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

Bristol Myers Squibb®

COLORECTAL

NOUVEAU

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

En 1ère ligne du cancer colorectal métastatique et non résécable d'emblée dMMR/MSI-H

OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

OPDIVO® + YERVOY® : 1ÈRE ASSOCIATION D'IMMUNOTHÉRAPIES POUR VOS PATIENTS ATTEINTS DE CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE MSI-H/dMMR

Opdivo® IV est indiqué en association à l'ipilimumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée dans :

• le traitement de première ligne du cancer colorectal non résécable ou métastatique.[1]

Yervoy® est indiqué en association à nivolumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée dans :

• le traitement de première ligne du cancer colorectal non résécable ou métastatique.[2]

dMMR : *deficient Mismatch Repair* (déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN) ; **MSI-H :** *Microsatellite Instability-High* (instabilité microsatellitaire élevée).

©2026 Bristol Myers Squibb Company, tous droits réservés. 7356-FR-2600078 - PR - Septembre 2026 - 26/07/66367812/PM/012

Opdivo® IV + Yervoy® dans le cancer colorectal dMMR ou MSI-H*

Place dans la stratégie thérapeutique[2]

Opdivo® en association à Yervoy® en 1ère ligne

Dans le cancer colorectal métastatique, chez les patients résécables d'emblée, une chirurgie métastatique à visée curative est recommandée, accompagnée d'une chimiothérapie péri-opératoire (pré et post-opératoire).

Chez les patients non résécables d'emblée, l'utilisation d'une chimiothérapie en association à des thérapies ciblées, est recommandée en première ligne (sauf en cas de contre-indication : défaillance d'organe, score ECOG dégradé, insuffisance cardiaque).

Certaines tumeurs (environ 15 % des cas de cancer colorectaux) peuvent présenter une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR). Depuis 2021, KEYTRUDA® (pembrolizumab) est le traitement recommandé pour ces patients en 1ère ligne de traitement, avec une démonstration de supériorité notamment en survie sans progression par rapport à la chimiothérapie ± thérapies ciblées et sans démonstration sur la survie globale.

L'association OPDIVO® (nivolumab) / YERVOY® (ipilimumab) est une option de traitement de première ligne chez les patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR).

En l'absence de données cliniques spécifiques chez les patients non métastatiques (non inclus dans l'étude CheckMate 8HW) la commission de la Transparence n'a pas recommandé l'utilisation de cette association. [3]

Prise en charge

Opdivo® en association à Yervoy® en 1ère ligne

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 chez des patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CRC) métastatique et non résécables d'emblée avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) (JORF du 11/09/2026).[4]

ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group* ; **IV :** Intraveineuse.

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

Opdivo® IV + Yervoy® dans le cancer colorectal dMMR ou MSI-H*

Conditions de prescription et de délivrance d'Opdivo® et de Yervoy®

OPDIVO® (nivolumab)

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

YERVOY® (ipilimumab)

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

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

* Cancer Colorectal (CRC) avec déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H).
IV : Intraveineuse.

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

NOUVEAU

Maintenant disponible
sous forme d'un flacon de 600 mg solution injectable



OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

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

3-5 minutes

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

Opdivo® SC est indiqué en association à l'ipilimumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée dans :

- le traitement de première ligne du cancer colorectal non résécable ou métastatique (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Propriétés pharmacodynamiques du RCP Opdivo® SC).[1]

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

dMMR : *deficient Mismatch Repair* (déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN) ; **MSI-H :** *Microsatellite Instability-High* (instabilité microsatellitaire élevée).

OPDIVO® SC

Place dans la stratégie thérapeutique chez les adultes

- La place d'Opdivo® 600 mg, solution injectable pour administration par voie sous-cutanée, est identique à celle d'Opdivo® 10 mg/ml solution à diluer pour perfusion.[9]

Prise en charge

- Opdivo® SC est agréé aux collectivités et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS :
  • En association à l'ipilimumab uniquement dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) non résécables d'emblée (JORF du 11/09/2026 et du 18/09/2026). [10,11]

Conditions de prescription et délivrance

OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

- 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.

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

Règles de Déontologie de Bristol Myers Squibb

Bristol Myers Squibb s'engage à respecter la Charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion du médicament et le référentiel de certification en vigueur. Nos délégués médicaux et leurs accompagnants s'engagent à suivre les règles de déontologie de Bristol Myers Squibb, et se tiennent à votre disposition pour vous les présenter et répondre à vos éventuelles questions.

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

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

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

Indication d'Opdivo® en association à Yervoy® dans le cancer colorectal dMMR ou MSI-H* [1,2]

Opdivo® en association à Yervoy®, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée.

EN 1ÈRE LIGNE CHEZ L'ADULTE

Cancer colorectal métastatique et non résécable d'emblée

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

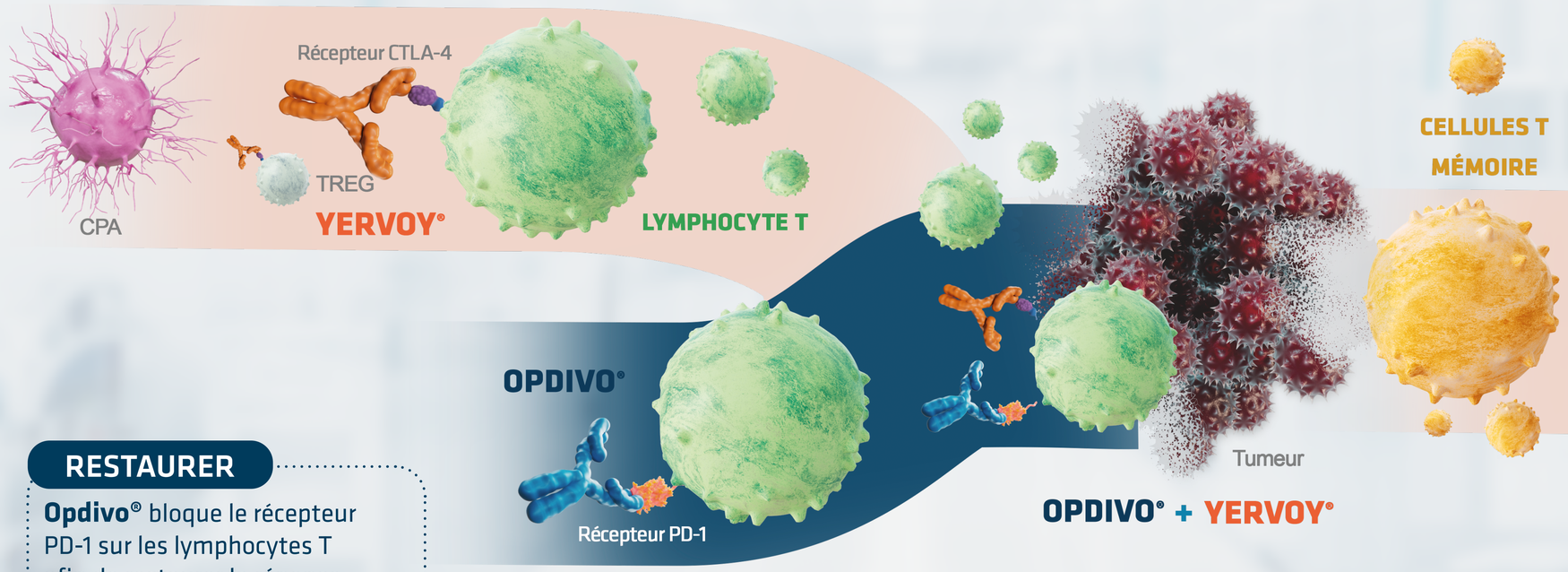
Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Quel est le mécanisme d'action d'Opdivo® + Yervoy ® ?

