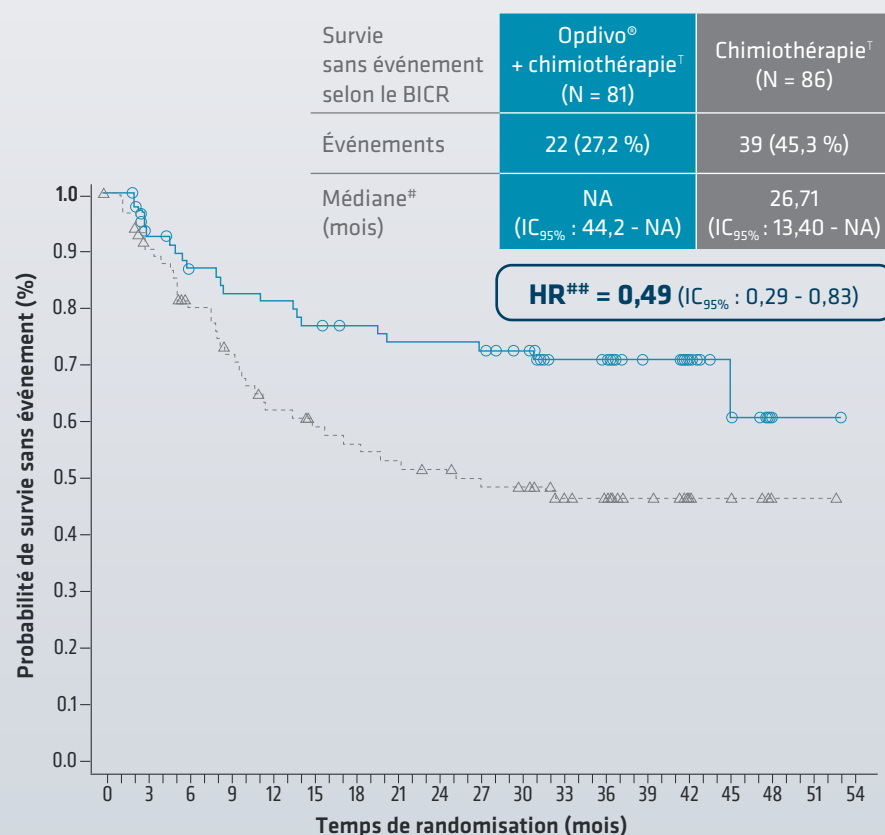
ADULTES ATTEINTS DE CBNPC RÉSÉCABLE TRAITEMENT NÉOADJUVANT ?¹

ÉTUDE
CHECKMATE-816

Efficacité de l'étude CheckMate-816¹

Analyse exploratoire du sous-groupe selon l'expression tumorale de PD-L1 $\geq 1\%$ et une maladie de stade II-IIIa (selon les Critères de stadification de la 7^{ème} édition de l'AJCC/UICC).

- Courbes de Kaplan-Meier pour la SSE chez les patients présentant une expression tumorale de PD-L1 $\geq 1\%$ et une maladie de stade II-IIIa* (Suivi minimum 32,9 mois)**



Nombre de patients à risque

Opdivo® + chimiothérapie[†]

81 69 62 59 58 55 53 51 51 50 47 37 32 21 10 5 1 1 0

chimiothérapie[†]

86 71 60 52 44 40 38 36 34 31 30 23 18 14 7 6 1 1 0

* Critères de stadification de la 7^{ème} édition de l'AJCC/UICC

** Gel des données : 6 septembre 2022

*** Gel des données : 28 juillet 2020.

[§] L'intervalle de confiance bilatéral à 95 % pour la différence non pondérée a été calculé à l'aide de la méthode de Newcombe.

[°] Sur la base de la méthode de Clopper et Pearson.

[#] Estimation de Kaplan-Meier.

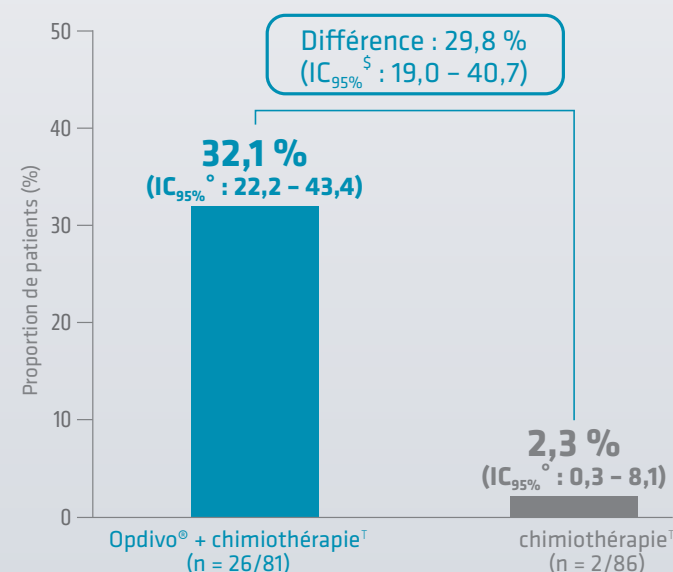
^{##} Sur la base d'un modèle à risques proportionnels de Cox non stratifié.

[†] À base de sels de platine

Analyse exploratoire du sous-groupe selon l'expression tumorale de PD-L1 $\geq 1\%$ et une maladie de stade II-IIIa (selon les Critères de stadification de la 7^{ème} édition de l'AJCC/UICC).

- Résultats d'efficacité chez les patients présentant une expression tumorale PD-L1 $\geq 1\%$ et une maladie de stade II-IIIa*

Taux de Réponse Complète pathologique (RCp) (suivi minimum 32,9 mois)***



UNE RÉPONSE COMPLÈTE PATHOLOGIQUE (RCP)
POUR PRÈS D'UN TIERS DES PATIENTS DANS LE BRAS



AJCC : American Joint Committee on Cancer ; BICR : Blinded Independent Central Review ; IC : Intervalle de Confiance ; NA : Non atteinte ; PD-L1 : Programmed Death-Ligand 1 ; UICC : Union Internationale Contre le Cancer.

6. QUELS RÉSULTATS POUR VOS PATIENTS À HAUT RISQUE DE RÉCIDIVE DANS LE

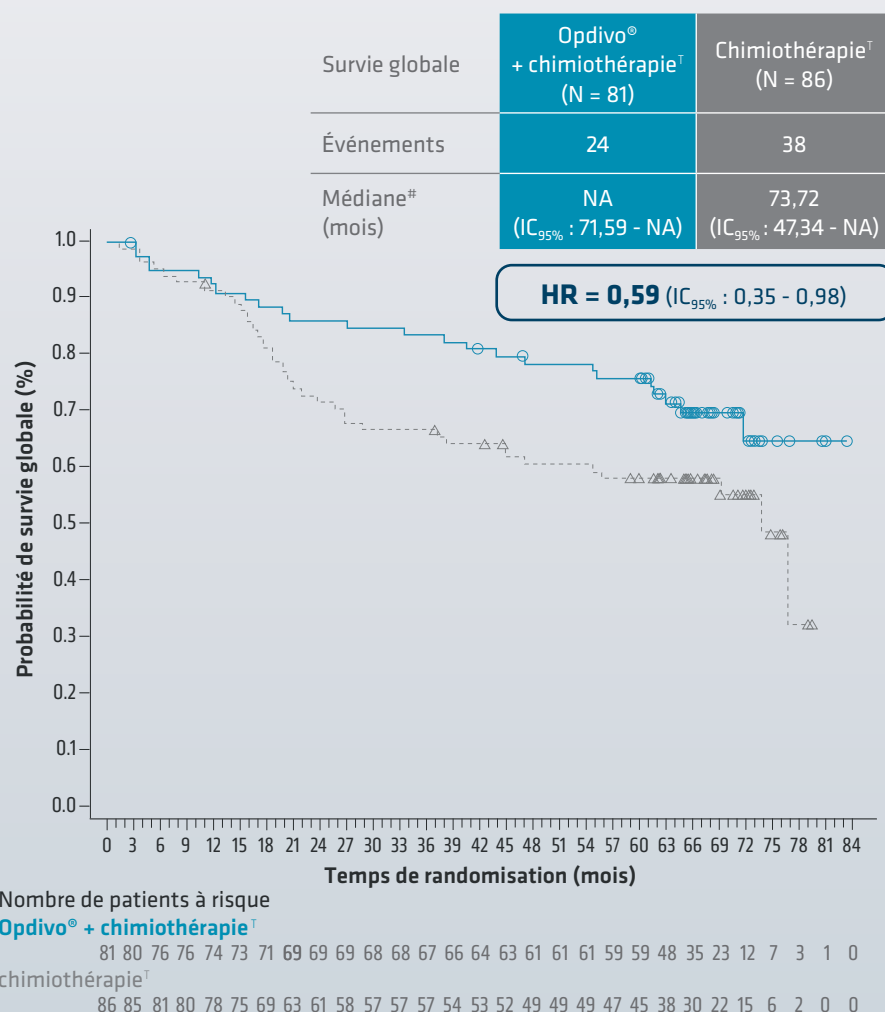
ADULTES ATTEINTS DE CBNPC RÉSÉCABLE TRAITEMENT NÉOADJUVANT ?¹

ÉTUDE
CHECKMATE-816

Efficacité de l'étude CheckMate-816¹

Analyse exploratoire du sous-groupe selon l'expression tumorale de PD-L1 $\geq 1\%$ et une maladie de stade II-IIIa (selon les Critères de stadification de la 7^{ème} édition de l'AJCC/UICC).

- Courbes de Kaplan-Meier pour la survie globale chez les patients présentant une expression tumorale de PD-L1 $\geq 1\%$ et une maladie de stade II-IIIa (CheckMate-816)* (suivi minimum 59,9 mois)**

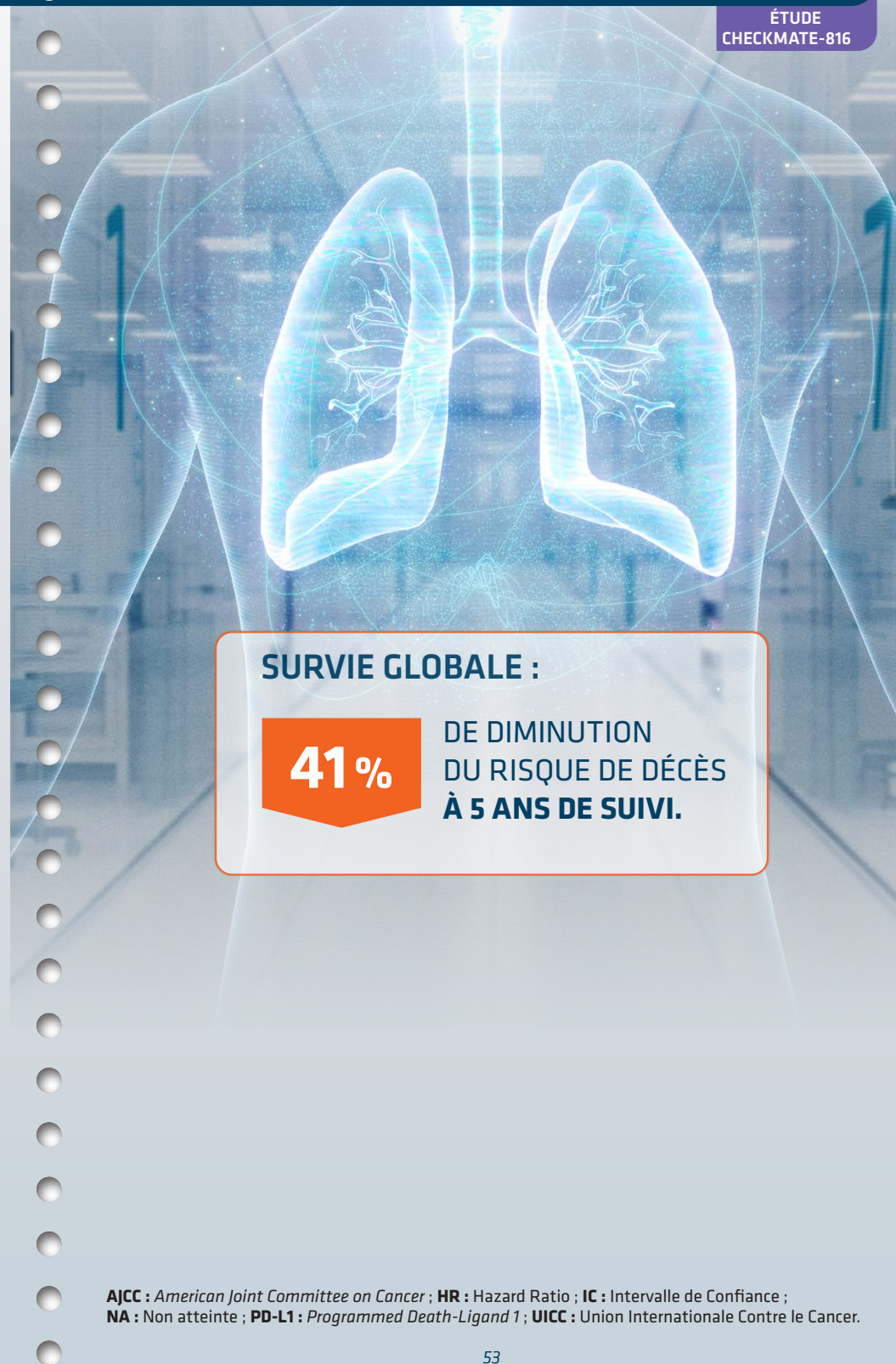


* Selon les critères de stadification de la 7^{ème} édition de l'AJCC/UICC.

** Gel des données : 23 janvier 2025.

Estimation de Kaplan-Meier.

[†] À base de sels de platine.



SURVIE GLOBALE :

41%

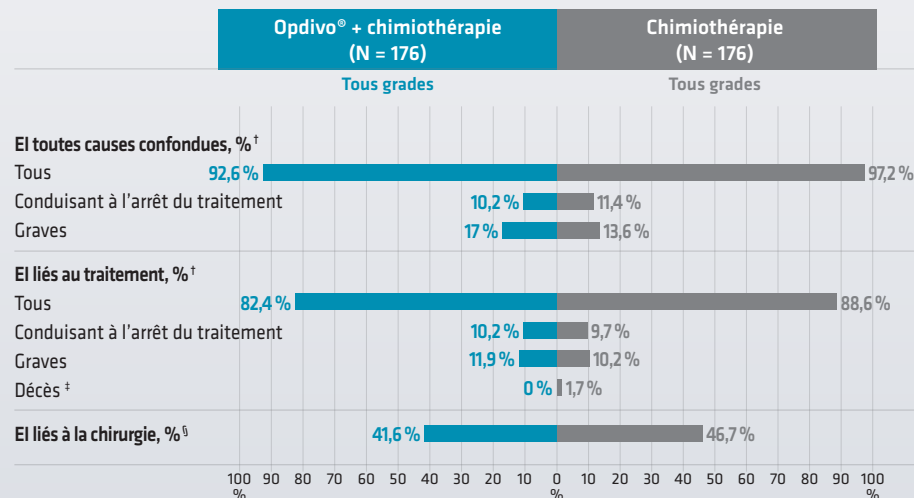
DE DIMINUTION
DU RISQUE DE DÉCÈS
À 5 ANS DE SUIVI.

AJCC : American Joint Committee on Cancer ; HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de Confiance ;
NA : Non atteinte ; PD-L1 : Programmed Death-Ligand 1 ; UICC : Union Internationale Contre le Cancer.

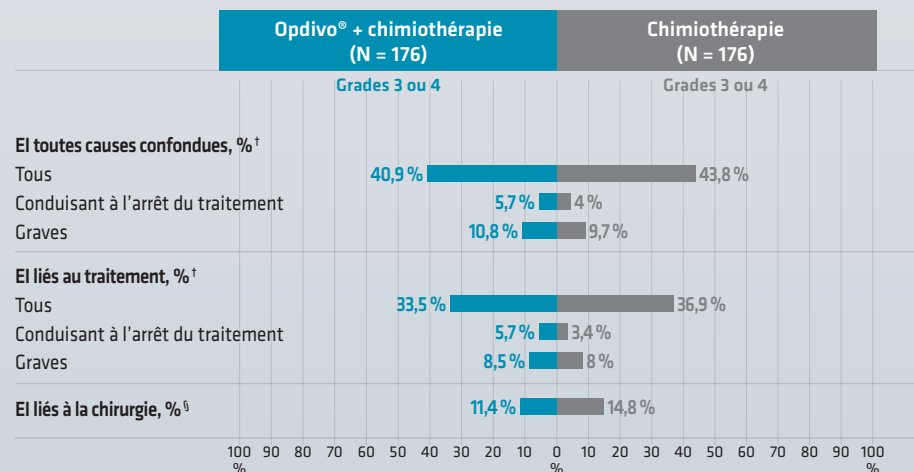
Effets indésirables chez tous les patients randomisés dans l'étude CheckMate-816

■ Effets indésirables* - Suivi minimum de 21 mois²²

Tous grades



Grades 3 ou 4



El : Événements indésirables.

■ Les événements indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement les plus fréquents étaient la neutropénie (8,5 % avec Opdivo® + chimiothérapie et 11,9 % avec la chimiothérapie seule) et une diminution du nombre de neutrophiles (7,4 % et 10,8 %, respectivement).²²

■ L'événement indésirable d'origine immunitaire le plus fréquent, quel que soit son grade, avec Opdivo® + chimiothérapie était l'éruption cutanée (chez 8,5 % des patients) ; deux patients (1,1 %) ont présenté une pneumonite de grade 1 ou 2.²²

■ Les événements indésirables de tous grades ont entraîné :
 - un retard de la chirurgie chez 3,4 % des patients ayant reçu Opdivo® + chimiothérapie et chez 5,1 % des patients ayant reçu une chimiothérapie seule,
 - des annulations chez 1,1 % des patients ayant reçu Opdivo® + chimiothérapie et 0,6 % des patients ayant reçu une chimiothérapie seule.²²

■ Avec un suivi minimum de 60 mois, les résultats de tolérance chez l'ensemble des patients traités étaient similaires à ceux rapportés précédemment. Aucun nouveau décès jugé lié au traitement de l'étude par l'investigateur n'a été observé.²³

*Les événements indésirables ont été définis selon le *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, version 24.0, et classés selon la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0.

[†] Inclut les événements rapportés entre la première dose du traitement néoadjuvant et 30 jours après la dernière dose.

[‡] Les décès liés au traitement dans le groupe chimiothérapie seul étaient dus à une pancytopenie, une diarrhée, une insuffisance rénale aiguë (tous chez un seul patient), une entérocite et une pneumonie.

[§] Les dénominateurs représentent les patients qui ont subi une chirurgie définitive. Sont inclus les événements rapportés jusqu'à 90 jours après l'intervention chirurgicale définitive. Des événements indésirables de grade 5 liés à la chirurgie (définis comme des événements ayant entraîné le décès ≤ 24 heures après l'apparition d'un événement indésirable) ont été rapportés chez deux patients dans le groupe Opdivo® plus chimiothérapie et ont été considérés par l'investigateur comme n'étant pas liés aux médicaments (une embolie pulmonaire et une rupture aortique dans les deux cas).