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]

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.[2,5,6]

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]

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigènes ; **CTLA-4 :** *Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein-4* ; **PD-1 :** *Programmed cell Death receptor-1* ; **TREG :** cellules T Régulatrices.

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

Étude CheckMate 8HW : quels résultats dans le traitement du cancer colorectal métastatique dMMR ou MSI-H ?

CheckMate 8HW

Méthodologie de l'étude CheckMate 8HW[1,3,7]

Étude de phase III randomisée, en ouvert, multinationale ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'association Opdivo® IV + Yervoy® *vs* Opdivo® IV seul et de l'association Opdivo® IV + Yervoy® *vs* chimiothérapie, avec ou sans thérapie ciblée, selon le choix de l'investigateur.

Population (n = 303)

Patients adultes atteints d'un cancer colorectal non résécable ou métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée et naïfs de traitement systémique antérieur pour la maladie métastatique.*

Critères d'inclusion

- Âge (18 ans ou plus)
- Cancer colorectal métastatique ou non résécable
- Instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR), tel que déterminé par les tests locaux. Les patients dont le statut MSI-H/dMMR a été confirmé par PCR ou par IHC des tests centralisés ont constitué la population évaluée dans le cadre du critère principal d'efficacité**
- Statut de performance ECOG de 0 ou 1
- Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1

Critères de non-inclusion

- Traitement antérieur par immunothérapie

* L'étude CheckMate 8HW globale prévoyait la randomisation de patients ayant reçu zéro, un, ou au moins deux traitements antérieurs. Toutefois, cette analyse intermédiaire se concentre sur les patients naïfs de traitement antérieur pour une maladie métastatique.

** L'évaluation centralisée du statut MSI-H par PCR (test Idylla MSI) et du statut dMMR par IHC (test Omnis MMR) a été réalisée rétrospectivement sur les échantillons tumoraux des patients utilisés pour la détermination au niveau local du statut MSI-H/dMMR.

ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group* ; **IHC :** Immunohistochimie ; **IV :** Intraveineuse ; **PCR :** *Polymerase Chain Reaction* ; **RECIST :** *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.*

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

Étude CheckMate 8HW : quels résultats dans le traitement du cancer colorectal métastatique dMMR ou MSI-H ?

CheckMate 8HW

Schéma de l'étude [1,3,7]

Patients naïfs de traitement pour le cancer colorectal métastatique :

Randomisation (2:2:1)

Opdivo® IV en monothérapie

- **Opdivo®** 240 mg par voie IV Q2S 6 cycles
- **Opdivo®** 480 mg par voie IV Q4S

Association Opdivo® IV + Yervoy® (n = 202)

- **Opdivo®** 240 mg par voie IV Q3S 4 cycles + **Yervoy®** 1 mg/kg par voie IV Q3S 4 cycles
- **Opdivo®** 480 mg par voie IV Q4S

Chimiothérapie au choix de l'investigateur, avec ou sans thérapie ciblée (n = 101)

mFOLFOX6 (acide folinique, fluorouracile et oxaliplatine) **OU** **FOLFIRI** (acide folinique, fluorouracile et irinotécan)

avec ou sans bevacizumab ou cetuximab

Les données présentées ci-après sont celles évaluées dans l'AMM et par la Commission de la Transparence. Elles sont issues de l'analyse intermédiaire de la survie sans progression (SSP) comparant l'association Opdivo® IV + Yervoy® *vs* chimiothérapie en 1ère ligne de traitement (cut-off du 12 octobre 2023).

Les patients du groupe chimiothérapie étaient autorisés à recevoir Opdivo® IV + Yervoy® en cas de progression de la maladie, confirmée par une évaluation en aveugle. Le schéma thérapeutique du groupe en cross-over était le suivant : Opdivo® IV à la dose de 240 mg toutes les 2 semaines pendant les 12 premières semaines, associé à Yervoy® à la dose de 1 mg/kg toutes les 6 semaines, puis Opdivo® IV à la dose de 480 mg toutes les 4 semaines, associé à Yervoy® à la dose de 1 mg/kg toutes les 6 semaines. À la date d'extraction de la base du 12/10/2023, un total de 45/101 (44,6 %) patients initialement randomisés dans le groupe chimiothérapie ont réalisé un cross-over pour recevoir Opdivo® IV + Yervoy®.

Les traitements dans tous les groupes ont été poursuivis jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, retrait du consentement, ou pendant un maximum de 2 ans dans les groupes Opdivo® IV + Yervoy® ainsi que chez les patients ayant bénéficié du cross-over vers Opdivo® IV + Yervoy®.

IV : Intraveineuse ; **Q2S :** toutes les 2 semaines ; **Q3S :** toutes les 3 semaines ; **Q4S :** toutes les 4 semaines.

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

Étude CheckMate 8HW : quels résultats dans le traitement du cancer colorectal métastatique dMMR ou MSI-H ?

CheckMate 8HW

Schéma de l'étude [1,7]

La randomisation était stratifiée selon :

- Localisation de la tumeur (droite ou gauche)
- Nombre de traitements antérieurs pour le cancer colorectal non résécable ou métastatique (0, 1 ou ≥ 2).

Co-critère primaire d'efficacité évalué chez les patients dont le statut MSI-H ou dMMR était confirmé au niveau central* :

- Survie sans progression (SSP) avec Opdivo® IV + Yervoy® *vs* chimiothérapie chez les patients recevant un traitement de première ligne pour la maladie métastatique selon les critères RECIST version 1.1, déterminée par le BICR

Au moment de cette analyse intermédiaire, les autres critères d'évaluation, y compris les données du bras Opdivo® IV seul, n'ont pas été testés en raison de la hiérarchie des tests :

Co-critère primaire d'efficacité évalué chez les patients dont le statut MSI-H ou dMMR était confirmé au niveau central* :

- Survie sans progression (SSP) avec Opdivo® IV + Yervoy® *vs* Opdivo® IV seul indépendamment de la ligne de traitement pour la maladie métastatique

Critères d'évaluation secondaires selon les tests hiérarchiques pré-spécifiés et évalués chez tous les patients randomisés dont le statut MSI-H ou dMMR était confirmé au niveau central* :

- Survie globale (OS)
- Survie sans progression (SSP), déterminée par l'évaluation de l'investigateur
- Survie sans progression (SSP), déterminée par le BICR chez tous les patients randomisés
- Taux de réponse objective (ORR) : défini comme la meilleure réponse globale confirmée (réponse complète ou partielle) selon les critères RECIST version 1.1, déterminée par le BICR

* Évalué respectivement par PCR (*Polymerase-Chain Reaction*) et immunohistochimie.

BICR : *Blinded Independent Central Review* ; **dMMR :** *deficient Mismatch Repair* (déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN) ; **IV :** Intraveineuse ; **MSI-H :** *Microsatellite Instability-High* (instabilité microsatellitaire élevée) ; **RECIST :** *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.*

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

Étude CheckMate 8HW : quels résultats dans le traitement du cancer colorectal métastatique dMMR ou MSI-H ?