7. QU'EST-CE QU'OPDIVO® ET YERVOY® ?

MÉCANISME D'ACTION^{1,2,12-16}

- PD-1 « *Programmed cell Death-1* » : protéine naturellement exprimée à la surface des lymphocytes T.¹
- La liaison du PD-1 avec les ligands PD-L1 et PD-L2, qui peuvent être exprimés sur les cellules tumorales ou par d'autres cellules du micro-environnement tumoral, entraîne une inhibition de l'activité des lymphocytes T.¹
- L'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) est un régulateur majeur de l'activité des cellules T²

STIMULER

Yervoy® bloque le CTLA-4 :

- Favorisant l'activation et la prolifération des lymphocytes T, dont certains peuvent devenir des cellules mémoire.
- Par ailleurs, il réduit l'activité immunosuppressive des cellules T régulatrices.²



RESTAURER

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

OPDIVO®



CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Opdivo® :

■ **Antinéoplasique** : anticorps monoclonal (IgG4) entièrement humain anti-PD-1.¹

Yervoy® :

■ **Antinéoplasique** : anticorps monoclonal et conjugué anticorps-médicament, inhibiteur du point de contrôle immunitaire CTLA-4.²

CELLULES T MÉMOIRE

Certains lymphocytes T sous l'action de Yervoy® peuvent devenir des cellules T mémoire.

Les cellules T mémoire permettent une réponse immunitaire à long terme.^{1,2,12-16}

Tumeur
OPDIVO® + YERVOY®

ÉLIMINER

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

8. OPDIVO® IV EN ASSOCIATION À YERVOY®, NON RÉSECABLE

QUELLE ÉTUDE PIVOT DANS LE MPM EN 1^{ÈRE} LIGNE ?

ÉTUDE
CHECKMATE-743

L'ÉTUDE CHECKMATE 743²⁴

Étude de phase III randomisée en ouvert évaluant l'efficacité et la tolérance d'Opdivo® en association à Yervoy® par rapport à la chimiothérapie#

UN BÉNÉFICE EN SURVIE GLOBALE SIGNIFICATIF**

Plus de **4 patients sur 10**
en vie à 2 ans²⁴

TOLÉRANCE

A 2 ans, les effets indésirables de grades 3/4 rapportés étaient de 30 % chez les patients du groupe Opdivo® + Yervoy® et de 32 % chez les patients du groupe chimiothérapie.²⁴

Retrouvez la place dans la stratégie thérapeutique en page 6.

À base de sels de platine

** Données d'efficacité sur la survie globale (critère principal) : la médiane de survie avec un suivi minimum de 22,1 mois est de 18,1 mois (IC_{95%} : 16,8 ; 21,4) dans le bras Opdivo® + Yervoy® vs 14,1 mois (IC_{95%} : 12,4 ; 16,2) dans le bras chimiothérapie ; HR = 0,74 (IC_{95%} : 0,60 ; 0,91) ; p = 0,002 ; le taux de survie globale à 24 mois est de 41% (IC_{95%} : 35,1 ; 46,5) dans le bras Opdivo® + Yervoy® vs 27 % (IC_{95%} : 21,9 ; 32,4) dans le bras chimiothérapie.²⁴

PREMIÈRE ASSOCIATION D'IMMUNOTHÉRAPIE APPROUVÉE*
EN 1^{ÈRE} LIGNE DANS LE TRAITEMENT DU MPM NON RÉSECABLE
PAR L'AGENCE EUROPÉENNE DES MÉDICAMENTS

OPDIVO®
(nivolumab)



YERVOY®
(ipilimumab)

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

* L'association Opdivo® + Yervoy® a obtenu son AMM le 1^{er} juin 2021 en 1^{ère} ligne dans le traitement des patients adultes atteints d'un MPM non résecable.

MPM : Mésothéliome Pleural Malin.

9. OPDIVO® IV EN ASSOCIATION À YERVVOY®, ATTEINTS DE MPM NON

QUELS RÉSULTATS POUR VOS PATIENTS RÉSÉCABLE EN 1^{ÈRE} LIGNE ?

ÉTUDE
CHECKMATE-743

Méthodologie de l'étude CheckMate 743^{1,2,24}

Étude de phase III

randomisée en ouvert évaluant l'efficacité et la tolérance d'Opdivo® en association à Yervoy® par rapport à la chimiothérapie **

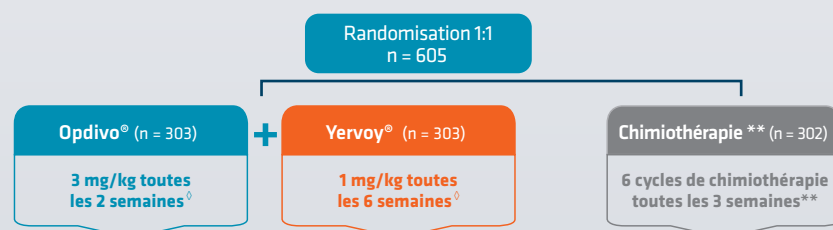
POPULATION

Principaux critères d'éligibilité :

- Patients âgés de 18 ans ou plus
- MPM non résécable histologiquement confirmé, non préalablement traité
- Statut de performance ECOG de 0 ou 1

Stratification selon :

- Sexe
- Histologie (épithélioïde vs non épithélioïde (de formes sarcomatoïdes et mixtes))



POURSUITE DU TRAITEMENT

Traitement poursuivi jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois***

CRITÈRE PRINCIPAL

- Survie globale (SG)[¤]

PRINCIPAUX CRITÈRES SECONDAIRES : *

- Survie sans progression (SSP)
- Taux de réponse objective (ORR)
- Durée de réponse (DOR)

Une analyse intermédiaire pré-spécifiée de la survie globale est prévue après l'observation de 403 décès.

** Les patients du bras chimiothérapie ont reçu une chimiothérapie par voie intraveineuse. La chimiothérapie comprenait du cisplatine 75 mg/m² et du pémétréxed 500 mg/m² ou carboplatine (ASC de 5) toutes les 3 semaines pendant un maximum de 6 cycles.

[¤] Durée médiane de suivi de 29,7 mois. Durée minimale de suivi de 22,1 mois. Opdivo® était administré en premier suivi de Yervoy®.

* Évalués par un comité de revue centralisé indépendant en aveugle (RCIA), en utilisant les critères RECIST modifiés pour le mésothéliome pleural malin.

*** Le traitement pouvait se poursuivre après progression de la maladie si le patient était cliniquement stable et que l'investigateur considérait qu'il en tirait un bénéfice clinique.

◇ La posologie actuelle de l'AMM est de 360 mg d'Opdivo® IV toutes les 3 semaines administrés pendant 30 minutes en association à 1 mg/kg de Yervoy® toutes les 6 semaines administré pendant 30 minutes.¹²

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; MPM : Mésothéliome Pleural Malin ; RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

Méthodologie de l'étude CheckMate 743^{1,2,24}

Critères d'inclusion

- Patients âgés de 18 ans et plus atteints d'un MPM non résécable histologiquement confirmé (épithélioïde ou non épithélioïde), et ne se prêtant pas à un traitement curatif (chirurgie avec ou sans chimiothérapie).
- Patients ayant un score de performance ECOG de 0 ou 1.
- Patients ayant terminé tout traitement palliatif préalable par radiothérapie depuis 2 semaines ou plus avant l'initiation du traitement et n'ayant pas de signes résiduels de toxicité.
- Patients ayant une maladie mesurable selon les critères mRECIST pour le MPM.
- Patients ayant des lésions pleurales non mesurables mais ayant des lésions métastatiques non pleurales mesurables par RECIST 1.1 ont été considérés pour l'inclusion après consultation avec le moniteur d'étude médicale.
- Patients ayant des métastases cérébrales étaient éligibles si elles étaient correctement traitées et si les résultats neurologiques étaient revenus à l'état initial (sauf pour les signes ou symptômes résiduels liés au traitement du SNC) pendant au moins 2 semaines avant l'inclusion, et étaient considérés comme stables.
- Les tests de laboratoire de base requis pour évaluer l'éligibilité comprenaient : le comptage des globules blancs, des neutrophiles, des plaquettes, de l'hémoglobine, de la créatinine sérique, de l'ALAT, de l'ASAT et de la bilirubine totale.

Critères d'exclusion

- Patients ayant des métastases cérébrales (à moins d'une résection chirurgicale ou d'une radiothérapie stéréotaxique et asymptomatique sans évolution depuis au moins 3 mois précédant l'inclusion).
- Maladie auto-immune active.
- Conditions médicales nécessitant une immunosuppression systémique.
- Traitement préalable par thérapie ciblant les cellules T de co-stimulation ou par inhibiteurs de points de contrôle.
- Patients présentant un mésothéliome primitif péritonéal, péricardique, des testicules ou de la tunique vaginale.
- Fonctions hématologique, hépatique ou rénale inadéquates.
- Infection connue au VIH.
- Patients ayant une maladie pulmonaire interstitielle symptomatique ou pouvant affecter la détection ou la gestion de la toxicité pulmonaire suspectée liée au traitement.
- Patients ayant une maladie maligne ou des antécédents de malignité avec moins de 3 ans de rémission complète (à l'exception des cancers cutanés non mélanomateux et des cancers in situ) nécessitant une intervention en parallèle de la phase d'étude, comme les patients nécessitant un traitement par corticostéroïdes (> 10 mg / jour de prednisone ou équivalent) ou une immunosuppression dans les 14 jours précédant l'administration de la première dose de traitement à l'étude.

9. OPDIVO® IV EN ASSOCIATION À YERVOY®, ATTEINTS DE MPM NON

QUELS RÉSULTATS POUR VOS PATIENTS RÉSÉCABLE EN 1^{ÈRE} LIGNE ?

ÉTUDE
CHECKMATE-743

Caractéristiques des patients à l'inclusion^{1,2,24}

	Opdivo® + Yervoy® (n = 303)	Chimiothérapie [#] (n = 302)
Âge médian, ans (intervalle)	69 (65-75)	69 (62-75)
< 65, n (%)	71 (23 %)	96 (32 %)
≥ 65 à < 75, n (%)	154 (51 %)	127 (42 %)
≥ 75, n (%)	78 (26 %)	79 (26 %)
Sexe, n (%)		
Hommes	234 (77 %)	233 (77 %)
Femmes	69 (23 %)	69 (23 %)
ECOG PS[◇], n (%)		
0	114 (38 %)	128 (42 %)
1	189 (62 %)	173 (57 %)
Statut tabagique, n (%)		
Fumeurs ou anciens fumeurs	173 (57 %)	171 (57 %)
Non fumeurs	127 (42 %)	122 (40 %)
Non renseigné	3 (1 %)	9 (3 %)
Histologie, n (%)		
Épithélioïde	229 (76 %)	227 (75 %)
Non épithélioïde	74 (24 %)	75 (25 %)
Sarcomatoïde	35 (12 %)	36 (12 %)
Mixte ou autres	39 (13 %)	39 (13 %)
Stade, n (%)		
1	12 (4 %)	20 (7 %)
2	23 (8 %)	22 (7 %)
3	103 (34 %)	106 (35 %)
4	160 (53 %)	149 (49 %)
Non reporté	5 (2 %)	5 (2 %)
Traitement antérieur, n (%)		
Radiothérapie [‡]	29 (10 %)	28 (9 %)
Thérapie systémique [§]	1 (< 1 %)	0
Expression de PD-L1, n (%)		
Quantifiable	289 (95 %)	297 (98 %)
< 1 % [¶]	57/289 (20 %)	78/297 (26 %)
≥ 1 % [¶]	232/289 (80 %)	219/297 (74 %)

Les caractéristiques des patients à l'inclusion
dans l'étude étaient généralement équilibrées
entre les différents bras de traitement.^{1,2}

[#] À base de sels de platine.

[◇] Sur une échelle de score de 1 à 5. Un patient dans le groupe chimiothérapie avait un ECOG PS de 2 à l'inclusion.

[‡] Un traitement antérieur par radiothérapie a été effectué en soin palliatif, gestion de la douleur ou irradiation prophylactique pour biopsie tumorale.

[§] À cause de saisie de données incorrecte, un patient a été signalé comme ayant un antécédent de cancer systémique dans le groupe Opdivo® + Yervoy®.

[¶] Calculé en proportion de patients quantifiables.

ECOG-PS : Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status ; **MPM** : Mésothéliome Pleural Malin ; **PD-L1** : Programmed Death-Ligand 1.

Exposition au traitement²⁴

	Opdivo® + Yervoy® (n = 303)	Chimiothérapie# (n = 302)
Durée médiane de traitement (mois)	5,6 mois (2,0-11,4)	3,5 mois (2,7-3,7)
Nombre médian de doses reçues, n (écart)		
Opdivo®	12,0 (5,0-23,5)	NA
Yervoy®	4,0 (2,0-7,0)	NA
Cisplatine	NA	5,0 (3,0-6,0)
Carboplatine	NA	6,0 (4,0-6,0)
Pémétrexed	NA	6,0 (4,0-6,0)
Nombre de patients ayant reçu la chimiothérapie, n (%)		
Cisplatine*	NA	104 (34 %)
Carboplatine	NA	180 (60 %)

Sur les 303 patients du groupe Opdivo® + Yervoy®, seuls 300 ont été traités par Opdivo®+ Yervoy® (3 patients n'ont pas reçu le traitement alloué : 1 patient a retiré son consentement et 2 patients ne remplissaient plus les critères d'inclusion).

Sur les 302 patients du groupe chimiothérapie, seuls 284 ont reçu la chimiothérapie (18 patients n'ont pas reçu le traitement alloué : 3 patients sortis à leur demande, 11 patients ont retiré leur consentement, 3 patients ne remplissaient plus les critères d'inclusion et 1 patient non rapporté).

À base de sels de platine.

* 29 (28 %) des 104 patients ayant reçu du cisplatine ont eu leur chimiothérapie remplacée par le carboplatine après la première dose sur décision de l'investigateur.²⁴

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché ; NA : Non Applicable ; MPM : Mésothéliome Pleural Malin.

Place dans la stratégie thérapeutique¹⁰

- L'association OPDIVO®/YERVOY®(nivolumab/ipilimumab) est un traitement de première ligne du mésothéliome pleural malin (MPM) non résécable. Elle a démontré sa supériorité en termes de survie globale par rapport à l'association cisplatine-pemetrexed. Cependant, on ne dispose pas de données l'ayant comparé à l'association bevacizumab (hors AMM) + cisplatine-pemetrexed qui a démontré un gain en survie globale *versus* l'association cisplatine-pemetrexed dans le MPM en 1^{ère} ligne de traitement.
- Compte tenu du risque de décès et de progression initialement augmenté (5 premiers mois pour les décès et 8 premiers mois pour la progression tumorale) chez les patients ayant reçu l'association nivolumab/ipilimumab, par rapport à ceux ayant reçu de la chimiothérapie, la Commission recommande une utilisation prudente de la double immunothérapie chez les patients à haut risque de progression/décès précoce. La Commission considère que la décision thérapeutique concernant ces patients doit être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

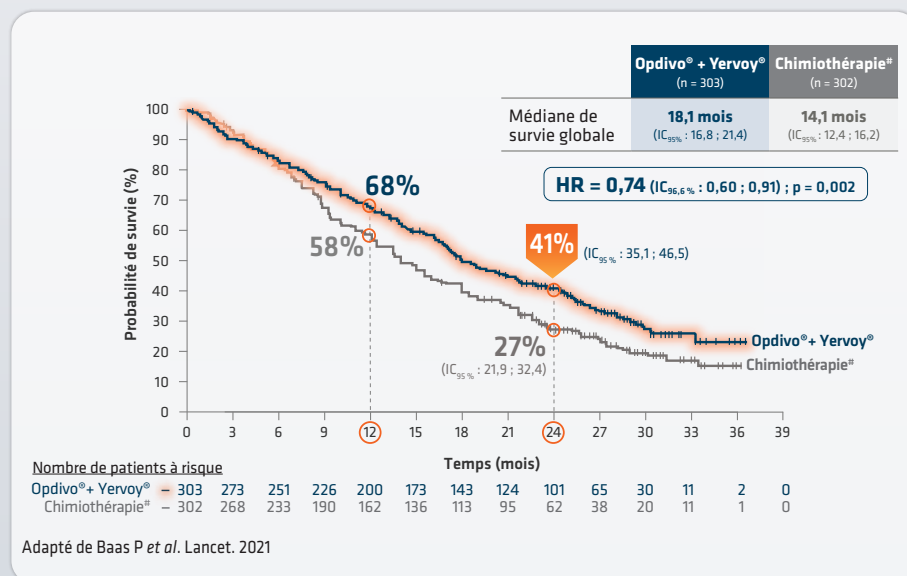
9. OPDIVO® IV EN ASSOCIATION À YERVOY®, ATTEINTS DE MPM NON

OPDIVO® + YERVOY® EN 1^{ÈRE} LIGNE DANS LE TRAITEMENT DU MPM NON RÉSÉCABLE

Plus de 4 patients sur 10 en vie à 2 ans^{1,2,24}

Survie Globale* - Courbe de Kaplan-Meier (critère principal)²⁴

Durée médiane de suivi de 29,7 mois - Durée minimale de suivi de 22,1 mois



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

Avec un suivi médian de 29,7 mois, l'association Opdivo® + Yervoy® apporte un bénéfice de survie durable par rapport à la chimiothérapie.²⁴

* Analyse intermédiaire pré-spécifiée au protocole.

† À base de sels de platine.

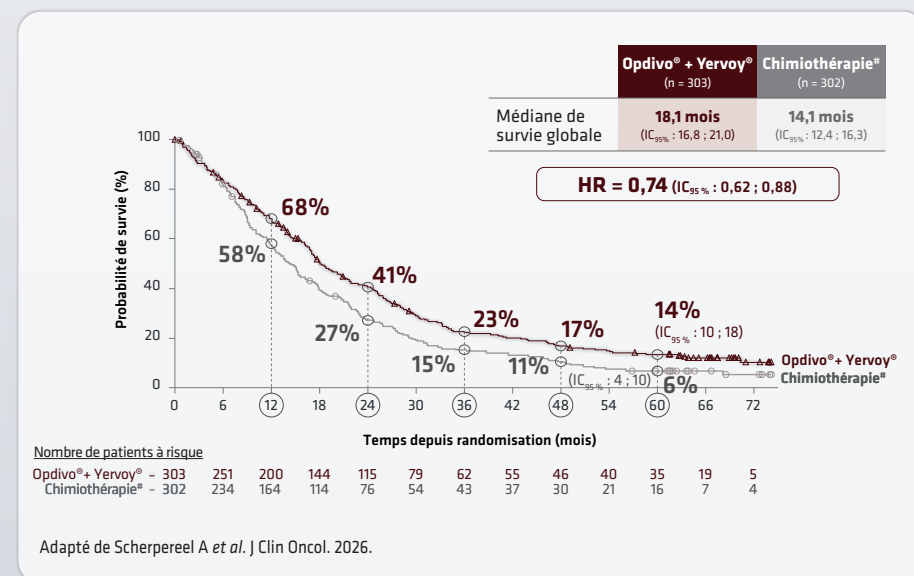
QUELS RÉSULTATS POUR VOS PATIENTS RÉSÉCABLE EN 1^{ÈRE} LIGNE ?

ÉTUDE CHECKMATE-743

Données complémentaires à 5 ans - non soumises aux autorités de santé
Les données ci-dessous constituent un suivi à long terme pré-spécifié au protocole de l'étude pivot et documentent l'évolution des résultats à 5 ans (analyses exploratoires de suivi).²⁵

Survie Globale* - Courbe de Kaplan-Meier (critère principal)²⁵

Durée médiane de suivi de 66,8 mois - Durée minimale de suivi de 59,2 mois



Concernant les données de tolérance à 5 ans : avec un suivi minimum de 59,2 mois de l'étude CA209743, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié.²⁵

44,2 % et 40,7 % des patients ont reçu un traitement systémique ultérieur dans les bras en association et chimiothérapie, respectivement. Une immunothérapie ultérieure (incluant anti-PD-1, anti-PD-L1, et anti-CTLA-4) a été reçue par 6 % et 24 % des patients dans les bras en association et chimiothérapie, respectivement.^{1,2}

CTLA-4 : Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4 ; HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de Confiance ; MPM : Mésothéliome Pleural Malin ; PD-1 : Programmed cell Death-1 ; PD-L1 : Programmed Death Ligand 1.

9. OPDIVO® IV EN ASSOCIATION À YERVOY®,
ATTEINTS DE MPM NON

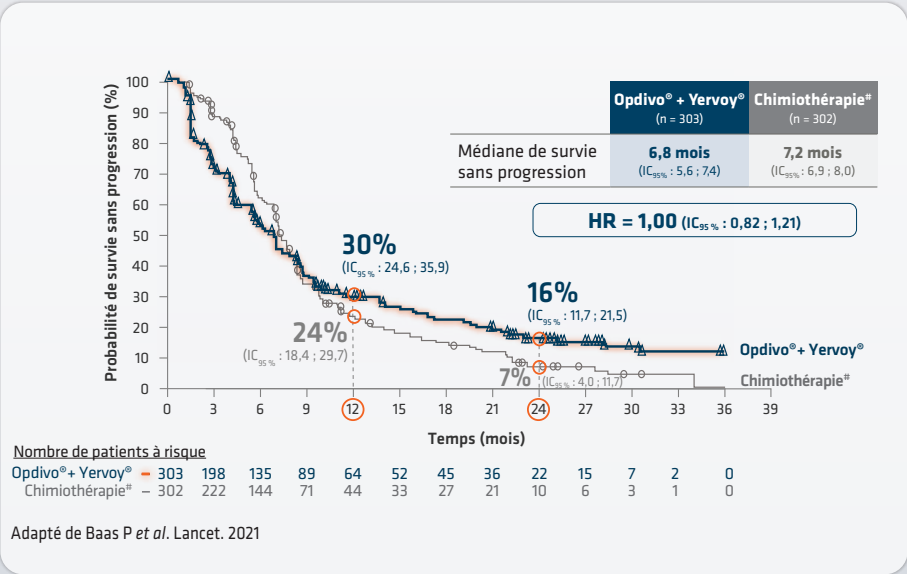
QUELS RÉSULTATS POUR VOS PATIENTS
RÉSÉCABLE EN 1^{ÈRE} LIGNE ?

ÉTUDE
CHECKMATE-743

RÉSULTATS SUR LES CRITÈRES SECONDAIRES*
NON HIÉRARCHISÉS** DE L'ÉTUDE CHECKMATE 743^{1,2,24}

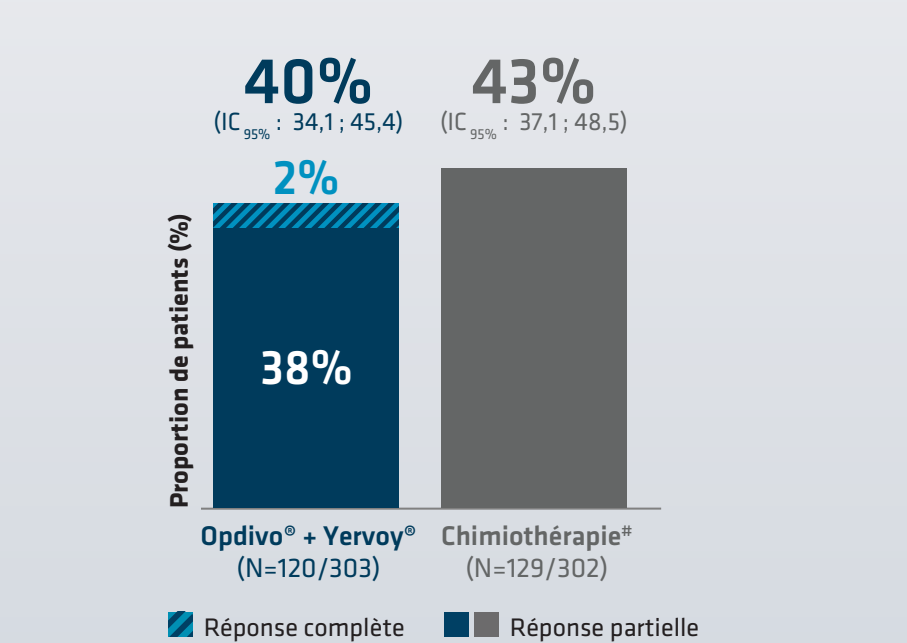
Survie sans progression^{24*, **}

Durée minimale de suivi de 19,8 mois



Taux de réponse objective^{24*, **}

Durée minimale de suivi de 19,8 mois



Adapté de Baas P et al. Lancet. 2021

* Évalués par un comité de revue centralisé indépendant en aveugle (RCIA), en utilisant les critères RECIST modifiés pour le mésothéliome pleural malin.^{1,2}

** En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères sont considérés comme exploratoires.¹⁰

À base de sels de platine.

HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de Confiance ; MPM : Mésothéliome Pleural Malin ; RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

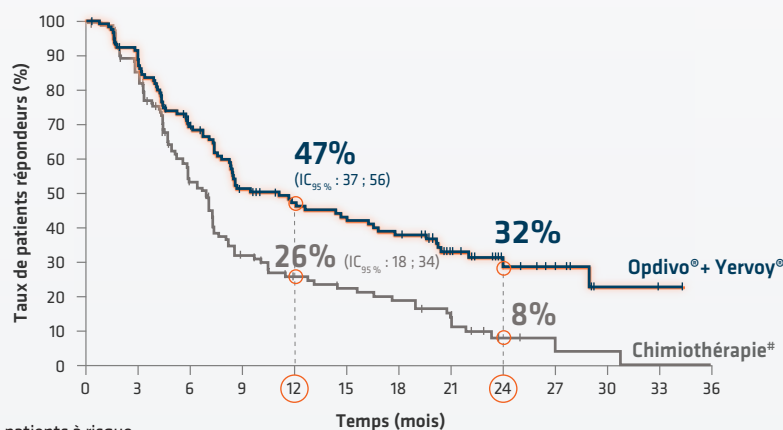
9. OPDIVO® IV EN ASSOCIATION À YERVOY®, QUELS RÉSULTATS POUR VOS PATIENTS ATTEINTS DE MPM NON RÉSECABLE EN 1^{ÈRE} LIGNE ?

ÉTUDE
CHECKMATE-743

RÉSULTATS SUR LES CRITÈRES SECONDAIRES* NON HIÉRARCHISÉS** DE L'ÉTUDE CHECKMATE 743^{1,2,24}

Durée de réponse objective^{24*, **}

Durée minimale de suivi de 19,8 mois



Adapté de Baas P et al. Lancet. 2021

* Évalués par un comité de revue centralisé indépendant en aveugle (RCIA), en utilisant les critères RECIST modifiés pour le mésothéliome pleural malin.^{1,2}

** En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères sont considérés comme exploratoires.¹⁰

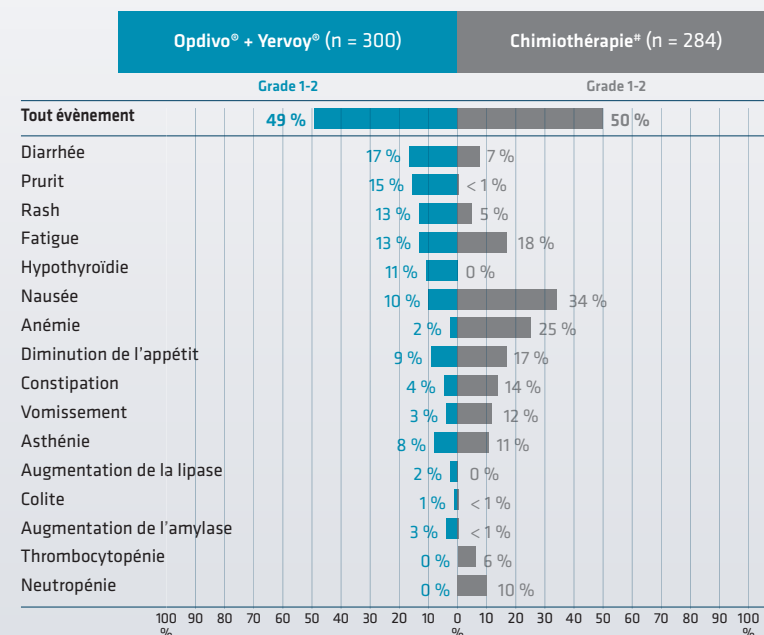
▲ Seuls les événements ayant entraîné la mort dans les 24 heures ont été documentés comme grade 5 et signalés comme décès. Les événements entraînant la mort > 24 h après le début sont signalés avec le plus mauvais grade avant le décès.²⁴

À base de sels de platine.

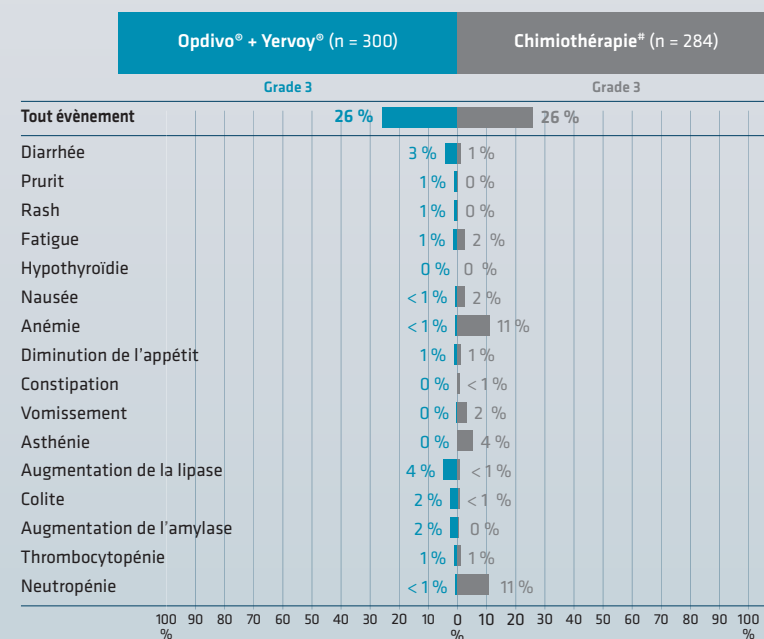
HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de Confiance ; MPM : Mésothéliome Pleural Malin ; RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

ÉTUDE CHECKMATE 743 : DONNÉES DE TOLÉRANCE^{1,2,24}

Tolérance de l'étude CheckMate 743[▲] (population totale) : effets indésirables liés au traitement - grades 1-2²⁴



Tolérance de l'étude CheckMate 743[▲] (population totale) : effets indésirables liés au traitement - grade 3²⁴



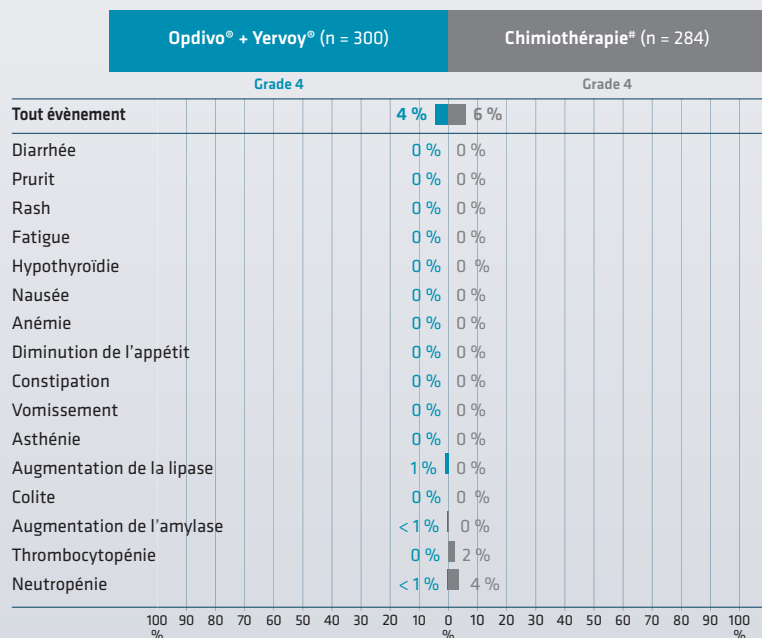
9. OPDIVO® IV EN ASSOCIATION À YERVOY®, ATTEINTS DE MPM NON

QUELS RÉSULTATS POUR VOS PATIENTS RÉSÉCABLE EN 1^{ÈRE} LIGNE ?

ÉTUDE
CHECKMATE-743

ÉTUDE CHECKMATE 743 : DONNÉES DE TOLÉRANCE^{1,2,24}

Tolérance de l'étude CheckMate 743* (population totale) : effets indésirables liés au traitement - grade 4²⁴



La tolérance a été évaluée chez tous les patients qui avaient reçu au moins une dose du traitement de l'étude.

Les événements indésirables avec une incidence d'au moins 10 % dans l'un ou l'autre des groupes et les événements de grade 3 ou 4 avec une incidence d'au moins 2 % dans l'un ou l'autre des groupes sont présentés.

Les événements indésirables liés au traitement comprenaient ceux rapportés entre la première dose et 30 jours après la dernière dose.

* Seuls les événements ayant entraîné la mort dans les 24 heures ont été documentés comme grade 5 et signalés comme décès. Les événements entraînant la mort > 24 h après le début sont signalés avec le plus mauvais grade avant le décès.²⁴

- Des événements indésirables de tous grades, liés au traitement et ayant conduit à son arrêt ont été rapportés chez 69 (23 %) patients parmi les 300 traités du groupe expérimental Opdivo® + Yervoy® *versus* 45 (16 %) patients parmi les 284 traités du groupe contrôle sous chimiothérapie.²⁴
- Des événements indésirables de grades 3-4 ont été rapportés chez 45 (15 %) des patients du groupe expérimental Opdivo® + Yervoy® et 21 (7 %) des patients du groupe contrôle sous chimiothérapie.²⁴
- Dans le MPM, il y a eu un taux plus important d'effets indésirables graves et d'arrêts de traitements du à des effets indésirables chez les patients âgés de 75 ans ou plus (68 % et 35 % respectivement) comparé à tous les patients du groupe Opdivo® + Yervoy® (54 % et 28 % respectivement).^{1,2}
- Décès dans le groupe expérimental : 198 (66 %) dont 183 (61 %) en raison de la progression de la maladie. 3 (1 %) des décès liés au traitement avaient pour cause une pneumonie, une encéphalite, une insuffisance cardiaque.²⁴
- Décès dans le groupe contrôle : 212 (75 %) dont 199 (70 %) en raison de la progression de la maladie. 1 patient (< 1 %) avait pour cause une myélosuppression.²⁴

Données complémentaires de tolérance à 5 ans²⁵ - non soumises aux autorités de santé

Avec un suivi minimum de 66,8 mois, aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé avec Opdivo® + Yervoy®.

Effets indésirables liés au traitement de tous grades²⁵

Les effets indésirables liés au traitement, tous grades confondus, sont survenus chez 80 % des 300 patients du groupe Opdivo® + Yervoy® et 82 % des 284 patients du groupe chimiothérapie#.

Effets indésirables liés au traitement de tous grades ayant conduit à l'arrêt de l'un des traitements²⁵ :

- 23 % des patients du groupe Opdivo® + Yervoy® vs 16 % des patients du groupe chimiothérapie#.

Décès liés au traitement²⁵ :

- Aucun décès supplémentaire n'est survenu dans l'un des groupes depuis le verrouillage de la base de données primaires.

Les effets indésirables d'origine immunologique de tous grades les plus fréquents sont²⁵:

- Eruption cutanée (13 %), hypothyroïdie (11 %) et diarrhée/colite (9 %).

À base de sels de platine.

MPM : Mésothéliome Pleural Malin.

ÉTUDE CHECKMATE 743 : DONNÉES DE TOLÉRANCE^{1,2,24}

Données complémentaires de tolérance à 5 ans²⁵ - non soumises aux autorités de santé

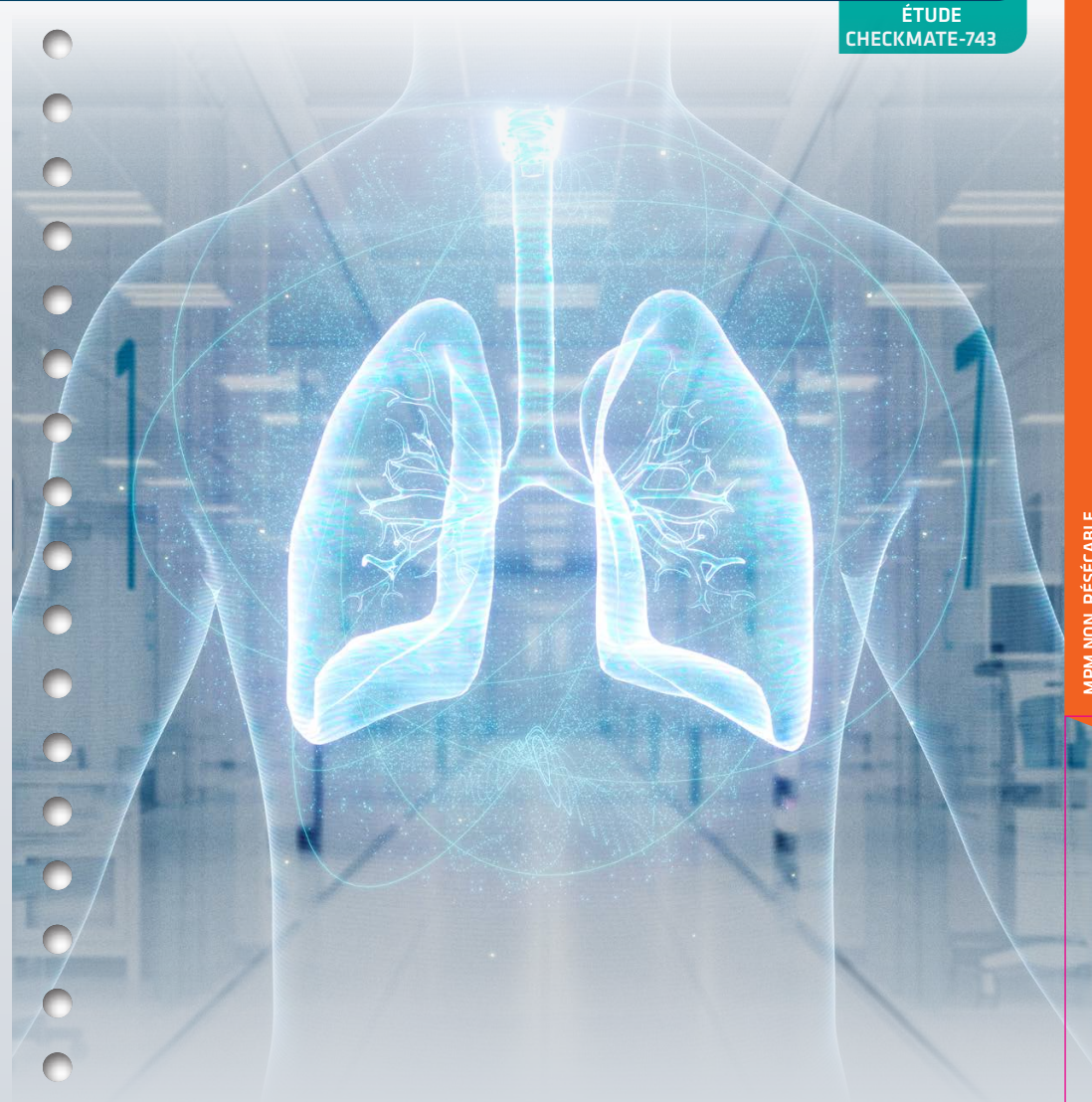
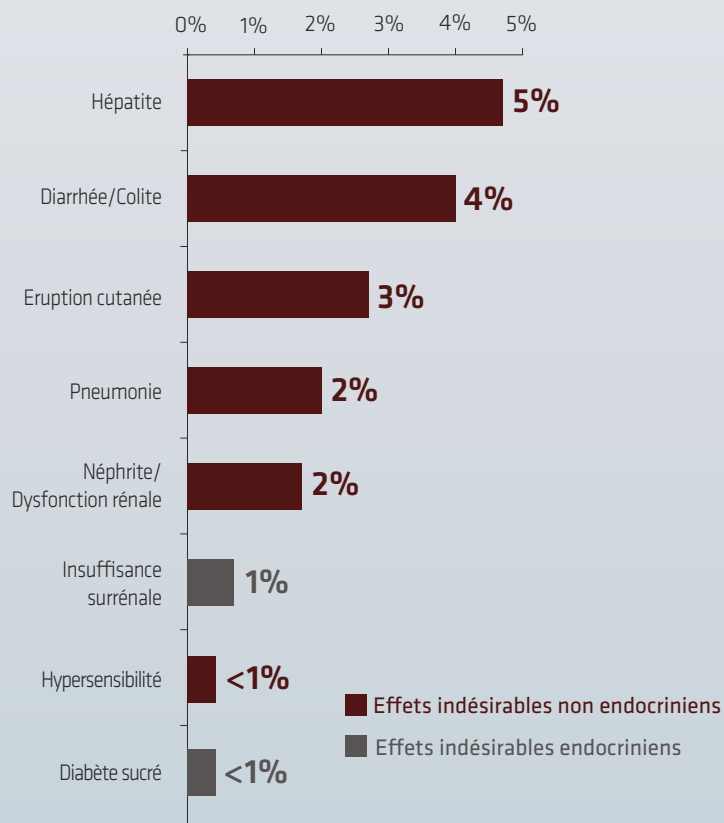
Effets indésirables liés au traitement de grades 3 et 4²⁵