CheckMate 8HW

Caractéristiques des patients à l'inclusion[7]

Caractéristiques, médianes (écarts interquartiles) ou n (%)	Opdivo® IV + Yervoy® (n = 202)	Chimiothérapie (n = 101)
Âge médian (intervalle) - ans	62 (21-86)	65 (26-87)
Distribution de l'âge - n (%)		
< 65 ans	117 (58)	46 (46)
≥ 65 ans	85 (42)	55 (54)
Sexe – n (%)		
Hommes	95 (47)	45 (45)
Femmes	107 (53)	56 (55)
Origine ethnique – n (%) †		
Blanche	176 (87)	85 (84)
Asiatique	19 (9)	13 (13)
Noire	2 (1)	2 (2)
Autre	5 (2)	1 (1)
Région géographique – n (%)		
États-Unis d'Amérique, Canada et Europe	133 (66)	71 (70)
Asie	19 (9)	11 (11)
Reste du monde	50 (25)	19 (19)
Statut de performance ECOG – n (%) ‡		
0	111 (55)	52 (51)
1	91 (45)	49 (49)

Caractéristiques, médianes (écarts interquartiles) ou n (%)	Opdivo® IV + Yervoy® (n = 202)	Chimiothérapie (n = 101)
Stade de la maladie au diagnostic initial – n (%) §		
Stade II	43 (21)	17 (17)
Stade III	73 (36)	35 (35)
Stade IV	85 (42)	49 (49)
Stade de la maladie à l'inclusion – n (%) §		
Stade IV A	80 (40)	43 (43)
Stade IV B	60 (30)	27 (27)
Stade IV C	62 (31)	31 (31)
Localisation de la tumeur – n (%)		
Droite	138 (68)	68 (67)
Gauche	64 (32)	33 (33)
Sites métastatiques – n (%) ¶		
Foie	76 (38)	42 (42)
Poumon	44 (22)	25 (25)
Péritoine	84 (42)	43 (43)

† L'origine ethnique était déclarée par les patients.
‡ Le statut de performance de l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) est évalué sur une échelle de 0 à 5, 0 indiquant l'absence de limitation fonctionnelle et les scores plus élevés indiquant un degré de handicap plus important.
§ Le stade du cancer colorectal a été déterminé à l'aide du système de stadification TNM (taille de la tumeur, atteinte des ganglions lymphatiques et présence de métastases) de l'*American Joint Committee on Cancer*. Le stade du cancer colorectal au moment du diagnostic initial n'a pas été rapporté chez un patient du groupe Opdivo® IV + Yervoy®.
¶ Les sites métastatiques n'ont pas été rapportés chez trois patients du groupe Opdivo® IV + Yervoy®. Les patients pouvaient présenter plus d'un site métastatique.

ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group* ; **IV :** Intraveineuse.

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

Étude CheckMate 8HW : quels résultats dans le traitement du cancer colorectal métastatique dMMR ou MSI-H ?

CheckMate 8HW

Caractéristiques des patients à l'inclusion[7]

Caractéristiques, médianes (écarts interquartiles) ou n (%)	Opdivo® IV + Yervoy® (n = 202)	Chimiothérapie (n = 101)
Statut MSI-H ou dMMR confirmé au niveau central – n (%)		
Oui	171 (85)	84 (83)
Non	31 (15)	17 (17)
MSS et pMMR	21 (10)	12 (12)
MSS ou pMMR*	6 (3)	0
Autres**	4 (2)	5 (5)
Statut tumoral de PD-L1 – n (%)††		
< 1 %	145 (72)	80 (79)
≥ 1 %	43 (21)	12 (12)
Statut des mutations BRAF, KRAS et NRAS – n (%)		
BRAF, KRAS et NRAS non mutés	47 (23)	23 (23)
BRAF muté	52 (26)	24 (24)
KRAS ou NRAS mutés	43 (21)	21 (21)
BRAF et KRAS ou NRAS mutés	5 (2)	2 (2)
Inconnu	55 (27)	31 (31)

Caractéristiques, médianes (écarts interquartiles) ou n (%)	Opdivo® IV + Yervoy® (n = 202)	Chimiothérapie (n = 101)
Antécédents cliniques du syndrome de Lynch – n (%)‡		
Oui	22 (11)	17 (17)
Non	135 (67)	49 (49)
Inconnu	44 (22)	30 (30)
Non rapporté	1 (< 1)	5 (5)
Traitements systémiques antérieurs – n (%)		
Tout traitement systémique antérieur	67 (33)	32 (32)
Type de traitement systémique antérieur – n (%)		
Néoadjuvant	7/67 (10)	5/32 (16)
Adjuvant	60/67 (90)	27/32 (84)
Métastatique‡‡	2/67 (3)	2/32 (6)

* Parmi les patients du groupe Opdivo® IV + Yervoy®, quatre présentaient des tumeurs avec système de réparation de mésappariements de l'ADN fonctionnel (pMMR) et n'ont pas été testés pour l'instabilité microsatellitaire ; deux patients avaient des tumeurs microsatellites stables (MSS) et n'ont pas pu être évalués pour le statut de réparation des mésappariements.

** Au total, neuf patients n'ont pas pu être évalués ou n'ont pas été testés pour l'instabilité microsatellitaire et le statut de réparation des mésappariements (quatre patients dans le groupe Opdivo® IV + Yervoy® et cinq patients dans le groupe chimiothérapie).

†† L'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales était indéterminée, n'a pas pu être évaluée ou n'était pas disponible pour 14 patients du groupe Opdivo® IV + Yervoy® et pour 9 patients du groupe chimiothérapie.

‡ Le syndrome de Lynch est une maladie génétique héréditaire qui confère une prédisposition à certains cancers, notamment le cancer colorectal.

‡‡ Quatre patients ayant déjà reçu un traitement systémique antérieur dans le cancer colorectal métastatique ont été répartis par erreur dans les groupes de traitement de première ligne : deux patients dans le groupe Opdivo® IV + Yervoy® et deux patients dans le groupe chimiothérapie.

dMMR : *deficient Mismatch Repair* (déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN) ; **IV :** Intraveineuse ; **PD-L1 :** *Programmed Death-Ligand 1* ; **pMMR :** *proficient Mismatch Repair* (système de réparation des mésappariements de l'ADN fonctionnel) ; **MSI-H :** *Microsatellite Instability-High* (instabilité microsatellitaire élevée) ; **MSS :** Microsatellites Stables.

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

Étude CheckMate 8HW : quels résultats dans le traitement du cancer colorectal métastatique dMMR ou MSI-H ?

CheckMate 8HW

Place dans la stratégie thérapeutique [3]

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

OPDIVO® IV EN ASSOCIATION À YERVOY® DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER COLORECTAL

Dans le cancer colorectal métastatique, chez les patients résécables d'emblée, une chirurgie métastatique à visée curative est recommandée, accompagnée d'une chimiothérapie péri-opératoire (pré et post-opératoire).

Chez les patients non résécables d'emblée, l'utilisation d'une chimiothérapie en association à des thérapies ciblées, est recommandée en première ligne (sauf en cas de contre-indication : défaillance d'organe, score ECOG dégradé, insuffisance cardiaque).

Certaines tumeurs (environ 15 % des cas de cancer colorectaux) peuvent présenter une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR). Depuis 2021, KEYTRUDA® (pembrolizumab) est le traitement recommandé pour ces patients en 1ère ligne de traitement, avec une démonstration de supériorité notamment en survie sans progression par rapport à la chimiothérapie ± thérapies ciblées et sans démonstration sur la survie globale.

L'association OPDIVO® (nivolumab) / YERVOY® (ipilimumab) est une option de traitement de première ligne chez les patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR).

En l'absence de données cliniques spécifiques chez les patients non métastatiques (non inclus dans l'étude CheckMate 8HW) la commission de la Transparence n'a pas recommandé l'utilisation de cette association.

ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group ;* **IV :** Intraveineuse.