Les effets indésirables liés au traitement de grades 3 et 4 sont survenus chez 32 % des 300 patients du groupe Opdivo® + Yervoy® et 33 % des 284 patients du groupe chimiothérapie#.

Les effets indésirables d'origine immunologique de grades 3 et 4 les plus fréquents sont²⁵ :

- Hépatite (5 %), diarrhée/colite (4 %) et éruption cutanée (3 %) pour le groupe Opdivo® + Yervoy®.

Effets indésirables d'origine immunologique de grades 3 et 4
survenus chez ≥ 1 % des patients avec Opdivo® + Yervoy® (n = 300)



PROFIL DE TOLÉRANCE D'OPDIVO® EN MONOTHÉRAPIE

Opdivo® fait l'objet d'un plan de réduction des risques relatif aux réactions immunomédiées dans différentes classes d'organes, pouvant apparaître plusieurs mois après la fin du traitement ainsi qu'aux réactions à l'administration, comprenant une carte d'alerte 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 administré par voie IV dans différents types de tumeur (n = 4 646) avec un suivi minimum de 2,3 à 28 mois.
Effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 % des patients)	■ Fatigue (44 %), douleur musculo-squelettique (28 %), diarrhée (26 %), éruption cutanée (24 %), toux (22 %), nausée (22 %), prurit (19 %), diminution de l'appétit (17 %), arthralgie (17 %), constipation (16 %), dyspnée (16 %), douleurs abdominales (15 %), infection des voies aériennes supérieures (15 %), fièvre (13 %), céphalée (13 %), anémie (13 %) et vomissements (12 %).
Intensité des effets indésirables	■ La majorité des effets indésirables était d'intensité légère à modérée (grade 1 ou 2). ■ L'incidence des effets indésirables de Grades 3 à 5 était de 44 %, dont 0,3 % de cas d'effets indésirables d'issue fatale attribués au traitement à l'étude.
Note sur le CBNPC	■ Avec un suivi minimum de 63 mois dans le CBNPC, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié.
Note sur certains effets indésirables	■ Des cas de pneumopathies inflammatoires ou interstitielles diffuses sévères, de myotoxicité (myosite, myocardite, et rhabdomyolyse), de <i>Graft Versus Host Disease</i> (GVHD) sévères, 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®. ■ Des cas de syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave (se présentant comme un chevauchement de deux ou des trois affections), dont certains d'issue fatale, ont été rapportés avec Opdivo® et Opdivo® en association à d'autres agents thérapeutiques.
Population pédiatrique (Uniquement pour la forme IV)	■ Chez les patients pédiatriques (n = 97) présentant des tumeurs hématologiques ou solides récidivantes ou réfractaires, incluant le mélanome avancé, le profil de sécurité a été généralement comparable à celui observé chez les adultes traités par Opdivo® en monothérapie (33 % des patients ont 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.
Sécurité d'Opdivo® sous-cutanée	■ Opdivo® SC est uniquement indiqué chez les adultes. ■ La sécurité d'Opdivo® administré par voie sous cutanée était similaire au profil de sécurité connu de la formulation intraveineuse d'Opdivo®, avec un effet indésirable supplémentaire de réaction au site d'injection (7 % dans le bras Opdivo® par voie sous cutanée [n = 247] contre 0 % dans le bras Opdivo® par voie intraveineuse [n = 245]).

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.

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

Opdivo® en monothérapie : effets indésirables très fréquents et fréquents

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

Effets indésirables	Très fréquents (≥ 10 %)	Fréquents (≥ 1 % à < 10 %)
Infections et infestations	Infection des voies aériennes supérieures	Pneumonie*, bronchite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphopénie ^Δ , anémie ^Δ , leucopénie ^Δ , neutropénie ^Δ , thrombopénie ^Δ	
Affections du système immunitaire		Réaction liée à la perfusion (incluant syndrome de libération de cytokine), hypersensibilité (incluant réaction anaphylactique)
Affections endocriniennes		Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, thyroïdite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit, hyperglycémie ^Δ	Déshydratation, perte de poids, hypoglycémie ^Δ
Affections du système nerveux	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
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée ^Δ , prurit	Vitiligo, peau sèche, érythème, alopecie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur musculo-squelettique ^Δ , arthralgie	Arthrite
Affections du rein et des voies urinaires		Insuffisance rénale (incluant insuffisance rénale aiguë)*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, fièvre	Douleur, douleur thoracique, œdème ^Δ Réaction au site d'injection (uniquement pour la forme SC) ^Δ
Investigations^Δ	Augmentation du taux d'ASAT, hyponatrémie, hypoalbuminémie, augmentation du taux des phosphatases alcalines, augmentation du taux de créatinine, augmentation du taux d'ALAT, augmentation de la lipase, hyperkaliémie, augmentation de l'amylase, hypocalcémie, hypomagnésémie, hypokaliémie, hypercalcémie	Augmentation du taux de bilirubine totale, hypernatrémie, hypermagnésémie

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

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

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

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

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

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

TOLÉRANCE D'OPDIVO® EN MONOTHÉRAPIE : EFFETS INDÉSIRABLES DE GRADE 3, 4 OU 5

Effets indésirables	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Grade 5 (%)
Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique	0,7	< 0,1	0,1
Colite d'origine immunologique	1,4	< 0,1	-
Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique	0,4	< 0,1	-
Effets indésirables cutanés d'origine immunologique	1,3	-	.*
Hépatite d'origine immunologique	1,6	0,3	-
Hypersensibilités/réactions liées à la perfusion	0,2	0,1	-
Endocrinopathies d'origine immunologique			
- Troubles thyroïdiens (incluant hypothyroïdie et hyperthyroïdie)	0,2	-	-
- Hypophysite	0,2	< 0,1	-
- Hypopituitarismes	< 0,1	-	-
- Insuffisance surrénalienne (incluant une insuffisance corticosurrénalienne secondaire, une insuffisance corticosurrénalienne aiguë et une diminution de la corticotrophine sanguine)	0,2	-	-
- Diabète sucré (incluant diabète sucré de type 1 et acidocétose diabétique)	0,2	< 0,1	-

ALAT : ALanine AminoTransférases ; **ASAT** : ASpartate AminoTransférases ; **GVHD** : Graft Versus Host Disease ; **RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit.

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

Anomalies de valeurs biologiques	Grade 3-4 (%)
Anémies**, thrombopénies, leucopénies, lymphopénies, neutropénies, augmentation du taux de phosphatases alcalines, augmentations 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, hyperkaliémies, hypokaliémies, hypercalcémies, hypermagnésémies, hypomagnésémies, hypocalcémies, hypoalbuminémies et hypernatrémies	Pour plus d'informations sur les anomalies biologiques de grade 3 et 4, veuillez-vous référer au 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.

11. OPDIVO® EN ASSOCIATION QUEL PROFIL DE

PROFIL DE TOLÉRANCE D'OPDIVO® EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE

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

Suivi minimum	■ Ensemble des données poolées concernant Opdivo® 240 mg toutes les 2 semaines ou 360 mg toutes les 3 semaines en association à une chimiothérapie dans différents types de tumeur (n=1 800) avec un suivi minimum de 7,4 à 23,6 mois ou après 3 cycles de traitement pour un CBNPC résécable.
Effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %)	■ Nausée (48 %), fatigue (40 %), neuropathie périphérique (33 %), diminution de l'appétit (31 %), constipation (31 %), diarrhée (28 %), vomissements (24 %), éruption cutanée (19 %), stomatite (18 %), douleurs abdominales (18 %), douleurs musculo-squelettiques (18 %), fièvre (16 %), toux (13 %), œdème (incluant œdème périphérique) (12 %) et prurit (11 %).
Intensité des effets indésirables	■ L'incidence des effets indésirables de Grades 3 à 5 était de 69 % pour Opdivo® en association à une chimiothérapie, dont 1,2 % de cas d'effets indésirables d'issue fatale attribués au nivolumab en association à une chimiothérapie.
Durée médiane de traitement	■ La durée médiane de traitement était de 6,14 mois (IC _{95 %} : 5,78 ; 6,6) pour Opdivo® en association à une chimiothérapie.
Note sur le CBNPC résécable	■ 93 % des patients ont reçu 3 cycles d'Opdivo® en association avec une chimiothérapie.
Note sur certains effets indésirables	■ Des cas de pneumopathies inflammatoires ou interstitielles diffuses sévères, de myotoxicité (myosite, myocardite, et rhabdomyolyse), de <i>Graft Versus Host Disease</i> (GVHD), ainsi que 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® en association à une chimiothérapie. ■ Des cas de syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave (se présentant comme un chevauchement de deux ou des trois affections), dont certains d'issue fatale, ont été rapportés avec Opdivo® et Opdivo® en association à d'autres agents thérapeutiques.

Effet indésirable rare d'issue fatale* : syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave*.

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

Se présentant comme un chevauchement de deux ou des trois affections.

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules ; **CEO** : Carcinome épidermoïde de l'Œsophage ; **JOG** : Jonction Œso-Gastrique ; **RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit.

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

À UNE CHIMIOTHÉRAPIE : TOLÉRANCE ?¹

Opdivo® en association à une chimiothérapie : effets indésirables très fréquents et fréquents

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

	Très fréquents (≥ 10 %)	Fréquents (≥ 1 % à < 10 %)
Infections et infestations		Infection des voies aériennes supérieures, pneumonie *
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie ^Δ , anémie ^Δ , leucopénie ^Δ , lymphopénie ^Δ , thrombopénie ^Δ	Neutropénie fébrile *
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité, réaction liée à la perfusion (incluant syndrome de libération de cytokine)
Affections endocriniennes		Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, diabète sucré
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit, hyperglycémie ^Δ , hypoglycémie ^Δ	Hypophosphatémie, hypoalbuminémie
Affections du système nerveux	Neuropathie périphérique	Paresthésie, sensation vertigineuse, céphalées
Affections oculaires		Sécheresse oculaire, vision trouble
Affections cardiaques		Tachycardie, fibrillation auriculaire
Affections vasculaires		Thrombose ^{*Δ} , hypertension, vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Pneumopathie inflammatoire *, dyspnée
Affections gastro-intestinales	Diarrhée *, stomatite, vomissements, nausée, douleurs abdominales, constipation	Colite, sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée ^Δ , prurit	Syndrome d'érythrodermie palmo-plantaire, hyperpigmentation de la peau, alopecie, peau sèche, érythème
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Douleur musculo-squelettique ^Δ	Arthralgie, faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires		Insuffisance rénale *
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, fièvre, œdème (incluant œdème périphérique)	Malaise
Investigations	Hypocalcémie ^Δ , augmentation du taux d'ASAT ^Δ , augmentation du taux d'ALAT ^Δ , hyponatrémie ^Δ , augmentation de l'amylase ^Δ , hypomagnésémie ^Δ , augmentation du taux de phosphatases alcalines ^Δ , hypokaliémie ^Δ , augmentation du taux de créatinine ^Δ , augmentation de la lipase ^Δ , hyperkaliémie ^Δ , augmentation du taux de bilirubine totale ^Δ	Hypernatrémie ^Δ , hypercalcémie ^Δ , hypermagnésémie ^Δ

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

11. OPDIVO® EN ASSOCIATION QUEL PROFIL DE

À UNE CHIMIOTHÉRAPIE : TOLÉRANCE ?¹

EFFETS INDÉSIRABLES DE GRADE 3 À 5 : DONNÉES POOLÉES DES ÉTUDES CLINIQUES DANS DIFFÉRENTS TYPES DE TUMEURS

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

Opdivo® en association à une chimiothérapie : effets indésirables de grade 3 à 5

Effets indésirables (EI)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Grade 5 (%)
Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique	0,9	0,2	0,2
Colite d'origine immunologique	3,1	0,3	< 0,1
Hépatite d'origine immunologique	2,6	< 0,1	-
Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique	1,4	0,2	0,1
Endocrinopathies d'origine immunologique			
• Troubles thyroïdiens	0,1	-	-
• Hypophysites	0,1	-	-
• Hypopituitarisme	0,2	-	-
• Insuffisance surrénalienne	0,2	< 0,1	< 0,1
• Diabète sucré de type 1, diabète sucré fulminant de type 1	0,1	< 0,1	-
• Acidocétose diabétique	-	< 0,1	-
Effets indésirables cutanés d'origine immunologique	2,3	-	-
Hypersensibilités/réactions liées à la perfusion	1,1	0,2	-

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

Anomalies de valeurs biologiques	Grade 3-4 (%)
Anémies*, thrombopénies, leucopénies, lymphopénies, neutropénies, augmentation du taux de phosphatases alcalines, augmentations 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, hyperkaliémies, hypokaliémies, hypercalcémies, hypermagnésémies, hypomagnésémies, hypocalcémies, hypoalbuminémies et hypernatrémies	Pour plus d'informations sur les anomalies biologiques de grade 3 et 4, veuillez-vous référer au RCP d'Opdivo®.

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

* Anémie est un terme composite incluant, parmi d'autres causes, l'anémie hémolytique et l'anémie auto-immune, la diminution du taux d'hémoglobine, l'anémie ferriprive et la diminution du nombre de globules rouges.

ASAT : ASpartate AminoTransférases ; **ALAT** : ALanine AminoTransférases ; **CEO** : Carcinome Épidermoïde de l'Œsophage ; **JOG** : Jonction Œso-Gastrique ; **RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit.

12. OPDIVO® EN ASSOCIATION À YERVOY® QUEL PROFIL DE

(AVEC OU SANS CHIMIOTHÉRAPIE), TOLÉRANCE ?

PROFIL DE TOLÉRANCE D'OPDIVO® EN ASSOCIATION À YERVOY® (AVEC OU SANS CHIMIOTHÉRAPIE)^{1,2} (1/2)

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

Suivi minimum	■ Ensemble des données poolées chez les patients adultes traités par Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) dans différents types de tumeur (n = 2 626) avec un suivi minimum de 6 à 47 mois.
Effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %)	■ Fatigue (47 %), diarrhée (35 %), éruption cutanée (37 %), nausée (27 %), prurit (29 %), douleur musculo squelettique (26 %), fièvre (23 %), diminution de l'appétit (22 %), toux (21 %), vomissements (18 %), constipation (18 %), arthralgie (18 %), douleurs abdominales (18 %), dyspnée (17 %), hypothyroïdie (16 %), céphalée (15 %), infection des voies aériennes supérieures (13 %), œdème (13 %) et vertige (10 %).
Intensité des effets indésirables	■ L'incidence des effets indésirables de grades 3 à 5 était de 66 % pour Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie), dont 1 % de cas d'effets indésirables d'issue fatale attribués au traitement à l'étude.
Effets indésirables selon la dose en association	■ Chez les patients traités par Opdivo® 1 mg/kg en association à Yervoy® 3 mg/kg pour un mélanome, les effets indésirables signalés avec un taux d'incidence supérieur de ≥ 10 % par rapport aux taux signalés dans l'ensemble des données poolées d'Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) ont été : fatigue (62 %), éruption cutanée (57 %), diarrhée (52 %), nausée (42 %), prurit (40 %), fièvre (36 %) et céphalée (26 %). ■ Chez les patients traités par Opdivo® 360 mg en association à Yervoy® 1 mg/kg et à une chimiothérapie dans le CBNPC, les effets indésirables signalés avec un taux d'incidence supérieur de ≥ 10 % par rapport aux taux signalés dans l'ensemble des données poolées d'Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) ont été : anémie (32 %) et neutropénie (15 %).
Note sur la sécurité relative à la population pédiatrique	■ Chez les patients pédiatriques (n = 97) présentant des tumeurs hématologiques ou solides récidivantes ou réfractaires, incluant le mélanome avancé, le profil de sécurité a été généralement comparable à celui observé chez les adultes traités par Opdivo® en association avec Yervoy® (30 % des patients ont présenté un EI de grade 3 ou 4). Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié. Les données de sécurité à long terme ne sont pas disponibles pour l'utilisation du nivolumab chez les adolescents âgés de 12 ans et plus.
Note sur certains effets indésirables	■ Des cas de pneumopathies inflammatoires ou interstitielles diffuses sévères, de myotoxicité (myosite, myocardite, et rhabdomyolyse), de Graft Versus Host Disease (GVHD), ainsi que 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® en association à Yervoy®. ■ Des cas de syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave (se présentant comme un chevauchement de deux ou des trois affections), dont certains d'issue fatale, ont été rapportés avec Opdivo® et Opdivo® en association à d'autres agents thérapeutiques.

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

Lorsque Opdivo® et Yervoy® sont administrés en association, consultez le RCP des composants respectifs du traitement en association, avant initiation du traitement.

Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) : effets indésirables fréquents et très fréquents^{1,2}

Effets indésirables (EI)	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)
Infections et infestations	Infection des voies aériennes supérieures	Pneumonie, bronchite, conjonctivite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie ^Δ , thrombopénies ^Δ , leucopénie ^Δ , lymphopénie ^Δ , neutropénie ^Δ	Eosinophilie
Affections du système immunitaire	Réaction liée à la perfusion (dans le MPM)	Réaction liée à la perfusion (incluant syndrome de libération de cytokine), hypersensibilité
Affections endocriniennes	Hypothyroïdie	Hyperthyroïdie, thyroïdite, insuffisance surrénalienne, hypophysite, hypopituitarisme, diabète sucré
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit, hyperglycémie ^Δ , hypoglycémie ^Δ	Déshydratation, hypoalbuminémie, hypophosphatémie, perte de poids
Affections du système nerveux	Céphalée	Sensation vertigineuse, neuropathie périphérique
Affections oculaires		Vision trouble, sécheresse oculaire
Affections cardiaques		Tachycardie, fibrillation auriculaire
Affections vasculaires		Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux, dyspnée	Pneumopathie inflammatoire*, embolie pulmonaire*, épanchement pleural

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

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

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

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

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

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.

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

Lorsque Opdivo® et Yervoy® sont administrés en association, consultez le RCP des composants respectifs du traitement en association, avant initiation du traitement.

12. OPDIVO® EN ASSOCIATION À YERVOY®
QUEL PROFIL DE

(AVEC OU SANS CHIMIOTHÉRAPIE),
TOLÉRANCE ?

PROFIL DE TOLÉRANCE D'OPDIVO® EN ASSOCIATION
À YERVOY® (AVEC OU SANS CHIMIOTHÉRAPIE)^{1,2} (2/2)

Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) :
effets indésirables fréquents et très fréquents^{1,2}

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

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

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

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

* Se présentant comme un chevauchement de deux ou des trois affections.

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.

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

Lorsque Opdivo® et Yervoy® sont administrés en association, consultez le RCP des composants respectifs du traitement en association, avant initiation du traitement.



12. OPDIVO® EN ASSOCIATION À YERVOY® QUEL PROFIL DE

(AVEC OU SANS CHIMIOTHÉRAPIE), TOLÉRANCE ?

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

EFFETS INDÉSIRABLES DE GRADE 3 À 5, DONNÉES POOLÉES DANS DIFFÉRENTS TYPES DE TUMEURS^{1,2}

Effets indésirables	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Grade 5 (%)
Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique	1,0	0,3	0,2
Colite d'origine immunologique ^a	6,4	0,2	< 0,1
Hépatite d'origine immunologique ^b	8,3	1,3	0,3
Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique	0,8	0,4	< 0,1
Endocrinopathies d'origine immunologique			
- Troubles thyroïdiens	1,0	-	-
- Hypophysite (incluant une hypophysite lymphocitaire)	1,5	-	-
- Hypopituitarisme	0,5	-	-
- Insuffisance surrénalienne (incluant une insuffisance corticosurrénalienne secondaire, une insuffisance corticosurrénalienne aiguë, une corticotrophine sanguine diminuée et une insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire)	1,6	0,2	-
- Diabète sucré (incluant un diabète sucré de type 1 et une acidocétose diabétique)	0,3	0,2	-
Effets indésirables cutanés d'origine immunologique ^c	4,6	0,1	- ^Δ
Hypersensibilités / réactions liées à la perfusion	0,2	< 0,1	-

ALAT : ALanine AminoTransférases ; ASAT : ASpartate AminoTransférases ; GVHD : Graft Versus Host Disease ; RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.

Pour plus d'informations sur les effets indésirables, veuillez consulter le RCP Opdivo® et le RCP Yervoy®.

Lorsque Opdivo® ou Yervoy® sont administrés en association, consulter le RCP des autres agents thérapeutiques pour plus d'informations sur leur profil de sécurité avant d'initier le traitement.

Anomalies de valeurs biologiques	Grade 3-4 (%)
Anémies*, thrombopénies, leucopénies, lymphopénies, neutropénies, augmentation du taux de phosphatases alcalines, augmentation du taux d'ASAT ^d , augmentation du taux d'ALAT, augmentation du taux de bilirubine totale, augmentation du taux de créatinine, hyperglycémies, hypoglycémies, augmentation de l'amylase, augmentation de la lipase, hypocalcémies, hypercalcémies, hyperkaliémies, hypokaliémies, hypermagnésémies, hypomagnésémies, hyponatrémies et hypernatrémies	Pour plus d'informations sur les anomalies biologiques de grade 3 et 4, veuillez-vous référer au RCP d'Opdivo® et de Yervoy®.

a. Chez les patients traités par Opdivo® 1 mg/kg en association avec Yervoy® 3 mg/kg pour un mélanome, l'incidence des diarrhées ou colites de grade 3 était de 15,8 % et celle de grade 4 était de 0,4 %.

b. Chez les patients traités par Opdivo® 1 mg/kg en association à Yervoy® 3 mg/kg :
- pour un mélanome, l'incidence des anomalies de tests de la fonction hépatique de grade 3 était de 15,8 % et celle de grade 4 était de 1,8 %,
- pour un CHC, l'incidence des anomalies de tests de la fonction hépatique de grade 3 était de 14,2 % et de grade 4 étaient de 2,7 %.

c. Chez les patients traités par Opdivo® 1 mg/kg en association avec Yervoy® 3 mg/kg pour un mélanome, l'incidence des éruptions cutanées de grade 3 était de 7,8 %.

d. Chez les patients traités par Opdivo® 1 mg/kg en association à Yervoy® 3 mg/kg pour un mélanome, une plus grande proportion de patients a présenté une aggravation de l'augmentation du taux d'ALAT par rapport à l'inclusion, passant à un grade 3 ou 4 (15,3 %).

^Δ 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.

Lorsque Opdivo® ou Yervoy® sont administrés en association, consulter le RCP des autres agents thérapeutiques pour plus d'informations sur leur profil de sécurité avant d'initier le traitement.

12. RECOMMANDATION DE MODIFICATION DU EN ASSOCIATION SELON LES EFFETS

TRAITEMENT PAR OPDIVO® OU PAR OPDIVO® 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 à l'administration, comprenant une carte patient. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

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

El de grades 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 colite immunologique réfractaire aux corticoïdes	■ Envisager l'ajout d'un agent immunosuppresseur alternatif au traitement par corticoïdes ou le remplacement du traitement par corticoïdes.

La prise en charge détaillée de chaque Effet indésirable d'origine immunologique est décrite dans les mises en garde spéciales et précaution d'emploi des Résumés des Caractéristiques des Produits Opdivo® et Yervoy®.

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

13. RECOMMANDATION DE MODIFICATION DU EN ASSOCIATION SELON LES EFFETS

TRAITEMENT PAR OPDIVO® OU PAR OPDIVO® INDÉSIRABLES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE (EII)^{1,2}

Opdivo® fait l'objet d'un plan de réduction des risques relatif aux réactions plusieurs mois après la fin du traitement ainsi qu'aux réactions à la consulter au moment de la prescription.

immunomédiées dans différentes classes d'organes, pouvant apparaître l'administration, comprenant une carte patient. Nous vous recommandons de

EFFETS INDÉSIRABLES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE (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 1 – Opdivo®	 1 - Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes
	Diarrhée ou colite de Grade 3 2 – Opdivo® + Yervoy® ^a	 2 - 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.
 Hépatite avec CHC (uniquement pour Opdivo® IV)	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

Les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).²⁶

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.

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®.

EII : Effets Indésirables d'origine Immunologique

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

13. RECOMMANDATION DE MODIFICATION DU TRAITEMENT EN ASSOCIATION SELON LES EFFETS

TRAITEMENT PAR OPDIVO® OU PAR OPDIVO® INDÉSIRABLES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE (EII)^{1,2}

Opdivo® fait l'objet d'un plan de réduction des risques relatif aux réactions plusieurs mois après la fin du traitement ainsi qu'aux réactions à la consulter au moment de la prescription.

immunomédiées dans différentes classes d'organes, pouvant apparaître l'administration, comprenant une carte patient. Nous vous recommandons de

EFFETS INDÉSIRABLES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE (EII)	SÉVÉRITÉ	MODIFICATION DE TRAITEMENT
 Néphrite et dysfonction rénale	Élévation de la créatininémie de Grade 2 ou 3	 Suspendre la(les) dose(s) jusqu'au retour de la créatininémie à la valeur initiale et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes
	Élévation de la créatininémie de Grade 4	 Arrêt définitif du traitement
 Endocrino-pathies	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 ^a tant qu'il n'y a pas de présence de symptômes
	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypophysite de Grade 4 Insuffisance surrénalienne de Grade 3 ou 4 Diabète de Grade 4	 Arrêt définitif du 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 d'origine immunologique	Myocardite de Grade 2	 Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes ^b
	Myocardite de Grade 3 ou 4	 Arrêt définitif du traitement
 Syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave ^c	Syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave de Grade 2	 Suspendre la (les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes ^c
	Syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave 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

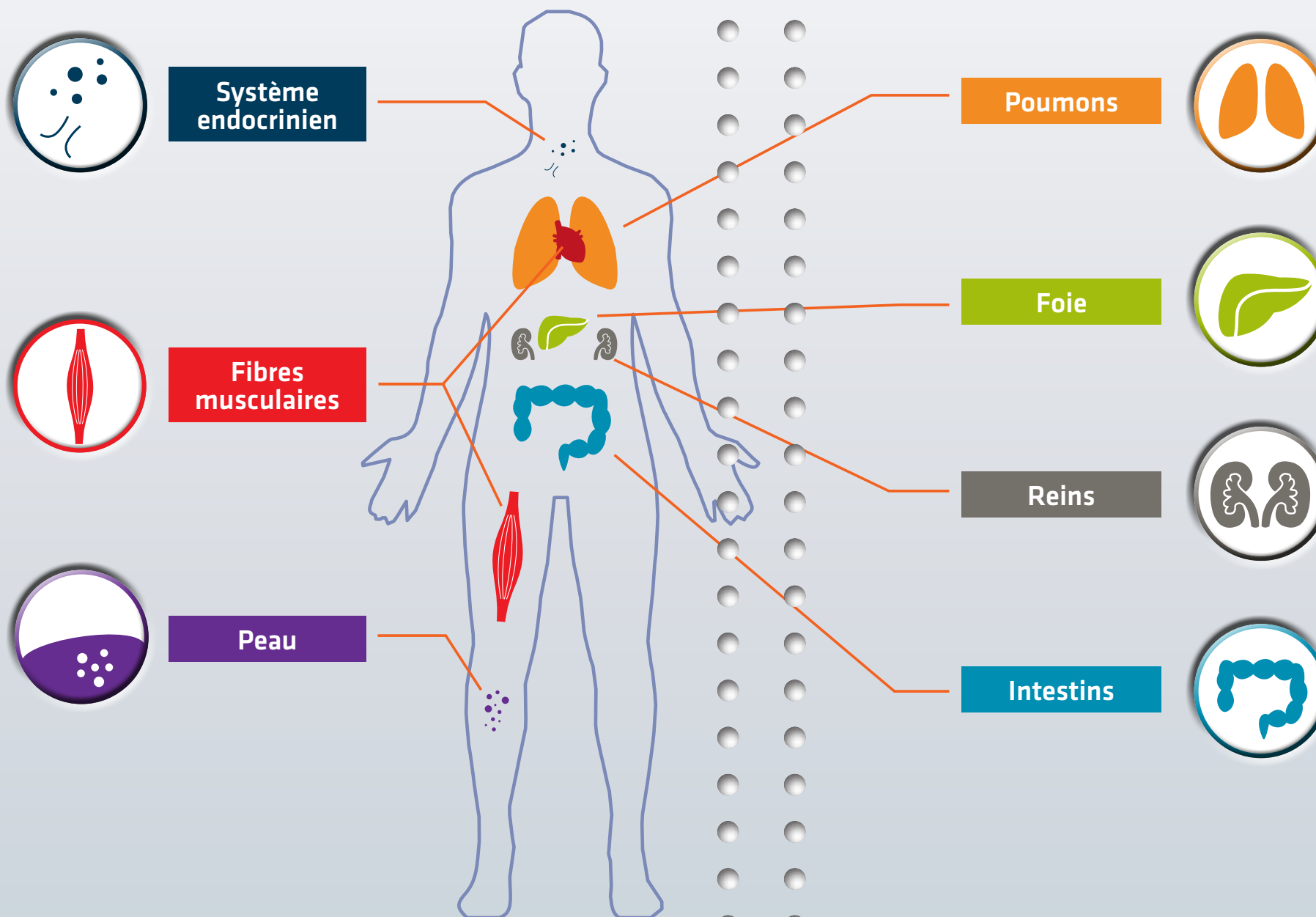
Les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).²⁶

a. 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®. **b.** La tolérance de la reprise du traitement par Opdivo®. **c.** Chez les patients ayant présentés précédemment une myocardite d'origine immunologique, n'est pas connue. Se présentant comme un chevauchement de deux ou des trois affections. Le grade le plus sévère du CTCAE parmi les événements individuels doit être pris en compte pour évaluer la recommandation de modification du traitement.

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®.

EII : Effets Indésirables d'origine Immunologique

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



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

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



Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique^{1,2,26}

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

Recommandations de prise en charge

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

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

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

GRADE 2

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

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

GRADE 3 OU 4

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

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

Amélioration

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

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

Aggravation ou absence d'amélioration

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

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



Colite et diarrhée d'origine immunologique^{1,2,26}

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

Recommandations de prise en charge

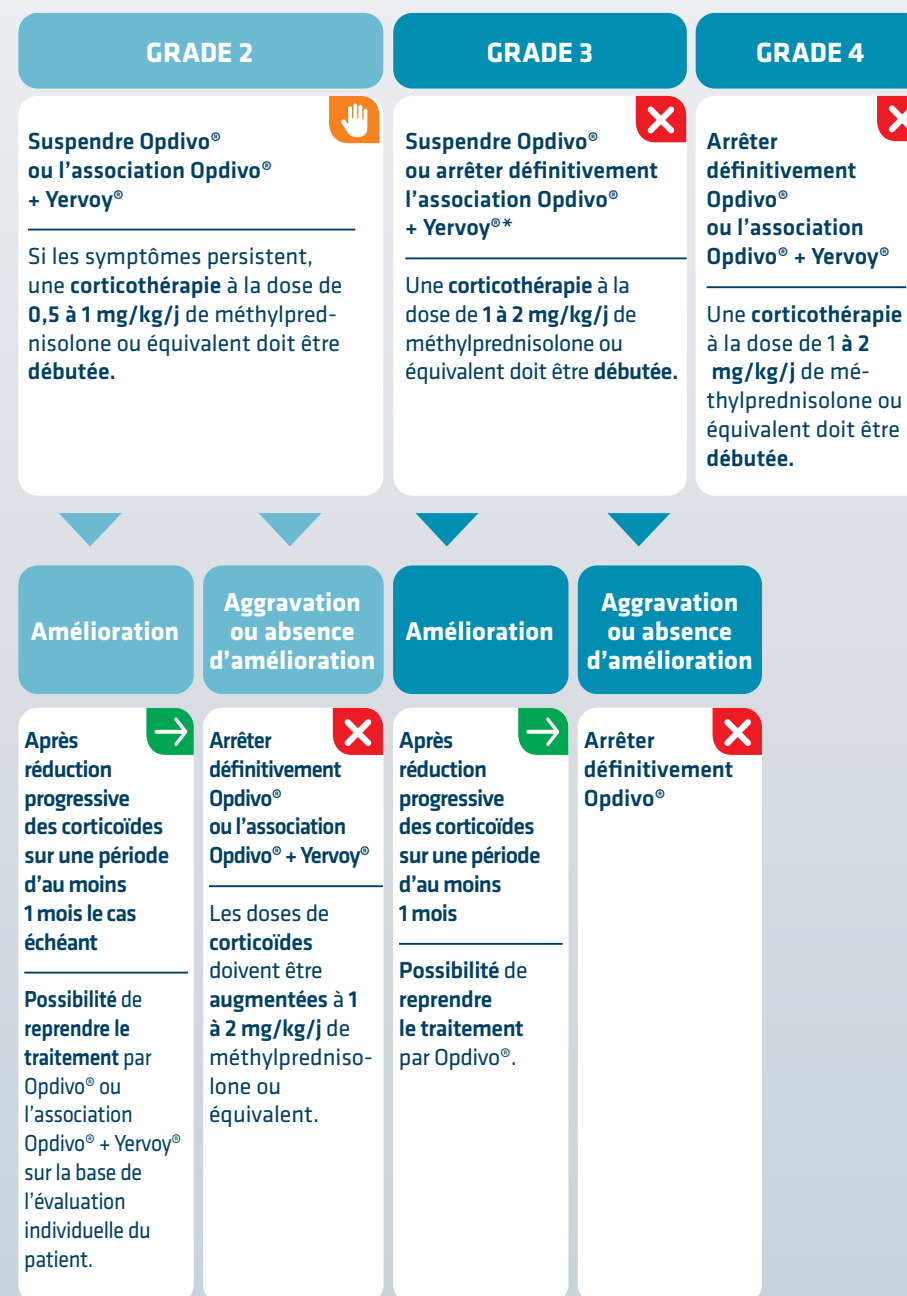
En cas de suspicion d'effets indésirables d'origine immunologique, une évaluation appropriée doit être effectuée afin de confirmer l'étiologie ou d'exclure d'autres causes.

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

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

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

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





Hépatite d'origine immunologique^{1,2,26}

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

Recommandations de prise en charge

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

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

GRADE 2

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



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

GRADE 3 OU 4

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



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

Amélioration

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



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

Aggravation ou absence d'amélioration

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



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



Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique^{1,2,26}

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

Recommandations de prise en charge

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

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

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**.

GRADE 4

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



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

Amélioration

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



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

Aggravation ou absence d'amélioration

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



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



Endocrinopathies d'origine immunologique^{1,2,26}

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

Recommandations de prise en charge

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

SIGNES ET SYMPTÔMES tels que fatigue, des céphalées, des modifications de l'état mental, des douleurs abdominales, un transit intestinal inhabituel, et une hypotension ou des symptômes non spécifiques qui peuvent ressembler à d'autres causes telles que des métastases cérébrales ou une maladie sous-jacente.

À moins qu'une autre étiologie n'ait été identifiée, les signes et symptômes d'endocrinopathie doivent être considérés comme d'origine immunologique. Les patients doivent être surveillés pour déceler l'apparition de signes et symptômes d'endocrinopathie, d'hyperglycémie et des modifications de la fonction thyroïdienne (au début du traitement, à intervalles réguliers en cours de traitement et si cliniquement indiqué).

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.



Endocrinopathies d'origine immunologique^{1,2,26} suite

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

Recommandations de prise en charge

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

SIGNES ET SYMPTÔMES tels que fatigue, des céphalées, des modifications de l'état mental, des douleurs abdominales, un transit intestinal inhabituel, et une hypotension ou des symptômes non spécifiques qui peuvent ressembler à d'autres causes telles que des métastases cérébrales ou une maladie sous-jacente.

À moins qu'une autre étiologie n'ait été identifiée, les signes et symptômes d'endocrinopathie doivent être considérés comme d'origine immunologique. Les patients doivent être surveillés pour déceler l'apparition de signes et symptômes d'endocrinopathie, d'hyperglycémie et des modifications de la fonction thyroïdienne (au début du traitement, à intervalles réguliers en cours de traitement et si cliniquement indiqué).