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

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

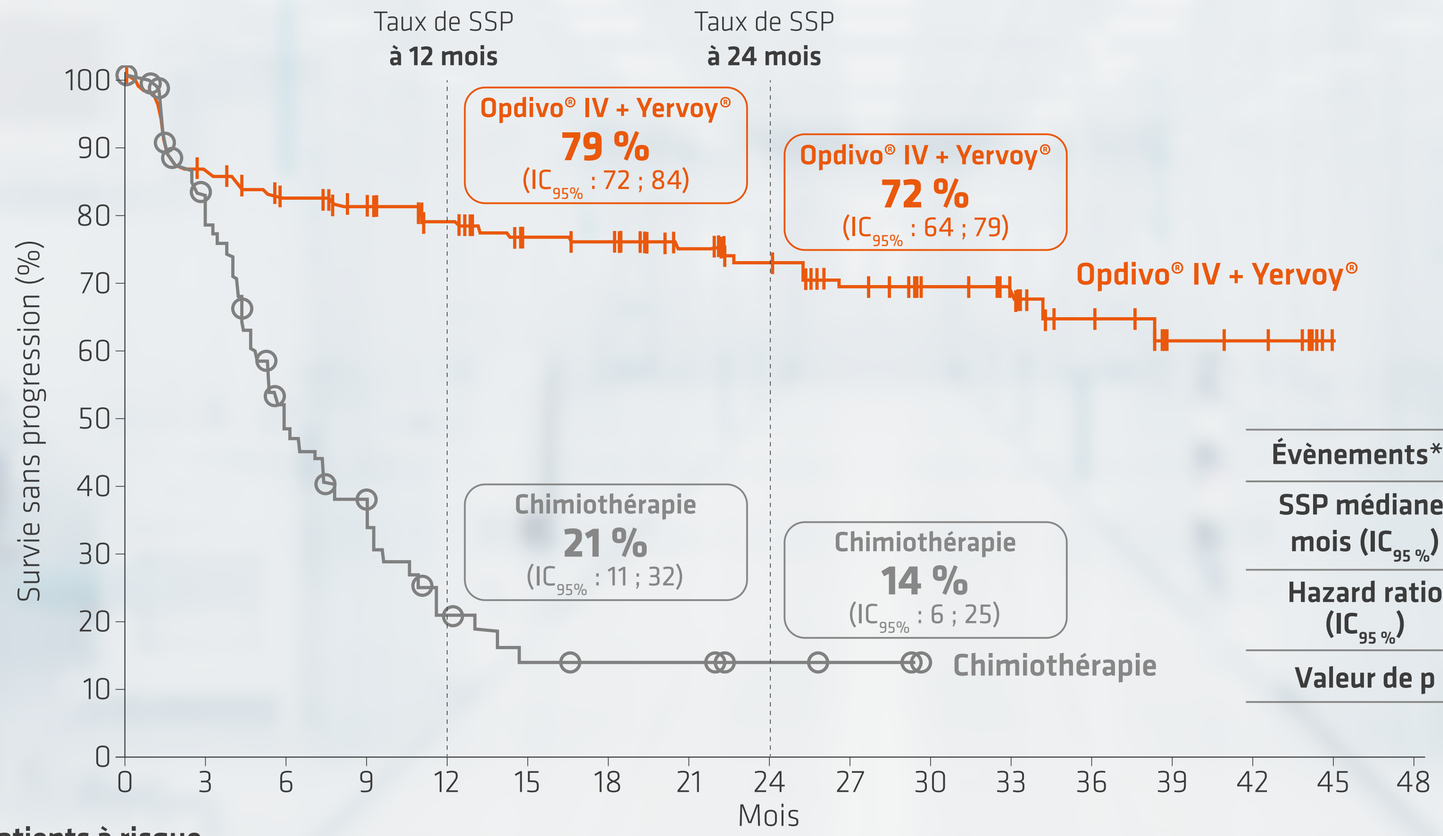
Étude CheckMate 8HW : quels résultats dans le traitement du cancer colorectal métastatique dMMR ou MSI-H ?

CheckMate 8HW

Opdivo® IV + Yervoy® : un taux de survie sans progression multiplié par 5 de vos patients MSI-H/dMMR en 1ère ligne métastatique*[1,7]

Survie sans progression (SSP) chez les patients présentant une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) confirmée au niveau central

Co-critère primaire d'efficacité de l'étude (suivi médian de 31,5 mois)



	Opdivo® IV + Yervoy® (n = 171)	Chimiothérapie (n = 84)
Évènements**	48 (28 %)	52 (62 %)
SSP médiane, mois ($IC_{95\,\%}$)	NA (38,4 ; NE)	5,9 (4,4 ; 7,8)
Hazard ratio ($IC_{95\,\%}$)	0,21 (0,14 ; 0,32)	
Valeur de p	< 0,0001***	

Nombre de patients à risque

Opdivo® IV + Yervoy®	171	144	132	122	108	95	92	77	64	53	42	37	22	10	9	1	0
Chimiothérapie	84	53	29	20	10	6	5	5	3	2	0	0	0	0	0	0	0

* À 2 ans, *vs* chimiothérapie (étude CheckMate 8HW). ** Les évènements incluent la progression de la maladie ou le décès. *** Selon un test de rang bilatéral stratifié du log-rank.

dMMR : *deficient Mismatch Repair* (déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN) ; **IC :** Intervalle de Confiance ; **IV :** Intraveineuse ; **MSI-H :** *Microsatellite Instability-High* (instabilité microsatellitaire élevée) ; **NA :** Non Atteinte ; **NE :** Non Estimée.

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

Étude CheckMate 8HW : quels résultats dans le traitement du cancer colorectal métastatique dMMR ou MSI-H ?

CheckMate 8HW

Données de tolérance de l'étude[7]

Effets indésirables liés au traitement chez tous les patients traités (suivi médian de 31,5 mois)*

	Opdivo® IV + Yervoy® (n = 200)		Chimiothérapie (n = 88)	
	Tout grade	Grade 3 ou 4	Tout grade	Grade 3 ou 4
	Nombre de patients avec un EI (%)			
Tous les EI liés au traitement	160 (80)	46 (23)	83 (94)	42 (48)
EI graves liés au traitement	38 (19)	32 (16)	17 (19)	14 (16)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	33 (16)	23 (12)	28 (32)	9 (10)
EI ayant entraîné un décès**	2 (1)		0	
Évènements indésirables survenus chez ≥ 10 % des patients traités dans chaque groupe				
Prurit	45 (22)	0	4 (5)	0
Diarrhées	42 (21)	2 (1)	45 (51)	4 (5)
Hypothyroïdisme	32 (16)	2 (1)	0	0
Asthénie	28 (14)	2 (1)	31 (35)	5 (6)
Fatigue	26 (13)	1 (< 1)	12 (14)	0
Éruption cutanée	21 (10)	2 (1)	7 (8)	1 (1)
Augmentation du taux d'ALAT	20 (10)	3 (2)	3 (3)	0
Insuffisance surrénalienne	20 (10)	6 (3)	0	0
Nausées	10 (5)	0	41 (47)	2 (2)
Diminution de l'appétit	10 (5)	1 (< 1)	20 (23)	1 (1)
Anémie	5 (2)	0	14 (16)	3 (3)
Vomissements	4 (2)	0	18 (20)	1 (1)
Neutropénie	3 (2)	0	19 (22)	9 (10)
Alopécie	3 (2)	0	10 (11)	0
Stomatite	1 (< 1)	0	11 (12)	0
Diminution du taux de neutrophiles	1 (< 1)	1 (< 1)	14 (16)	6 (7)
Neuropathie périphérique	0	0	12 (14)	1 (1)

* Les données sont présentées pour les patients ayant reçu au moins une dose du traitement assigné. Tous les évènements ont été rapportés entre la première dose de traitement et 30 jours après la dernière dose de traitement. Pour les patients qui sont passés du groupe chimiothérapie au traitement par Opdivo® IV + Yervoy® (groupe cross-over), les données recueillies à partir de la date de la première dose d'Opdivo® IV + Yervoy® ont été exclues, à l'exception du nombre de décès.

** Les évènements indésirables liés au traitement ayant entraîné un décès ont été signalés, quelle que soit la période. Les décès liés au traitement dans le groupe ayant reçu l'association Opdivo® IV + Yervoy® étaient dus à une myocardite et à une pneumopathie inflammatoire. Dans le groupe sous chimiothérapie, un décès, dû à une myocardite aiguë, est survenu après que le patient soit passé de la chimiothérapie à Opdivo® IV + Yervoy®, mais il n'était pas lié à la chimiothérapie.