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
définitive-
ment
Opdivo®
ou l'as-
sociation
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 méthyprednisolone ou équivalent doit également être envisagée.

GRADE 4
Arrêter
définitive-
ment
Opdivo®
ou l'as-
sociation
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
définitive-
ment
Opdivo® ou
l'association
Opdivo® +
Yervoy®

Amélioration de l'hypophysite symptomatique de grade 2 ou 3

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

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



Effets indésirables cutanés d'origine immunologique^{1,2,26}

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

Recommandations de prise en charge

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

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

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

GRADE 3

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



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

GRADE 4

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



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

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

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



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



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

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



Myotoxicités d'origine immunologique^{1,2,26}

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

Recommandations de prise en charge

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

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

Myosite

Myocardite

Rhabdomyolyse

Si un patient développe des signes et symptômes de myotoxicité :

- une surveillance étroite doit être mise en place,
- et le patient doit être adressé à un spécialiste pour évaluation et traitement sans délai.

Sur la base de la sévérité de la myotoxicité, Opdivo® ou l'association Opdivo® + Yervoy® doit être suspendu ou arrêté et un traitement approprié instauré*.

Myocardite

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

GRADE 2



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

GRADE 3



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

GRADE 4



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

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

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

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



Syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave^{1,2,26}

Opdivo® fait l'objet d'un plan de réduction des risques relatif aux réactions immunomédiées dans différentes classes d'organes, pouvant apparaître plusieurs mois après la fin du traitement ainsi qu'aux réactions à l'administration, comprenant une carte 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 syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave (se présentant comme un chevauchement de deux ou des trois affections), dont certains d'issue fatale, ont été rapportés avec Opdivo® ou Opdivo® en association à d'autres agents thérapeutiques. Un diagnostic précoce et une prise en charge renforcée sont essentiels pour gérer la morbidité et le risque de mortalité associés.

**Syndrome de chevauchement
myocardite-myosite-
myasthénie grave
de grade 2**

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

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

**Syndrome de chevauchement
myocardite-myosite-
myasthénie grave
de grade 3 ou 4**

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

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

Amélioration

Après réduction
progressive des
corticoïdes
La reprise d'Opdivo®
peut être envisagée.

**Aggravation
ou absence
d'amélioration
malgré
l'instauration d'une
corticothérapie**

Arrêter
définitivement
Opdivo®
ou l'association
Opdivo® + Yervoy®
La dose de corticoïdes
doit être ajustée, si
cliniquement indiquée.



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



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

ALAT : ALanine AminoTransférase ; **ASAT** : ASpartate AminoTransférase ;
LSN : Limite Supérieure de la Normale.



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



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...

DÉFINITION DES GRADES

Les grades de toxicité correspondent à la
Institute Common Terminology Criteria for Adverse

DE TOXICITÉ²⁶

classification du *National Cancer*
Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0).



Éruption cutanée : terme composite qui regroupe par exemple : dermatite bulleuse, éruptions cutanées maculopapuleuses 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)



Myosite

Grade 2 : douleur modérée associée à une faiblesse ; douleur limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne

Grade 3 : douleur associée à une faiblesse sévère ; limitant les activités de soins personnels

** 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...

IV : Intraveineuse.



Opdivo® en monothérapie et Opdivo® en association avec Yervoy® et/ou à d'autres agents thérapeutiques

Opdivo® fait l'objet d'un plan de réduction des risques relatif aux réactions immunomédiées dans différentes classes d'organes, pouvant apparaître plusieurs mois après la fin du traitement ainsi qu'aux réactions à l'administration, comprenant :



Une carte patient

Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription. Nous vous incitons à remettre à vos patients la carte patient qui leur est destinée. 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 d'alerte, 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, consultez le RCP Opdivo®.

Lorsque Opdivo® est administré en association, se référer au RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement

14. COMMENT PRESCRIRE OPDIVO® EN ASSOCIATION À YERVOY® OU OPDIVO®

EN MONOTHÉRAPIE OU OPDIVO® EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE ?

PRÉCAUTIONS LIÉES À L'UTILISATION D'OPDIVO®¹

Populations particulières

	Population pédiatrique	• Opdivo® IV : 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 et chez les patients pédiatriques âgés de 5 ans et plus atteints de LHC. • Opdivo® SC : La sécurité et l'efficacité chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.
	Patients âgés ≥ 65 ans	• Aucune adaptation posologique. • Aucune différence globale de tolérance
	Patients âgés ≥ 75 ans	• Opdivo® IV : dans le MPM : taux plus important d'effets indésirables graves et d'arrêts de traitement dus à un effet indésirable comparé à tous les patients ayant reçu Opdivo® en association à Yervoy®.
	Insuffisance rénale	• Insuffisance rénale légère ou modérée : aucune adaptation posologique n'est nécessaire sur la base des résultats de pharmacocinétique (PK) de population pour Opdivo® par IV et Yervoy®. • Insuffisance rénale sévère : données trop limitées à ce jour.
	Insuffisance hépatique	• Insuffisance hépatique légère (bilirubine totale 1,0 x à 1,5 x 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 de contraception efficace, 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 d'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® ou Opdivo® en association 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 ces patients.

Lorsque Opdivo® est administré en association, se référer aux Résumés des Caractéristiques des Produits respectifs des autres composants en association, avant l'initiation du traitement.

Pour plus d'informations sur le bon usage, se référer au RCP Opdivo®.



Précautions spécifiques à la maladie dans le CBNPC avancé après une chimiothérapie antérieure

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

- Un indice de performance ECOG ≥ 2,
- Des métastases cérébrales actives,
- Une pneumopathie interstitielle diffuse symptomatique,
- Une maladie auto-immune active,
- Les patients ayant reçu au préalable un traitement immunosuppresseur par voie systémique.

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.

Les médecins doivent prendre en considération l'apparition retardée de l'effet Opdivo® avant d'initier le traitement chez les patients présentant des caractéristiques de moins bon pronostic et/ou une maladie agressive. Dans le CBNPC de type non épidermoïde, un plus grand nombre de décès dans les 3 premiers mois de traitement a été observé sous Opdivo® comparé au docétaxel. Les facteurs associés aux décès précoces étaient des facteurs de moins bon pronostic et/ou des maladies plus agressives associés à une absence ou à une expression tumorale faible de PD-L1 (voir rubrique Propriétés Pharmacodynamiques du RCP Opdivo®).

ASAT : ASpartate AminoTransférases ; **CBNPC** : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules ; **ECOG** : Eastern Cooperative Oncology Group ; **GCSH** : Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques ; **LSN** : Limite Supérieure de la Normale ; **RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit.

Pour plus d'informations sur le bon usage, se référer au RCP Opdivo®.

14. COMMENT PRESCRIRE OPDIVO® EN ASSOCIATION À YERVOY® OU OPDIVO®

EN MONOTHÉRAPIE OU OPDIVO® EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE ?

PRÉCAUTIONS LIÉES À L'UTILISATION D'OPDIVO®¹

Précautions spécifiques à la maladie dans le traitement néoadjuvant du CBNPC résécable

Les patients présentant un score de performance initial ≥ 2 , une maladie auto-immune active, une pneumopathie interstitielle diffuse symptomatique, des conditions médicales nécessitant une immunosuppression systémique, une maladie non résécable ou métastatique, qui ont reçu un traitement anticancéreux antérieur pour une maladie résécable ou qui présentaient des mutations connues de l'EGFR ou des translocations connues ALK ont été exclus de l'étude pivot dans le traitement néoadjuvant du CBNPC résécable (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du RCP Opdivo®). En l'absence de données, Opdivo® en association à une chimiothérapie doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel au cas par cas.

Précautions spécifiques à la maladie dans le traitement du MPM non résécable en 1^{ère} ligne

Ont été exclus de l'étude pivot dans le traitement de première ligne du MPM (voir rubriques Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Propriétés pharmacodynamiques du RCP d'Opdivo®) les patients présentant :

- Un mésothéliome primitif péritonéal, péricardique, des testicules ou de la tunique vaginale,
- Une pneumopathie interstitielle diffuse,
- Une maladie auto-immune active,
- Des conditions médicales nécessitant une immunosuppression systémique,
- Des métastases cérébrales (à moins d'une résection chirurgicale ou d'une radiothérapie stéréotaxique, et sans évolution dans les 3 mois précédant l'inclusion dans l'étude).

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

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase ; CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules ;
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor.

Pour plus d'informations sur le bon usage, se référer au RCP Opdivo®.



Contre-indication

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



Interactions médicamenteuses

- L'inhibition ou l'induction des enzymes du cytochrome P450 (CYP 450) ou d'autres enzymes métabolisant les médicaments, lors de la co-administration de médicaments ne devraient pas entraîner de modification des paramètres pharmacocinétiques d'Opdivo®.



Immunosuppression systémique

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



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.



Excipients à effet notable

- Sodium : Opdivo® IV contient 0,1 mmol (ou 2,5 mg) de sodium pour 1 mL de solution à diluer. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé contrôlé.
- Polysorbate 80 :
Opdivo® IV contient du polysorbate 80 (E433) :
- 0,94 mg de polysorbate 80 par flacon de 4 mL,
- 2,14 mg de polysorbate 80 par flacon de 10 mL,
- 2,6 mg de polysorbate 80 par flacon de 12 mL,
- 5,0 mg de polysorbate 80 par flacon de 24 mL,
Le polysorbate peut entraîner des réactions allergiques.
Opdivo® SC contient 2,5 mg de polysorbate 80 par flacon de 5 mL.
Les polysorbates peuvent provoquer 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.

14. COMMENT PRESCRIRE OPDIVO® EN ASSOCIATION À YERVOY® OU OPDIVO®

EN MONOTHÉRAPIE OU OPDIVO® EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE ?

PRÉCAUTIONS LIÉES À L'UTILISATION DE YERVOY®²

Populations particulières

	Population pédiatrique	La sécurité et l'efficacité de Yervoy® en association avec 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.
	Patients âgés	- Aucune différence en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été rapportée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans) traités par Yervoy®. - Patients ≥ 75 ans dans le MPM : taux plus important d'effets indésirables graves et d'arrêts de traitement dus à un effet indésirable comparé à tous les patients ayant reçu Yervoy® en association à Opdivo®.
	Insuffisance rénale	Insuffisance rénale légère ou modérée : aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Insuffisance rénale sévère préexistante : les données cliniques et pharmacocinétiques sont limitées : la nécessité d'un potentiel ajustement de dose ne peut pas être déterminé.
	Insuffisance hépatique	Insuffisance hépatique légère : aucun ajustement posologique. Insuffisance hépatique avec un taux de transaminase $\geq 5 \times$ LSN ou taux de bilirubine $> 3 \times$ LSN à l'état de base : Yervoy® doit être administré avec prudence

	Femme enceinte, allaitante ou susceptible de procréer	Grossesse Ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez les femmes susceptibles de procréer n'utilisant pas une méthode de contraception efficace, à moins que le bénéfice clinique attendu soit supérieur au risque potentiel. Allaitement Ne pas utiliser pendant l'allaitement.
	Fertilité	L'effet de Yervoy® sur la fertilité masculine et féminine n'est pas connu.
	Aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	Yervoy® a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La prudence est donc requise lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.
	Patient ayant reçu une greffe d'organe solide	Prendre en compte les bénéfices du traitement par Yervoy® par rapport au risque potentiel de rejet chez les receveurs de greffe d'organe solide.

LSN : Limite Supérieure de la Normale ; MPM : Mésothéliome Pleural Malin ; RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.

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

14. COMMENT PRESCRIRE OPDIVO® EN ASSOCIATION À YERVOY® OU OPDIVO®

PRÉCAUTIONS LIÉES À L'UTILISATION DE YERVOY®²

	Les patients présentant les caractéristiques suivantes ont été exclus de l'étude pivot conduite dans le traitement de première ligne du MPM (voir rubriques Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Propriétés pharmacodynamiques du RCP Opdivo®) : • Un mésothéliome primitif péritonéal, péricardique, des testicules ou de la tunique vaginale, • Une pneumopathie interstitielle diffuse, • Une maladie auto-immune active, • Des conditions médicales nécessitant une immunosuppression systémique, • Des métastases cérébrales (à moins d'une résection chirurgicale ou d'une radiothérapie stéréotaxique, et sans évolution dans les 3 mois précédant l'inclusion dans l'étude). En l'absence de données, Opdivo® en association à Yervoy® doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel au cas par cas.
	Contre-indication • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
	Interactions médicamenteuses • Aucune interaction pharmacocinétique médicamenteuse cliniquement pertinente n'a été observée entre Yervoy® et paclitaxel/carboplatine, dacarbazine ou son métabolite. • Anticoagulant concomitant : surveiller étroitement.
	Immunosuppression systémique • Corticostéroïdes systémiques à éviter avant l'instauration d'un traitement. Leur utilisation est possible après instauration du traitement.
	Surdosage • La dose maximale tolérée de Yervoy® n'a pas été déterminée. Dans les essais cliniques, les patients ont reçu jusqu'à 20 mg/kg sans effet toxique apparent. • En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes évocateurs d'effets indésirables, et un traitement symptomatique approprié doit être instauré.
	Excipients à effet notable • Chaque mL de solution à diluer contient 0,1 mmol (soit 2,3 mg) de sodium. • À prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé contrôlé.
	Incompatibilités • En l'absence d'études de compatibilité, Yervoy® ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

EN MONOTHÉRAPIE OU OPDIVO® EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE ?

MISES EN GARDE SPÉCIALES DE YERVOY®²

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

EII : Effets Indésirables d'origine Immunologique ; **PD-1** : Programmed cell Death-1 ; **PD-L1** : Programmed Death-Ligand 1 ; **MPM** : Mésothéliome Pleural Malin ; **RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit.

Pour plus d'informations sur le bon usage de Yervoy®, veuillez-vous référer au RCP Yervoy®.
Pour les mises en garde spéciales de Yervoy® en association à Opdivo® : se référer aux pages suivantes.

MISES EN GARDE SPÉCIALES (1/2)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 à l'administration, comprenant une carte patient. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

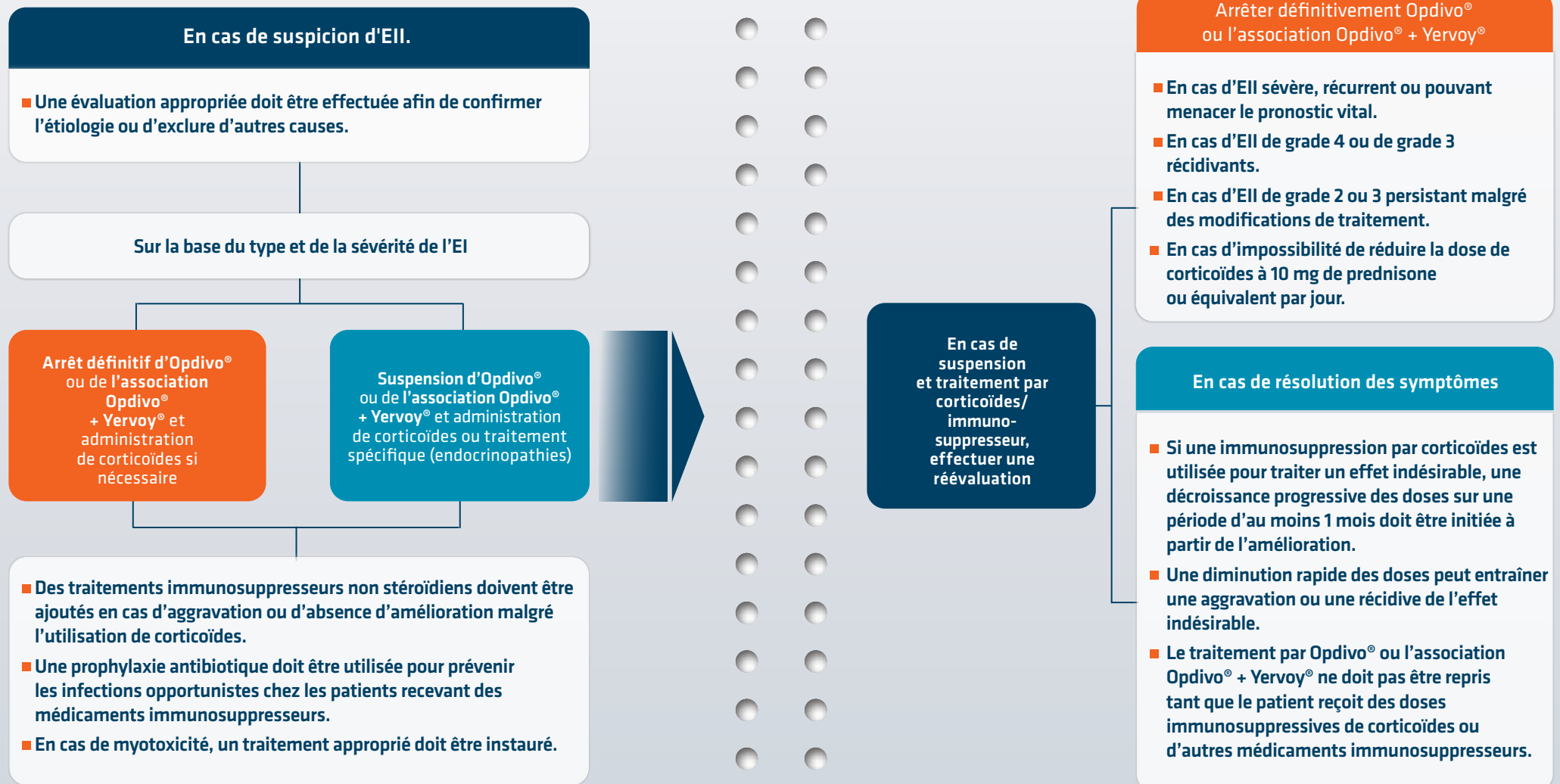
Effets indésirables d'origine immunologique	■ Opdivo® ou Opdivo® en association à d'autres agents thérapeutiques est associé à des effets indésirables d'origine immunologique (EII). ■ Les effets indésirables d'origine immunologique sont survenus à des fréquences plus élevées lorsque Opdivo® était administré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

Effets indésirables cardiaques et pulmonaires	■ Des effets indésirables cardiaques et pulmonaires, notamment des embolies pulmonaires ont aussi été rapportés avec le traitement en association. Les patients doivent être continuellement surveillés pour des effets indésirables cardiaques et pulmonaires, ainsi que pour des signes cliniques, des symptômes et des anomalies biologiques indiquant des troubles électrolytiques et une déshydratation, avant l'initiation et à intervalles réguliers au cours du traitement. Opdivo® en association à Yervoy® doit être arrêté en cas d'effets indésirables sévères cardiaques et pulmonaires récurrents ou pouvant menacer le pronostic vital.
Effets indésirables cutanés sévères	■ L'utilisation d'Opdivo® doit être considérée avec précaution chez un patient ayant présenté un effet indésirable cutané sévère ou ayant menacé le pronostic vital lors d'un précédent traitement anticancéreux stimulant l'immunité.
LHH observée et confirmée	■ Si une lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) est observée et confirmée, l'administration d'Opdivo® en monothérapie ou en association à Yervoy® doit être interrompue et un traitement contre la LHH doit être instauré.
Greffe d'organe solide	■ Le traitement par Opdivo® peut augmenter le risque de rejet chez les bénéficiaires d'une greffe d'organe solide. Il convient de prendre en considération le rapport entre les bénéfices du traitement et le risque de rejet d'organe chez ces patients.
Maladie auto-immune (MAI) préexistante	■ Chez les patients atteints d'une maladie auto-immune (MAI) préexistante, les données issues d'études observationnelles suggèrent que le risque d'effets indésirables immuno-médiés après un traitement par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire pourrait être plus élevé par rapport au risque chez les patients sans MAI préexistante. De plus, des poussées de la MAI sous-jacente étaient fréquentes, mais la majorité étaient d'intensité légère et gérables.

14. COMMENT PRESCRIRE OPDIVO® EN ASSOCIATION À YERVOY® OU OPDIVO®

EN MONOTHÉRAPIE OU OPDIVO® EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE ?

MISES EN GARDE SPÉCIALES (2/2) 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 à l'administration, comprenant une carte patient. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

EI : Effets Indésirables ; EII : Effets Indésirables d'origine Immunologique ; RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.

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

15. POSOLOGIE¹

SCHÉMA POSOLOGIQUE D'OPDIVO® EN MONOTHÉRAPIE DANS LE TRAITEMENT DU CBNPC AVANCÉ APRÈS CHIMIOTHÉRAPIE

OPDIVO®
(nivolumab)
pour injection intraveineuse

Toutes les 2 semaines

Opdivo® IV 240 mg

en IV pendant



Opdivo® ne doit pas être injecté en IV directe rapide ni bolus IV.
Ne pas perfuser simultanément avec d'autres médicaments sur la même ligne IV.
Opdivo®, la simplicité d'une dose fixe

ou

OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

Toutes les 2 semaines

ou

Toutes les 4 semaines

OPDIVO® SC 600 mg

OPDIVO® SC 1 200 mg

en SC pendant



Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement.

Les patients recevant actuellement Opdivo® IV en monothérapie peuvent passer à Opdivo® SC.



CONCERNANT L'ADMINISTRATION D'OPDIVO® IV ET SC EN MONOTHÉRAPIE



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



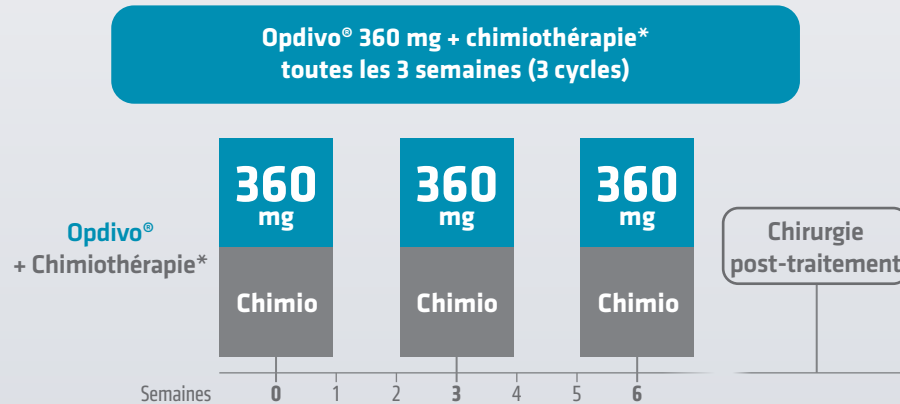
CONCERNANT L'ADMINISTRATION D'OPDIVO® SC EN MONOTHÉRAPIE

- S'il est nécessaire de faire passer des patients du schéma posologique à 600 mg toutes les 2 semaines au schéma posologique à 1 200 mg toutes les 4 semaines, la première dose à 1 200 mg doit être administrée deux semaines après la dernière dose à 600 mg.
- À l'inverse, si les patients doivent basculer du schéma posologique à 1 200 mg toutes les 4 semaines au schéma posologique à 600 mg toutes les 2 semaines, la première dose à 600 mg doit être administrée quatre semaines après la dernière dose à 1 200 mg.

15. POSOLOGIE¹

SCHÉMA POSOLOGIQUE D'OPDIVO® EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE DANS LE TRAITEMENT NÉOADJUVANT DU CBNPC RÉSÉCABLE

- Schéma d'administration en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$.



Opdivo® doit être administré en premier suivi par la chimiothérapie le même jour.
Opdivo® ne doit pas être administré en intraveineux direct ni en bolus IV.
Utiliser des poches et des filtres de perfusion distincts pour chaque perfusion.

Dose recommandée :

360 mg d'Opdivo®, administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine toutes les 3 semaines pendant 3 cycles (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du RCP Opdivo®).

3 cycles d'Opdivo® + chimiothérapie* avant la chirurgie permet une diminution du risque de progression, de récurrence ou de décès^a et une augmentation du taux de Réponse Complète pathologique (RCp).^b

Chez les patients présentant une expression tumorale PD-L1 $\geq 1\%$ et une maladie de stade II-IIIa selon les critères de stadification de la 7^{ème} édition de l'AJCC/UICC.

a. 51 % de diminution du risque, de progression, de récurrence ou de décès à 3 ans dans le bras Opdivo® + chimiothérapie*.

b. 32,1 % de réponses complètes pathologiques (RCp) dans le bras Opdivo® + chimiothérapie* versus 2,3 % dans le bras chimiothérapie* seule.

* À base de sels de platine.

AJCC : American Joint Committee on Cancer ; **PD-L1 :** Programmed Death-Ligand 1 ;
UICC : Union for International Cancer Control.



Les **augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées.**

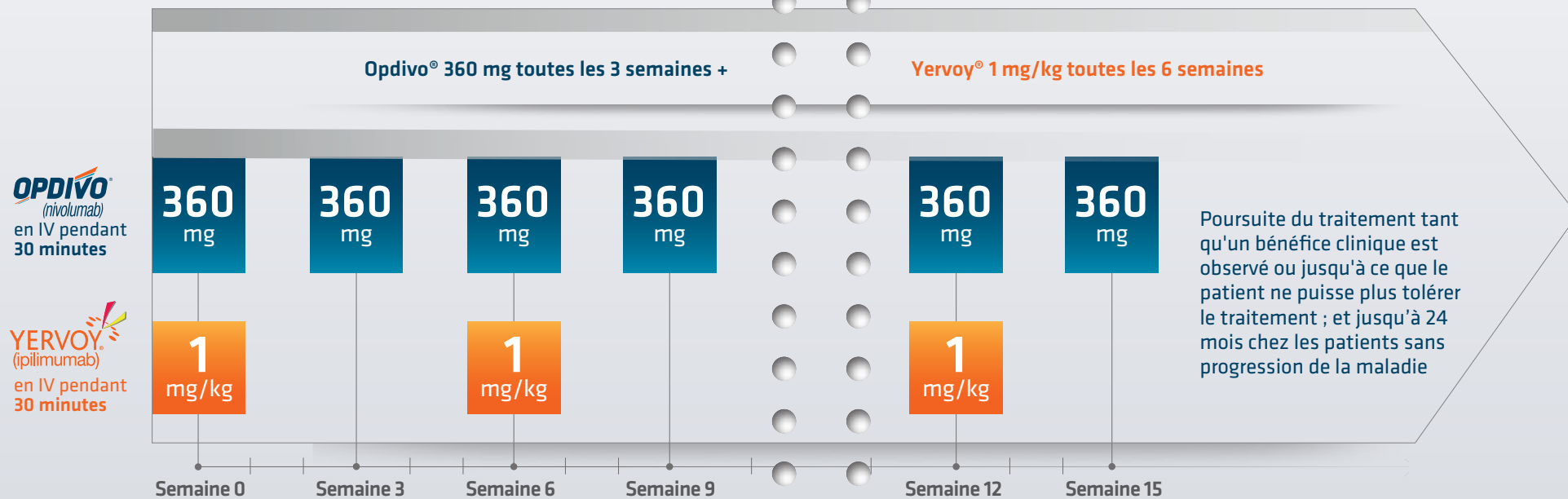


Des **administrations différées ou des interruptions de traitement** peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et la tolérabilité au traitement.

- Le traitement par **Opdivo®** doit être instauré et surveillé par un **médecin expérimenté** dans le traitement du cancer.
- Des réponses atypiques (c'est-à-dire une augmentation initiale transitoire de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles petites lésions au cours des premiers mois suivie de réduction de la taille de la tumeur) ont été observées. Il est recommandé **de continuer le traitement** par Opdivo® chez les patients cliniquement stables présentant des signes initiaux de progression de la maladie jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée.

15. POSOLOGIE¹

SCHÉMA POSOLOGIQUE D'OPDIVO® EN ASSOCIATION À YERVOY® DANS LE TRAITEMENT DU MPM NON RÉSÉCABLE EN 1^{ÈRE} LIGNE¹



Opdivo® ne doit pas être administré en IV directe ni en bolus IV. Yervoy® ne doit pas être administré en IV directe rapide ni en bolus IV.

Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy®, Opdivo® doit être administré en premier suivi par Yervoy® le même jour.

Utiliser des poches et des filtres distincts pour chaque perfusion.

Ne pas perfuser simultanément avec d'autres médicaments sur la même ligne IV.

- Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.
- Lorsque Opdivo® et Yervoy® sont administrés en association, consultez le RCP Opdivo® et le RCP Yervoy® avant l'initiation du traitement.
- Des réponses atypiques (c'est-à-dire une augmentation initiale transitoire de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles petites lésions au cours des premiers mois suivi de réduction de la tumeur) ont été observées. Il est recommandé de continuer le traitement par Opdivo® ou Opdivo® en association à Yervoy® chez les patients cliniquement stables présentant des signes initiaux de progression de la maladie jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée.
- Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées lorsque Opdivo® est administré en monothérapie ou en association à d'autres agents thérapeutiques.
- Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et la tolérabilité au traitement.

FORME PHARMACEUTIQUE ET CONDITIONNEMENT¹



Opdivo® 10 mg/mL solution à diluer pour perfusion



Photos non contractuelles

Opdivo® est disponible sous 4 présentations :

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

PRÉCAUTIONS DE CONSERVATION¹



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

Quand le flacon n'est pas ouvert

DURÉE	TEMPÉRATURE	AUTRES CONDITIONS
 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	 A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière Le flacon non ouvert peut être conservé à température ambiante contrôlée jusqu'à 25°C et à la lumière ambiante jusqu'à 48 heures

Quand le flacon est ouvert

PRÉPARATION DE LA PERFUSION	STABILITÉ CHIMIQUE ET PHYSIQUE EN COURS D'UTILISATION	
	 Conservation entre 2°C et 8°C à l'abri de la lumière	 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. Une manipulation aseptique doit être assurée durant la préparation de la perfusion (voir rubrique Précautions particulières d'élimination et manipulation du RCP Opdivo®).

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

MATÉRIEL NÉCESSAIRE POUR LA PRÉPARATION¹

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.

LES ÉTAPES DE PRÉPARATION POUR PERFUSION D'OPDIVO®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.**
- **Jeter le flacon si la solution est trouble, d'une coloration anormale, ou contient un type de particules autre que quelques particules translucides à blanches.**



2- Préparer la perfusion

- Conditions aseptiques

Prélever 24 mL 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 sous vide, 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 :

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



ou



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

Possibilité de transvaser directement la solution à diluer dans une poche pré-remplie contenant le volume approprié de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %).

- 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.

FORME PHARMACEUTIQUE ET CONDITIONNEMENT¹

OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée



Photo non contractuelle

1 présentation disponible pour Opdivo® SC, prête à l'emploi, à usage unique.

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

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

PRÉCAUTIONS DE CONSERVATION¹

OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

Pour la présentation Opdivo® 600 mg solution injectable



Quand le flacon n'est pas ouvert

DURÉE	3 ans	Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'emballage
TEMPÉRATURE	8° 2°	Réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) Ne pas congeler
AUTRES CONDITIONS	À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.	



Quand la seringue est préparée
D'un point de vue microbiologique

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

D'un point de vue microbiologique, une fois transféré du flacon à la seringue, le médicament doit être immédiatement utilisé, car il ne contient pas de conservateur antimicrobien ni d'agent bactériostatique. Éliminer le médicament si la durée de conservation dépasse ces limites. Une manipulation aseptique doit être assurée durant la préparation de la seringue pour l'injection.

COMPOSITION¹

OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

Nivolumab

Substance active qui apporte
l'effet thérapeutique
de ce médicament

+

**Hyaluronidase humaine
recombinante (rHuPH20)**

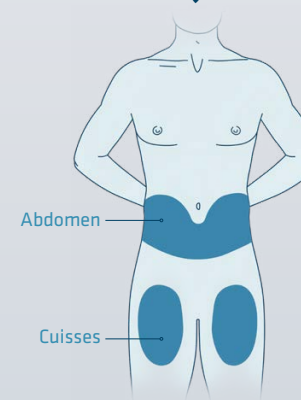
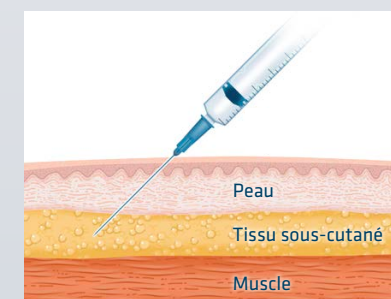
Enzyme utilisée pour **augmenter
la dispersion et l'absorption** des
substances co-formulées lorsqu'elles
sont administrées par voie sous-cutanée

- Opdivo® SC contient du polysorbate 80 (E433) : Ce médicament contient 2,5 mg de polysorbate 80 par flacon de 5 mL, ce qui équivaut à 5 mg/10 mL. Le polysorbate peut entraîner des réactions allergiques.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique Liste des excipients du RCP Opdivo®.

MODE D'ADMINISTRATION^{1,27}

OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

Durée de l'injection**Sites d'injection SC****Mode d'injection****Opdivo® SC solution injectable :**

- **Administration par voie sous-cutanée UNIQUEMENT.**
- **Vérifier qu'il s'agit bien de la formulation sous-cutanée sur l'étiquette du flacon.**
- Ne pas injecter dans des zones où la peau est sensible, rouge ou contusionnée, ni dans des zones présentant des cicatrices ou des grains de beauté.
- Ne pas diviser la dose en deux seringues ou entre deux sites d'administration.
- Alternier les sites d'injection pour les injections successives.
- Si l'administration est interrompue, elle peut reprendre sur le même site ou sur un autre site.
- Les autres médicaments administrés par voie sous-cutanée devraient être injectés de préférence sur des sites différents.

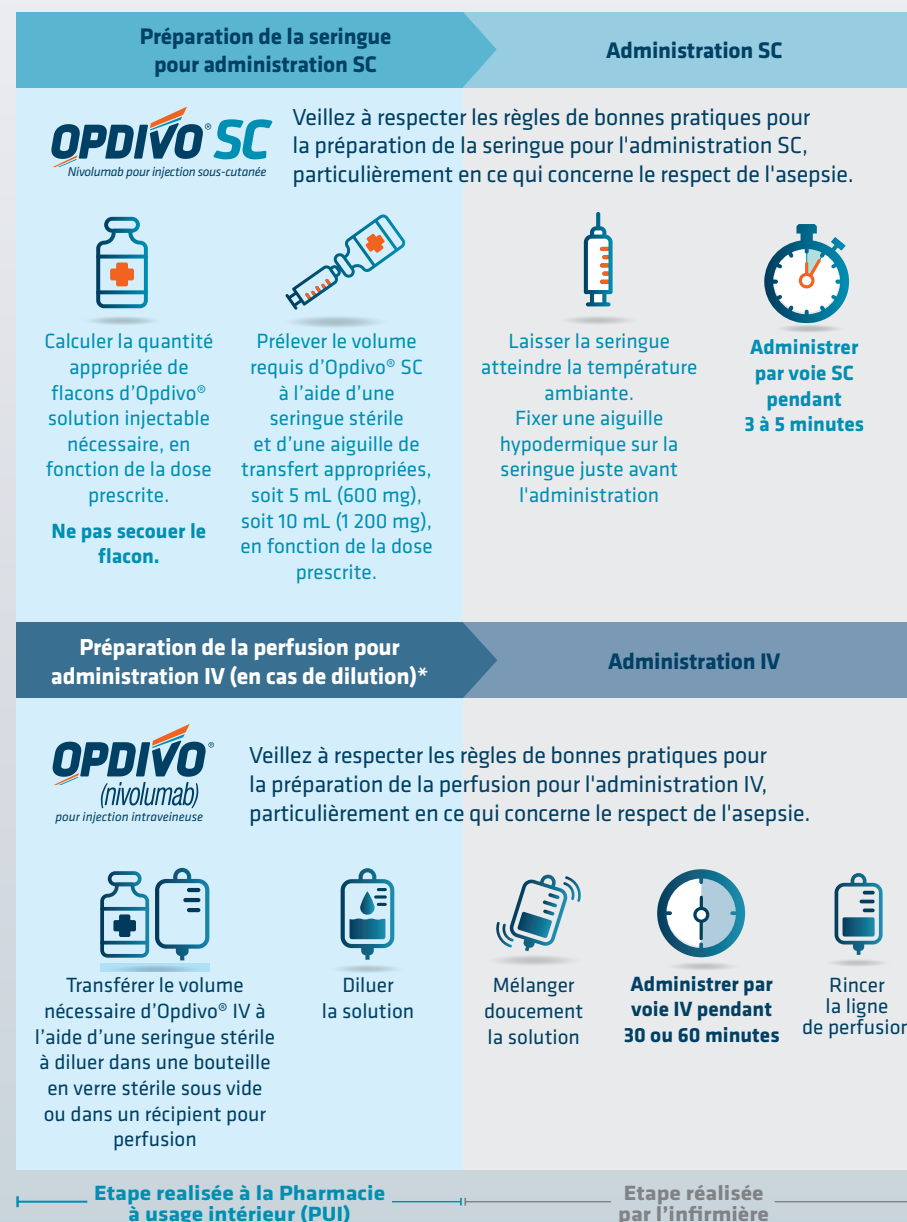
Pour plus d'informations, consultez le RCP Opdivo®.

LES AVANTAGES DE L'ADMINISTRATION D'OPDIVO® SC VS OPDIVO® IV¹



* Avec un effet indésirable supplémentaire de réaction au site d'injection (7 % dans le bras Opdivo® SC [n = 247] contre 0 % dans le bras Opdivo® IV [n = 245]).

OPDIVO® SC VS OPDIVO® IV : UNE PRÉPARATION SIMPLIFIÉE ET UNE ADMINISTRATION PLUS RAPIDE¹



* Opdivo® IV peut également être administré en IV sans dilution. Pour plus d'informations, consultez le RCP Opdivo®.

FORME PHARMACEUTIQUE ET CONDITIONNEMENT²

Yervoy® 5 mg/mL solution à diluer pour perfusion



Photo non contractuelle

2 présentations disponibles pour Yervoy® :

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

PRÉCAUTIONS DE CONSERVATION²

Pour les présentations 50 mg et 200 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	 Conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière

Quand le flacon est ouvert

PRÉPARATION DE LA PERFUSION DE YERVOY®	STABILITÉ CHIMIQUE ET PHYSIQUE EN COURS D'UTILISATION	
	Conservation entre 2°C et 8°C à l'abri de la lumière  8 °C 2 °C	Conservation à température ambiante (entre 20 et 25°C)
Non diluée	 24 heures	
Diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %)		
Diluée dans une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %)		

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

Si la perfusion n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation après dilution et jusqu'à l'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

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

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
Pour plus d'informations, se référer au RCP Yervoy®.