ALAT : Alanine Aminotransférases ;
EI : Effets Indésirables ;
IV : Intraveineuse.

Profil de tolérance d'Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) [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 liées à l'administration, comprenant une carte patient. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

Chez les patients adultes, dans l'ensemble des données poolées d'Opdivo® administré en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) dans différents types de tumeurs (n = 2 626), avec un suivi minimum allant de 6 à 47 mois :

- Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %) ont été : fatigue (47 %), éruption cutanée (37 %), diarrhée (35 %), prurit (29 %), nausée (27 %), douleur musculo-squelettique (26 %), fièvre (23 %), diminution de l'appétit (22 %), toux (21 %), douleurs abdominales (18 %), vomissements (18 %), constipation (18 %), arthralgie (18 %), dyspnée (17 %), hypothyroïdie (16 %), céphalée (15 %), infection des voies aériennes supérieures (13 %), œdème (13 %) et sensation vertigineuse (10 %).
- L'incidence des effets indésirables de grades 3 à 5 était de 66 % pour Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie), dont 1,0 % de cas d'effets indésirables d'issue fatale attribués au traitement à l'étude.
- Chez les patients traités par Opdivo® 1 mg/kg en association à Yervoy® 3 mg/kg pour un mélanome, les effets indésirables signalés avec un taux d'incidence supérieur de ≥ 10 % par rapport aux taux signalés dans l'ensemble des données poolées d'Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) ont été : fatigue (62 %), éruption cutanée (57 %), diarrhée (52 %), nausée (42 %), prurit (40 %), fièvre (36 %) et céphalée (26 %).
- Chez les patients traités par Opdivo® 360 mg en association à Yervoy® 1 mg/kg et à une chimiothérapie pour un CBNPC, les effets indésirables signalés avec un taux d'incidence supérieur de ≥ 10 % par rapport aux taux signalés dans l'ensemble des données poolées d'Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) ont été : anémie (32 %) et neutropénie (15 %).
- 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® 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. Un diagnostic précoce et un traitement agressif sont essentiels pour prendre en charge la morbidité et le risque de mortalité associés.
- Les effets indésirables présentés dans le tableau ci-après peuvent ne pas être entièrement attribuables à Opdivo® en association à d'autres agents thérapeutiques, mais peuvent être dus en partie à la maladie sous-jacente ou au médicament utilisé en association.
- La sécurité du nivolumab administré en monothérapie par voie sous-cutanée était similaire au profil de sécurité connu de la formulation intraveineuse de nivolumab, avec un effet indésirable supplémentaire de réaction au site d'injection (7 % dans le bras nivolumab par voie sous-cutanée [n = 247] contre 0 % dans le bras nivolumab par voie intraveineuse [n = 245])

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules.
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.

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

Profil de tolérance d'Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) [1,2]

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

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$^{\Delta}$, thrombopénies$^{\Delta}$, leucopénie$^{\Delta}$, lymphopénie$^{\Delta}$, neutropénie$^{\Delta}$	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$^{\Delta}$, hypoglycémie$^{\Delta}$	Déshydratation, hypoalbuminémie, hypophosphatémie, perte de poids
Affections du système nerveux	Céphalées	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

* Des cas d'issue fatale ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours.
$^{\Delta}$ 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®.
MPM : Mésothéliome Pleural Malin ; **RCP :** Résumé des Caractéristiques du Produit.
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.

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

Profil de tolérance d'Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) [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], arthralgie	Spasmes musculaires, faiblesse musculaire, arthrite
Affections du rein et des voies urinaires		Insuffisance rénale (incluant insuffisance rénale aiguë)*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, fièvre, œdème (incluant œdème périphérique)	Douleur thoracique, douleur, frissons
Investigations	Augmentation du taux de phosphatases alcalines[Δ], augmentation du taux d'ASAT[Δ], augmentation du taux d'ALAT[Δ], augmentation du taux de bilirubine totale[Δ], augmentation du taux de créatinine[Δ], augmentation de l'amylase[Δ], augmentation de la lipase[Δ], hyponatrémie[Δ], hyperkaliémie[Δ], hypokaliémie[Δ], hypercalcémie[Δ], hypocalcémie[Δ], hypomagnésémie[Δ]	Hypernatrémie[Δ], hypermagnésémie[Δ], augmentation du taux de la thyréostimuline, 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.
ALAT : Alanine Aminotransférases ; **ASAT :** Aspartate Aminotransférases ; **RCP :** Résumé des Caractéristiques du Produit.
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.

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

Effets indésirables de grades 3 à 5, données poolées dans différents types de tumeurs [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 liées à l'administration, comprenant une carte patient. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

Effets indésirables	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Grade 5 (%)
Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique (incluant pneumopathie interstitielle diffuse)	1,0	0,3	0,2
Diarrhées ou colites d'origine immunologique[a]	6,4	0,2	< 0,1
Hépatite d'origine immunologique[b]	8,3	1,3	0,3
Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique	0,8	0,4	< 0,1
Endocrinopathies d'origine immunologique			
- Troubles thyroïdiens	1,0	-	-
- Hypophysite (incluant une hypophysite lymphocytaire)	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	-*
Hypersensibilités/réactions à la perfusion	0,2	< 0,1	-

a. Chez les patients traités par Opdivo® 1 mg/kg en association à Yervoy® 3 mg/kg pour un mélanome, l'incidence des diarrhées ou colites de grade 3 était de 15,8 % et celle de grade 4 était de 0,4 %.
b. Chez les patients traités par Opdivo® 1 mg/kg en association avec Yervoy® 3 mg/kg pour un mélanome, l'incidence des anomalies des tests de la fonction hépatique de grade 3 était de 15,8 % et celle de grade 4 était de 1,8 %. Chez les patients traités par nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg pour un CHC, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique de Grade 3 était de 14,2 % et celle de Grade 4 était de 2,7 %.
c. Chez les patients traités par Opdivo® 1 mg/kg en association à Yervoy® 3 mg/kg pour un mélanome, l'incidence des éruptions cutanées de grade 3 était de 7,8 %.
* De rares cas de SSJ et de NET dont certains d'issue fatale ont été observés.
CHC : Carcinome Hépatocellulaire ; **RCP :** Résumé des Caractéristiques du Produit.
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.

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

Effets indésirables de grades 3-4, données poolées dans différents types de tumeurs [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 liées à l'administration, comprenant une carte patient. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.

Anomalies des valeurs biologiques	Grades 3-4 (%)
Anémies*	4,8
Thrombopénies	1,8
Leucopénies	2,2
Lymphopénies	6,9
Neutropénies	3,3
Augmentations du taux de phosphatases alcalines	2,7
Augmentations du taux d'ASAT	9,8
Augmentations du taux d'ALAT**	9,3
Augmentations du taux de bilirubine totale	2,3
Augmentations du taux de créatinine	1,8
Hypoalbuminémies	1,4
Hyperglycémies	7,1
Hypoglycémies	0,7
Augmentations de l'amylase	7,8
Augmentations de la lipase	16,3
Hypocalcémies	0,8
Hypernatrémies	0,2
Hypercalcémies	0,8
Hyperkaliémies	2,0
Hypermagnésémies	0,8
Hypomagnésémies	0,4
Hypokaliémies	3,0
Hyponatrémies	8,7

* 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.
** Chez les patients traités par nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 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 %).
ALAT : Alanine Aminotransférases ; **ASAT :** Aspartate Aminotransférases.
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.

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

Définitions des grades de toxicité [8]

Les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0).[8]

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

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

* 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.

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

Définitions des grades de toxicité [8]

Les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0).[8]

Hépatite

■ Augmentation des transaminases sériques (ALAT/ASAT)

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

■ Augmentation de la bilirubine totale sérique

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

Néphrite et dysfonction rénale

■ Augmentation de la créatinine

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

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

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

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

Définitions des grades de toxicité [8]

Les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0).[8]

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

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

* 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.

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

Définitions des grades de toxicité [8]

Les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0).[8]

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

■ Dermatite bulleuse

Grade 3 : bulles couvrant > 30 % de la surface corporelle ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne**
Grade 4 : bulles couvrant > 30 % de la surface corporelle ; associés à une déshydratation ou des anomalies électrolytiques ; nécessitant une surveillance dans un service de soins intensifs ou de grands brûlés

■ Éruption maculopapuleuse

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

■ Éruption acnéiforme

Grade 3 : papules et/ou pustules couvrant > 30 % de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne** ; associées à une surinfection locale nécessitant une antibiothérapie orale
Grade 4 : papules et/ou pustules (quel que soit le % de surface corporelle atteinte), associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée et associées à une surinfection cutanée étendue nécessitant une antibiothérapie IV ; mise en jeu du pronostic vital

Myocardite

Grade 2 : symptomatique lors d'un effort léger à modéré
Grade 3 : sévère avec symptômes au repos ou lors d'une activité ou un effort léger ; nécessitant un traitement
Grade 4 : mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex : traitement en IV ou support hémodynamique mécanique)

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

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

** 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.

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

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

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

- Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy®, si l'un des traitements est suspendu, l'autre traitement devra aussi être suspendu. Si l'administration est reprise après un temps différé, le traitement en association ou Opdivo® en monothérapie peut être repris sur la base de l'évaluation individuelle du patient.
- Si un patient développe des signes et symptômes de myotoxicité, une surveillance étroite doit être mise en place et le patient doit être adressé à un spécialiste pour évaluation et traitement sans délai.
- En cas d'apparition de signes ou symptômes de SSJ ou de NET, le traitement par Opdivo® en monothérapie ou Opdivo® en association à Yervoy® doit être interrompu et le patient doit être adressé à un service spécialisé pour évaluation et traitement.
- Si le diagnostic de colite d'origine immunologique réfractaire aux corticoïdes est confirmé, l'ajout d'un agent immunosuppresseur alternatif au traitement par corticoïdes ou le remplacement du traitement par corticoïdes doivent être envisagés.
- 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® en monothérapie ou 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. Un diagnostic précoce et un traitement agressif sont essentiels pour prendre en charge la morbidité et le risque de mortalité associés.
- **Opdivo® en monothérapie ou Opdivo® en association à d'autres agents thérapeutiques doit être définitivement arrêté en cas de :**
  - **Effets indésirables de Grade 4 ou Grade 3 récidivants.**
  - **Effets indésirables de Grade 2 ou 3 persistants malgré la prise en charge.**

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®.

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

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

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

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

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

EII	SÉVÉRITÉ	MODIFICATION DE TRAITEMENT
Pneumopathie inflammatoire	Pneumopathie de Grade 2	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes, l'amélioration des anomalies radiographiques, et la fin du traitement par corticoïdes.
	Pneumopathie de Grade 3 ou 4	Arrêt définitif du traitement.
Diarrhées ou colites	Diarrhée ou colite de Grade 2	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire.
	Diarrhée ou colite de Grade 3 * Opdivo®	* Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes.
	# Opdivo® + Yervoy®[a]	# Arrêt définitif du traitement.
	Diarrhée ou colite de Grade 4	Arrêt définitif du traitement.

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®.

Les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).[8]
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. **b**. La recommandation pour l'utilisation d'un traitement substitutif hormonal est fournie en rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP Opdivo®. **c.** La tolérance de la reprise du traitement par Opdivo® ou par Opdivo® en association à Yervoy®, chez les patients ayant présenté précédemment une myocardite d'origine immunologique, n'est pas connue. **d.** Se présentant comme un chevauchement de deux ou des trois affections. Le grade le plus sévère du CTCAE parmi les événements individuels doit être pris en compte pour évaluer la recommandations de modification du traitement.
CHC : Carcinome Hépatocellulaire ; **EII :** Effets Indésirables d'origine Immunologique ; **LSN :** Limite Supérieure de la Normale ; **RCP :** Résumé des Caractéristiques du Produit.
Pour plus d'informations, veuillez consulter le RCP Opdivo® et Yervoy®.
Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy® ou à d'autres agents thérapeutiques, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement.

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

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

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

EII	SÉVÉRITÉ	MODIFICATION DE TRAITEMENT
Hépatite sans CHC	Élévation de Grade 2 des aspartate aminotransférases (ASAT), des alanine aminotransférases (ALAT), ou de la bilirubine totale	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'au retour des valeurs biologiques aux valeurs initiales et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire.
	Élévation de Grade 3 ou 4 des ASAT, ALAT, ou de la bilirubine totale	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.

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®.

Les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).[8]
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. **b**. La recommandation pour l'utilisation d'un traitement substitutif hormonal est fournie en rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP Opdivo®. **c.** La tolérance de la reprise du traitement par Opdivo® ou par Opdivo® en association à Yervoy®, chez les patients ayant présenté précédemment une myocardite d'origine immunologique, n'est pas connue. **d.** Se présentant comme un chevauchement de deux ou des trois affections. Le grade le plus sévère du CTCAE parmi les événements individuels doit être pris en compte pour évaluer la recommandations de modification du traitement.
CHC : Carcinome Hépatocellulaire ; **EII :** Effets Indésirables d'origine Immunologique ; **LSN :** Limite Supérieure de la Normale ; **RCP :** Résumé des Caractéristiques du Produit.
Pour plus d'informations, veuillez consulter le RCP Opdivo® et Yervoy®.
Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy® ou à d'autres agents thérapeutiques, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement.

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

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

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

EII	SÉVÉRITÉ	MODIFICATION DE TRAITEMENT
Hépatite avec CHC	Si la valeur initiale des taux d'ASAT/ALAT se trouve dans les limites de la normale et augmente à > 3 fois et ≤ 10 fois la LSN ou si la valeur initiale des taux d'ASAT/ALAT est > 1 fois et ≤ 3 fois la LSN et augmente à > 5 fois et ≤ 10 fois la LSN ou si la valeur initiale des taux d'ASAT/ALAT est > 3 fois et ≤ 5 fois la LSN et augmente à > 8 fois et ≤ 10 fois la LSN	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'au retour des valeurs biologiques aux valeurs initiales et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire.
	La valeur des taux d'ASAT/ALAT augmente à > 10 fois la LSN ou la bilirubine totale augmente à > 3 fois la LSN	Arrêt définitif du traitement.

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®.

Les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).[8]
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. **b**. La recommandation pour l'utilisation d'un traitement substitutif hormonal est fournie en rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP Opdivo®. **c.** La tolérance de la reprise du traitement par Opdivo® ou par Opdivo® en association à Yervoy®, chez les patients ayant présenté précédemment une myocardite d'origine immunologique, n'est pas connue. **d.** Se présentant comme un chevauchement de deux ou des trois affections. Le grade le plus sévère du CTCAE parmi les événements individuels doit être pris en compte pour évaluer la recommandations de modification du traitement.
CHC : Carcinome Hépatocellulaire ; **EII :** Effets Indésirables d'origine Immunologique ; **LSN :** Limite Supérieure de la Normale ; **RCP :** Résumé des Caractéristiques du Produit.
Pour plus d'informations, veuillez consulter le RCP Opdivo® et Yervoy®.
Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy® ou à d'autres agents thérapeutiques, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement.