MATÉRIEL NÉCESSAIRE POUR LA PRÉPARATION²

Utiliser :

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

La perfusion de Yervoy® est compatible avec :

- Les sets de perfusion en PVC,
- Les filtres en ligne de polyéthersulfone (0,2 µm à 1,2 µm) et de nylon (0,2 µm).

ETAPES DE PRÉPARATION POUR PERFUSION YERVOY®²

Conditions aseptiques



1- Contrôler la solution

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



2- Calcul du volume pour perfusion de Yervoy®

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{Dose totale à administrer (mg)}}{\text{(poids (kg) x dose (mg/kg))}} \times 5$$

(concentration de la solution en mg/mL)



3- Préparer la perfusion

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

Sans dilution

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

ou

Avec dilution

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



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 4 mg/mL.

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

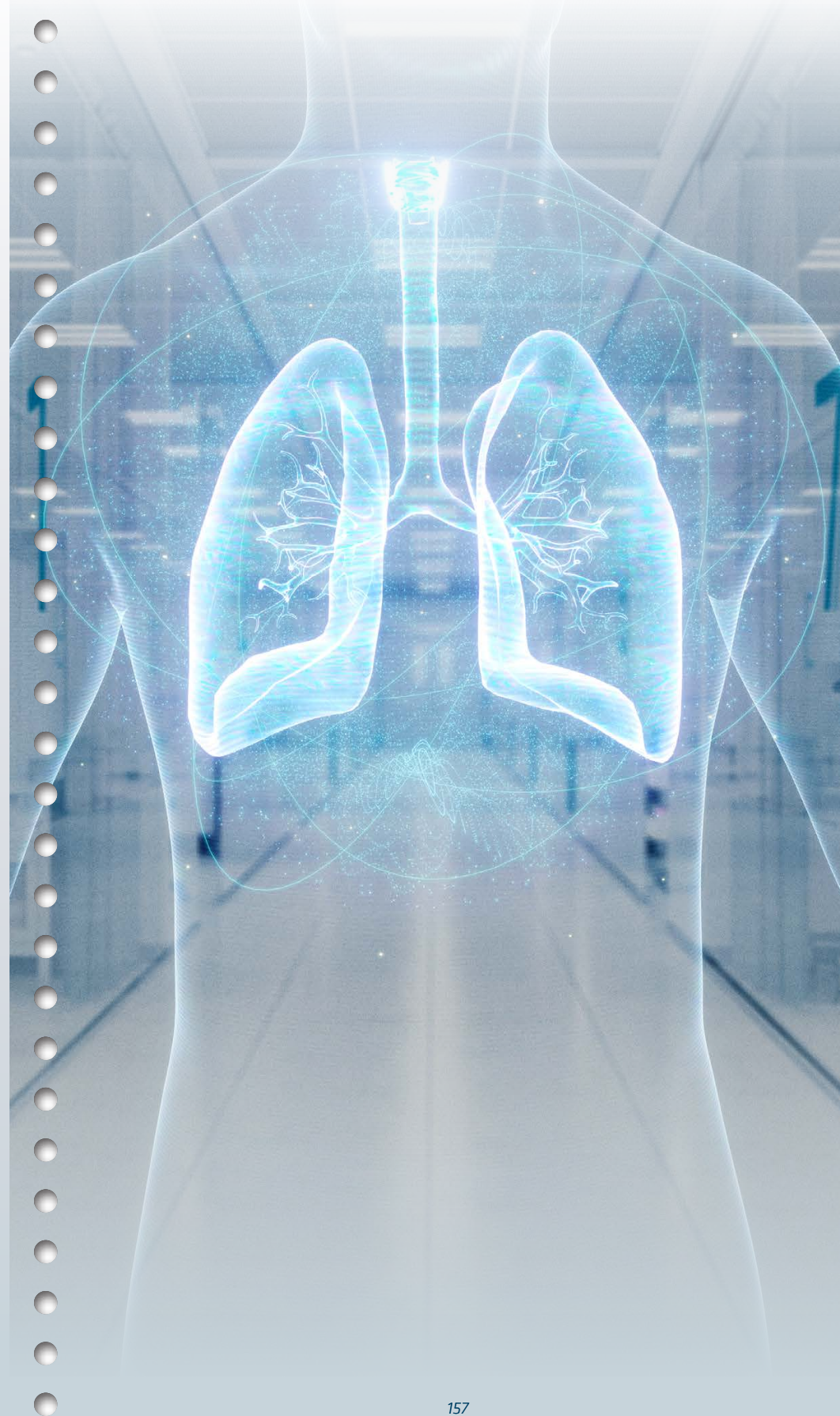
19. RÉACTIONS LIÉES À LA PERFUSION D'OPDIVO® IV^{1,2}

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

- Des réactions liées à la perfusion, incluant des réactions sévères, ont été rapportées dans les essais cliniques d'Opdivo®, d'Opdivo® en association avec Yervoy® ou d'autres agents thérapeutiques (voir rubrique Effets indésirables du RCP Opdivo® et de Yervoy®).
- En cas de réaction sévère liée à la perfusion ou pouvant menacer le pronostic vital, la perfusion Opdivo®, Opdivo® en association avec Yervoy® ou d'autres agents thérapeutiques doit être arrêtée et un traitement médical approprié doit être administré.
- Les patients présentant une réaction liée à la perfusion d'intensité légère à modérée peuvent recevoir Opdivo®, Opdivo® en association avec Yervoy® ou d'autres agents thérapeutiques sous surveillance étroite et avec l'utilisation d'une prémédication suivant les recommandations locales de traitement pour la prophylaxie des réactions liées à la perfusion.
- Chez les patients traités par Opdivo® en monothérapie, l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 4,0 % (188/4 646), incluant 9 cas de Grade 3 et 3 cas de Grade 4.
- Chez les patients traités par Opdivo® 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.
- Chez les patients traités par Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie), l'incidence des hypersensibilités / réactions liées à la perfusion était de 4,5 % (118/2 626). Des cas de Grade 1, Grade 2, Grade 3, et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 1,9 % (49/2 626), 2,4 % (62/2 626), 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 liées à la perfusion était de 12 %.

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.

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





CBNPC avancé après chimiothérapie antérieure

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

Efficacité^{1,19,20}

Un bénéfice de survie globale à 5 ans prouvé dans deux études de phases III *versus* docétaxel :^{1,19,20,a,b}

■ **3 x plus de** patients en vie *versus* docétaxel chez les patients atteints d'un CBNPC de type épidermoïde^{1,20,a}

■ **6 x plus de** patients en vie *versus* docétaxel chez les patients atteints d'un CBNPC de type non épidermoïde^{1,19,b,*}

Tolérance^{1,19,20}

Effets indésirables de grades 3/4 à 1 an :

■ **7 %** dans le bras Opdivo® vs 55 % dans le bras docétaxel chez les patients atteints de CBNPC de type épidermoïde²⁰

■ **10 %** dans le bras Opdivo® vs 54 % dans le bras docétaxel chez les patients atteints d'un CBNPC de type non épidermoïde¹⁹

Avec un suivi minimum de 63 mois dans le CBNPC, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié¹

Retrouvez la place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo® en page 2.

a. Données d'efficacité et de tolérance issues de l'étude de phase III (CheckMate-017) chez les patients adultes atteints d'un CBNPC de type épidermoïde à un stade localement avancé ou métastatique (stade IIIb/IV) : la médiane de survie avec un suivi minimum de 62,6 mois est de 9,2 mois (IC_{95%} : 7,3 ; 12,6) dans le bras Opdivo® vs 6,0 mois (IC_{95%} : 5,1 ; 7,3) dans le bras docétaxel ; HR = 0,62 (IC_{95%} : 0,48 ; 0,79) ; le taux de survie globale à 60 mois est de 12,3 % (IC_{95%} : 7,4 ; 18,5) dans le bras Opdivo® vs 3,6 % (IC_{95%} : 1,4 ; 7,8) dans le bras docétaxel.²⁰

b. Données d'efficacité et de tolérance issues de l'étude de phase III (CheckMate-057) chez les patients adultes atteints d'un CBNPC de type non épidermoïde à un stade localement avancé ou métastatique (stade IIIb/IV) : la médiane de survie avec un suivi minimum de 62,7 mois est de 12,2 mois (IC_{95%} : 9,7 ; 15,1) dans le bras Opdivo® vs 9,5 mois (IC_{95%} : 8,1 ; 10,7) dans le bras docétaxel ; HR = 0,70 (IC_{95%} : 0,58 ; 0,83) ; le taux de survie globale à 60 mois est de 14,0 % (IC_{95%} : 10,2 ; 18,3) dans le bras Opdivo® vs 2,1 % (IC_{95%} : 0,9 ; 4,4) dans le bras docétaxel.¹⁹

* Une ligne de traitement supplémentaire par ITK était autorisée chez les patients atteints d'un CBNPC de type non épidermoïde et présentant une mutation de l'EGFR ou une translocation de ALK.

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules.



Opdivo® SC : une nouvelle alternative à Opdivo® IV^{1,21}

Étude de phase III randomisée, en ouvert, multicentrique, de non-infériorité, dans le carcinome à cellules rénales avancé ou métastatique.

Paramètres pharmacocinétiques

Une non-infériorité de la concentration sérique moyenne au cours des 28 premiers jours (C_{moy28})^c

Une non-infériorité de la concentration sérique minimale à l'état d'équilibre (C_{minee})^d

Tolérance

Un profil de tolérance similaire entre Opdivo® SC et Opdivo® IV^e
(suivi minimum de 15,0 mois)



Une durée d'administration de 3 à 5 minutes
par voie sous cutanée

c. Concentrations sériques moyennes sur les 28 jours premiers jours (C_{moy28}) démontrant la non-infériorité d'Opdivo® SC (77,4 mcg/mL) par rapport à Opdivo® IV (36,9 mcg/mL), avec un rapport des moyennes géométriques de 2,098 (IC à 90 % : 2,001, 2,200).

d. Concentrations sériques minimales à l'état d'équilibre (C_{mins}) démontrant la non-infériorité d'Opdivo® SC (122,2 mcg/mL) par rapport à Opdivo® IV (68,9 mcg/mL), avec un rapport des moyennes géométriques de 1,774 (IC à 90 % : 1,633, 1,927).

e. Avec un effet indésirable supplémentaire de réaction au site d'injection (7 % dans le bras Opdivo® SC [n = 247] contre 0 % dans le bras Opdivo® IV [n = 245]).

OPDIVO® + chimiothérapie[#] (nivolumab)

En traitement néoadjuvant dans le CBNPC résécable

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

Efficacité¹

Chez les patients présentant une expression tumorale PD-L1 $\geq 1\%$ et une maladie de stade II-IIIa (analyse exploratoire).^{##}

Survie sans événement : **51%** de diminution du risque de progression, de récurrence ou de décès à 3 ans de suivi^a

Une Réponse Complète pathologique (RCp) pour **près d'un tiers des patients** dans le bras Opdivo® + chimiothérapie^{##}

Survie globale : **41%** de diminution du risque de décès à 5 ans de suivi.^c

Tolérance^{22,d}

Chez tous les patients randomisés dans l'étude CheckMate-816.

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement étaient de :

- **33,5 %** dans le bras Opdivo® + chimiothérapie[#]
- **36,9 %** dans le bras chimiothérapie[#]

Le suivi minimum pour les données de tolérance était de 21 mois avec une médiane de 29,5 mois.

Retrouvez la place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo® en page 5.

a. Données d'efficacité sur la survie sans événement selon le BIRC 51% de diminution du risque, de progression, de récurrence ou de décès à 3 ans dans le bras Opdivo® + chimiothérapie[#]. 22 événements (27,2%) dans le bras Opdivo® + chimiothérapie[#] vs 39 événements (45,3%) dans le bras chimiothérapie[#]; HR = 0,49 (IC_{95%} : 0,29 - 0,83).

Le suivi minimum pour la SSE était de 32,9 mois, gel des données du 6 Septembre 2022.¹

b. Données d'efficacité sur la réponse complète pathologique selon le BIPR 32,1% de réponses complètes pathologiques dans le bras Opdivo® + chimiothérapie[#] (IC_{95%} : 22,2 - 43,4) versus 2,3% dans le bras chimiothérapie[#] seule (IC_{95%} : 0,3 - 8,1). La différence de RCp est de 29,8% (IC_{95%} : 19 - 40,7).

c. Données d'efficacité sur la survie globale : 41% de diminution du risque de décès à 5 ans dans le bras Opdivo® + chimiothérapie[#]. 24 événements dans le bras Opdivo® + chimiothérapie[#] vs 38 événements dans le bras chimiothérapie[#]; HR = 0,59 (IC_{95%} : 0,35 - 0,98). Le suivi minimum pour la SG était de 59,9 mois, gel des données le 23 Janvier 2025.

d. Les événements indésirables ont été définis selon le Medical Dictionary for Regulatory Activities, version 24.0, et classés selon la classification du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0.

[#] À base de sels de platine.

^{##} Une maladie de stade II-IIIa selon les critères de stadification de la 7^{ème} édition de l'AJCC/UICC.

AJCC : American Joint Committee on Cancer ; **UICC** : Union for International Cancer Control.

OPDIVO® + YERVOY® (nivolumab) + (ipilimumab)

MPM non résécable en 1^{ère} ligne

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

Efficacité²⁴

Un bénéfice en survie globale significatif*

- **Plus de 4 patients sur 10** en vie à 2 ans²⁴

Tolérance²⁴

Effets indésirables de grades 3/4 rapportés à 2 ans :²⁴

- **30 %** chez les patients du groupe Opdivo® + Yervoy®
- **32 %** chez les patients du groupe chimiothérapie.

Retrouvez la place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo® en page 6.

* Données d'efficacité sur la survie globale (critère principal) : la médiane de survie avec suivi minimum de 22,1 mois est de 18,1 mois (IC_{95%} : 16,8 ; 21,4) dans le bras Opdivo® + Yervoy® vs 14,1 mois (IC_{95%} : 12,4 ; 16,2) dans le bras chimiothérapie ; HR = 0,74 (IC_{95%} : 0,60 ; 0,91) - p = 0,002 ; le taux de survie globale à 24 mois est de 41% (IC_{95%} : 35,1 ; 46,5) dans le bras Opdivo® + Yervoy® vs 27% (IC_{95%} : 21,9 ; 32,4) dans le bras chimiothérapie.²⁴

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché ; **MPM** : Mésothéliome Pleural Malin.

Votre délégué médical vous propose une remise papier des informations prévues aux articles R.5122-8 et R.5122-11 du Code de la Santé Publique.

Si vous préférez, vous pouvez y avoir accès sur les liens disponibles ci-dessous.

Pour plus d'information sur les produits :



Veuillez consulter le RCP Opdivo® en flashant ce QR code ou *via* le lien de la base de données publique des médicaments :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php?page=1&choixRecherche=medicament&txtCaracteres=OPDIVO>



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

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



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

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



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

RÉFÉRENCES

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.
2. Résumé des Caractéristiques du Produit Yervoy®.
3. HAS. Avis de la Commission de la Transparence Opdivo® du 3 février 2016 dans le CBNPC localement avancé ou métastatique de type épidermoïde.
4. HAS. Avis de la Commission de la Transparence Opdivo® du 11 janvier 2017 dans le CBNPC localement avancé ou de type non épidermoïde.
5. HAS. Avis de la Commission de la Transparence Tecentriq® du 30 mai 2018 dans le CBNPC localement avancé ou métastatique.
6. JORF du 27/12/2016 - Arrêté du 22 décembre 2016 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale.
7. JORF du 04 mars 2017 - Arrêté du 3 mars 2017 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale.
8. HAS. Avis de la Commission de la Transparence Opdivo® du 18 octobre 2023 dans le CBNPC dans le traitement néoadjuvant.
9. JORF du 18 février 2025 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnées à l'article L. 162-22-7 du Code de la Sécurité sociale.
10. HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 17 novembre 2021 Opdivo® et Yervoy® en association dans le traitement de 1ère ligne des patients atteints de mésothéliome pleural malin non résecable.
11. JORF du 15 février 2022 relatif à la prise en charge de Opdivo® dans le mésothéliome pleural malin non résecable.
12. Ansell SM, Hurvitz SA, Koenig PA, *et al.* Phase I study of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with relapsed and refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2009 Oct 15;15(20):6446-53.
13. Felix J, Lambert J, Roelens M, *et al.* Ipilimumab reshapes T cell memory subsets in melanoma patients with clinical response. *Oncoimmunology.* 2016 Feb 18;5(7):1136045.
14. Pedicord VA, Montalvo W, Leiner IM, Allison JP. Single dose of anti-CTLA-4 enhances CD8+ T-cell memory formation, function, and maintenance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Jan 4;108(1):266-71.
15. De Coaña YP, Wolodarski M, Poschke I, *et al.* Ipilimumab treatment decreases monocytic MDSCs and increases CD8 effector memory T cells in long-term survivors with advanced melanoma. *Oncotarget.* 2017 Mar 28;8(13):21539-21553.
16. Weber JS, Hamid O, Chasalow SD, *et al.* Ipilimumab increases activated T cells and enhances humoral immunity in patients with advanced melanoma. *J Immunother.* 2012 Jan;35(1):89-97.
17. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627-39. Étude retenue dans le cadre de l'évaluation de l'AMM et du dossier de la Commission de la Transparence.
18. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer (CheckMate-017). *N Engl J Med* 2015;373(2):123-35. Étude retenue dans le cadre de l'évaluation de l'AMM et du dossier de la Commission de la Transparence.
19. Dossier dépôt AMM Opdivo® - Rapport de l'étude CheckMate-057. Addendum 02 - p21-27.
20. Dossier dépôt AMM Opdivo® - Rapport de l'étude CheckMate-017. Addendum 04 - p20-22.
21. Albiges L. *et al.* Subcutaneous versus intravenous nivolumab for renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2025;36(1):99-107.
22. Forde PM, *et al.* Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(21):1973-1985.
23. Forde P. M. *et al.* Overall Survival with Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2025;393(8):741-752.
24. Baas P, *et al.* First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Jan 30;397(10272):375-386.
25. Scherpereel A, *et al.* Five-Year Clinical Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma: CheckMate 743.
26. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4 data files. Bethesda, MD: National Cancer Institute (<https://evsnci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>).
27. Usach I. *et al.* Subcutaneous Injection of Drugs: Literature Review of Factors Influencing Pain Sensation at the Injection Site. *Adv Ther.* 2019;36(11):2986-2996.
28. Commission Européenne. Décision d'exécution de la commission du 28.10.2015 relative à l'autorisation de mise sur le marché d'Opdivo®.
29. HAS - Avis de la Commission de Transparence d' Opdivo® SC du 4 février 2026.
30. European Medicines Agency. Opdivo (nivolumab): EPAR – Assessment Report (Variation). EMA/CHMP/142870/2025; 2025. p79.
31. HAS. Avis de la Commission de Transparence de Keytruda® du 3 mai 2017 dans le CBNPC localement avancé ou métastatique.
32. JORF du 11 septembre 2026 relatif à la prise en charge de la forme sous-cutanée d'Opdivo®.

Opdivo® SC : un rythme d'administration flexible pour vos patients¹

OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

Q2W : pour un suivi rapproché

LU	MA	ME	JE	VE	SA	DI
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30					

600 mg toutes les 2 semaines

ou

OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

Q4W : pour un suivi mensuel

LU	MA	ME	JE	VE	SA	DI
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30					

1 200 mg toutes les 4 semaines