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

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

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

EII	SÉVÉRITÉ	MODIFICATION DE TRAITEMENT
Néphrite et dysfonction rénale	Élévation de la créatininémie de Grade 2 ou 3	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'au retour de la créatininémie à la valeur initiale et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes.
	Élévation de la créatininémie de Grade 4	Arrêt définitif du traitement.
Endocrinopathies	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypophysite symptomatiques de Grade 2 ou 3 Insuffisance surrénalienne de Grade 2 Diabète de Grade 3	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes (s'il s'est avéré nécessaire pour les symptômes d'une inflammation aiguë). Le traitement doit être maintenu en cas de traitement substitutif hormonal[b] tant qu'il n'y a pas de présence de symptômes.
	Hypothyroïdie de Grade 4, hyperthyroïdie de Grade 4, hypophysite de Grade 4 Insuffisance surrénalienne de Grade 3 ou 4 Diabète de Grade 4	Arrêt définitif du traitement.

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®.

Les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).[8]
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. **b**. La recommandation pour l'utilisation d'un traitement substitutif hormonal est fournie en rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP Opdivo®. **c.** La tolérance de la reprise du traitement par Opdivo® ou par Opdivo® en association à Yervoy®, chez les patients ayant présenté précédemment une myocardite d'origine immunologique, n'est pas connue. **d.** Se présentant comme un chevauchement de deux ou des trois affections. Le grade le plus sévère du CTCAE parmi les événements individuels doit être pris en compte pour évaluer la recommandations de modification du traitement.
CHC : Carcinome Hépatocellulaire ; **EII :** Effets Indésirables d'origine Immunologique ; **LSN :** Limite Supérieure de la Normale ; **RCP :** Résumé des Caractéristiques du Produit.
Pour plus d'informations, veuillez consulter le RCP Opdivo® et Yervoy®.
Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy® ou à d'autres agents thérapeutiques, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement.

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

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

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

EII	SÉVÉRITÉ	MODIFICATION DE TRAITEMENT
Effets indésirables cutanés	Éruption cutanée de Grade 3	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes.
	Éruption cutanée de Grade 4	Arrêt définitif du traitement.
	Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou Nécrolyse Épidermique Toxique (NET)	Arrêt définitif du traitement (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP Opdivo® et du RCP Yervoy®).
Myocardite	Myocardite de Grade 2	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes. [c]
	Myocardite de Grade 3 ou 4	Arrêt définitif du traitement.

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®.

Les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).[8]
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. **b**. La recommandation pour l'utilisation d'un traitement substitutif hormonal est fournie en rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP Opdivo®. **c.** La tolérance de la reprise du traitement par Opdivo® ou par Opdivo® en association à Yervoy®, chez les patients ayant présenté précédemment une myocardite d'origine immunologique, n'est pas connue. **d.** Se présentant comme un chevauchement de deux ou des trois affections. Le grade le plus sévère du CTCAE parmi les événements individuels doit être pris en compte pour évaluer la recommandations de modification du traitement.
CHC : Carcinome Hépatocellulaire ; **EII :** Effets Indésirables d'origine Immunologique ; **LSN :** Limite Supérieure de la Normale ; **RCP :** Résumé des Caractéristiques du Produit.
Pour plus d'informations, veuillez consulter le RCP Opdivo® et Yervoy®.
Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy® ou à d'autres agents thérapeutiques, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement.

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

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

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

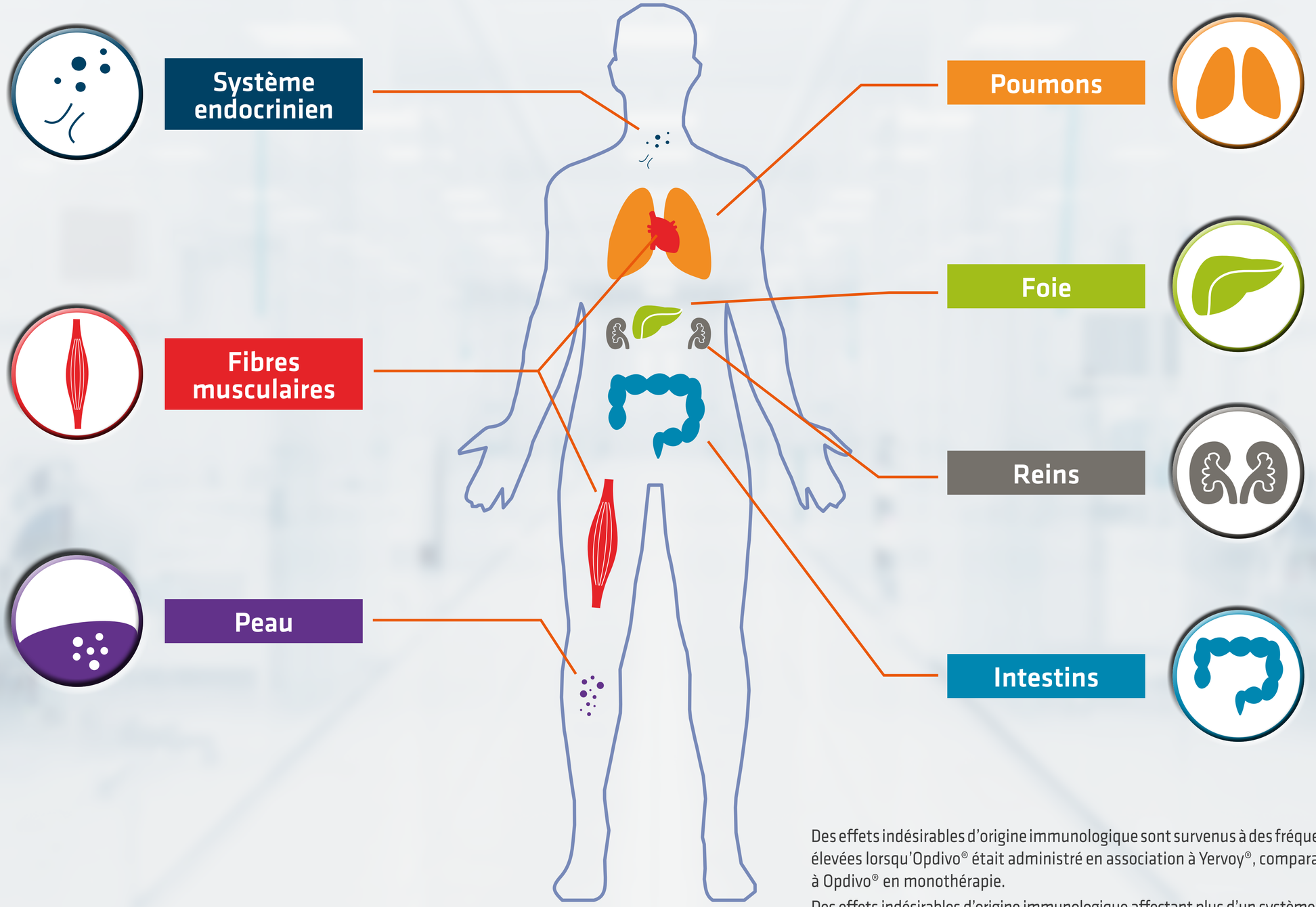
EII	SÉVÉRITÉ	MODIFICATION DE TRAITEMENT
Syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave [d]	Syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave de Grade 2	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes. [c]
	Syndrome de chevauchement 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.

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®.

Les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).[8]
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. **b**. La recommandation pour l'utilisation d'un traitement substitutif hormonal est fournie en rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP Opdivo®. **c.** La tolérance de la reprise du traitement par Opdivo® ou par Opdivo® en association à Yervoy®, chez les patients ayant présenté précédemment une myocardite d'origine immunologique, n'est pas connue. **d.** Se présentant comme un chevauchement de deux ou des trois affections. Le grade le plus sévère du CTCAE parmi les événements individuels doit être pris en compte pour évaluer la recommandations de modification du traitement.
CHC : Carcinome Hépatocellulaire ; **EII :** Effets Indésirables d'origine Immunologique ; **LSN :** Limite Supérieure de la Normale ; **RCP :** Résumé des Caractéristiques du Produit.
Pour plus d'informations, veuillez consulter le RCP Opdivo® et Yervoy®.
Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy® ou à d'autres agents thérapeutiques, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement.

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

Modifications de traitement : prise en charge des EII selon le classement par organe [1,2,8]



EII : Effets Indésirables d'origine Immunologique.

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.

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

Modifications de traitement : prise en charge des EII selon le classement par organe [1,2,8]

Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique[1,2,8]

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 liées 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.

EII : Effets Indésirables d'origine Immunologique.
Pour plus d'informations, veuillez consulter le RCP Opdivo® et le RCP Yervoy®.

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

Modifications de traitement : prise en charge des EII selon le classement par organe [1,2,8]

Colite et diarrhée d'origine immunologique[1,2,8]

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 liées 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.

GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
Suspendre Opdivo® ou l'association Opdivo® + Yervoy® Si les symptômes persistent, une **corticothérapie** à la dose de **0,5 à 1 mg/kg/j** de méthylprednisolone ou équivalent doit être **débutée.**	**Suspendre Opdivo® ou arrêter définitivement l'association Opdivo® + Yervoy®*** Une **corticothérapie** à la dose de **1 à 2 mg/kg/j** de méthylprednisolone ou équivalent doit être **débutée.**	**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.**

EII : Effets Indésirables d'origine Immunologique.

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

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

Modifications de traitement : prise en charge des EII selon le classement par organe [1,2,8]

Colite et diarrhée d'origine immunologique[1,2,8]

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 liées 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.

Amélioration de la colite de Grade 2	Aggravation ou absence d'amélioration	Amélioration de la colite de Grade 3	Aggravation ou absence d'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.	**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.	**Après réduction progressive des corticoïdes sur une période d'au moins 1 mois** **Possibilité** de **reprendre le traitement** par Opdivo®.	**Arrêter définitivement Opdivo®**

EII : Effets Indésirables d'origine Immunologique.

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

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

Modifications de traitement : prise en charge des EII selon le classement par organe [1,2,8]

Hépatite d'origine immunologique[1,2,8]

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 liées 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.

Amélioration

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

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

Aggravation ou absence d'amélioration

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

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

GRADE 3 OU 4

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

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

EII : Effets Indésirables d'origine Immunologique.
Pour plus d'informations, veuillez consulter le RCP Opdivo® et le RCP Yervoy®.

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

Modifications de traitement : prise en charge des EII selon le classement par organe [1,2,8]

Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique[1,2,8]

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 liées 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.**

Amélioration

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

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

Aggravation ou absence d'amélioration

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

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

GRADE 4

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

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

EII : Effets Indésirables d'origine Immunologique.
Pour plus d'informations, veuillez consulter le RCP Opdivo® et le RCP Yervoy®.

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

Modifications de traitement : prise en charge des EII selon le classement par organe [1,2,8]

Endocrinopathies d'origine immunologique[1,2,8]

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 liées 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		Hyperthyroïdie 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®**	**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.

EII : Effets Indésirables d'origine Immunologique. **Pour plus d'informations, veuillez consulter le RCP Opdivo® et le RCP Yervoy®.**

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

Modifications de traitement : prise en charge des EII selon le classement par organe [1,2,8]

Endocrinopathies d'origine immunologique[1,2,8]

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 liées 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		Hypophysite symptomatique		Diabète symptomatique	
GRADE 2 **Suspendre Opdivo® ou l'association Opdivo® + Yervoy®** • Une **corticothérapie** physiologique substitutive doit être **débutée**, si nécessaire. • **La surveillance de la fonction surrénalienne et des taux d'hormone doit être poursuivie,** afin de s'assurer que la corticothérapie substitutive utilisée soit **appropriée.**	**GRADE 3 ou 4** **Arrêter définitivement Opdivo® ou l'association Opdivo® + Yervoy®**	**GRADE 2 ou 3** **Suspendre Opdivo® ou l'association Opdivo® + Yervoy®** • Un **traitement substitutif hormonal** doit être **débuté**, si nécessaire. • En cas de **suspicion d'inflammation** aiguë de la glande pituitaire, une **corticothérapie** à la dose de **1 à 2 mg/kg/j** de méthylprednisolone ou équivalent doit également être **envisagée.**	**GRADE 4** **Arrêter définitivement Opdivo® ou l'association Opdivo® + Yervoy®**	**GRADE 3** **Suspendre Opdivo® ou l'association Opdivo® + Yervoy®** • Un **traitement substitutif** par **insuline** doit être **débuté**, si nécessaire. • La **surveillance du taux de sucre sanguin** doit être **poursuivie** afin de s'assurer que le **traitement substitutif** par insuline utilisé soit **approprié.**	**GRADE 4** **Arrêter définitivement Opdivo® ou l'association Opdivo® + Yervoy®**

EII : Effets Indésirables d'origine Immunologique.
Pour plus d'informations, veuillez consulter le RCP Opdivo® et le RCP Yervoy®.

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

Modifications de traitement : prise en charge des EII selon le classement par organe [1,2,8]

Endocrinopathies d'origine immunologique[1,2,8]

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 liées 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).

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.

EII : Effets Indésirables d'origine Immunologique.
Pour plus d'informations, veuillez consulter le RCP Opdivo® et le RCP Yervoy®.

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

Modifications de traitement : prise en charge des EII selon le classement par organe [1,2,8]

Effets indésirables cutanés d'origine immunologique[1,2,8]

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

EII : Effets Indésirables d'origine Immunologique.

* 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 Yervoy®.

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

Modifications de traitement : prise en charge des EII selon le classement par organe [1,2,8]

Myotoxicités d'origine immunologique[1,2,8]

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

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

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

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

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

Modifications de traitement : prise en charge des EII selon le classement par organe [1,2,8]

Syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave [1,2,8]

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

Recommandations de prise en charge

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

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

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.

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.

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.

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

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

Plan de gestion des risques[1]

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 au cours de la perfusion, comprenant :

Une carte patient

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

Nous vous incitons à remettre à vos patients la carte patient qui leur est destinée , qu'ils soient traités par Opdivo® en monothérapie ou Opdivo® en association à Yervoy® et/ou d'autres agents thérapeutiques. Cette Mesure Additionnelle de Réduction du Risque (MARR) est également consultable sur le site de l'ANSM :
https://ansm.sante.fr/tableau-marr/nivolumab

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

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

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

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

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

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

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

Mises en garde spéciales[1]

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

Évaluation du statut MMR/MSI	■ Lors de l'évaluation du statut dMMR/MSI-H de la tumeur, il est important de choisir une méthodologie validée et robuste.
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 Graft *Versus* Host Disease (GVHD), ainsi que des rares cas de Nécrolyse Épidermique Toxique (NET) et de Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dont certains d'issue fatale ont été observés avec le traitement par Opdivo® ou Opdivo® en association à Yervoy®. ■ 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. Un diagnostic précoce et un traitement agressif sont essentiels pour prendre en charge la morbidité et le risque de mortalité associés. ■ Les patients doivent être continuellement surveillés (au moins jusqu'à 5 mois après la dernière perfusion), un effet indésirable avec Opdivo® ou Opdivo® en association à Yervoy® pouvant survenir à tout moment pendant ou après l'arrêt du traitement. ■ Les médecins doivent prendre en considération l'apparition retardée de l'effet d'Opdivo® avant d'initier le traitement chez les patients présentant une maladie qui progresse rapidement.

dMMR : *deficient Mismatch Repair* (déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN) ; **MSI-H :** *Microsatellite Instability-High* (instabilité microsatellitaire élevée) ; **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®.

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

Mises en garde spéciales[1]

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

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

dMMR : *deficient Mismatch Repair* (déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN) ; **MSI-H :** *Microsatellite Instability-High* (instabilité microsatellitaire élevée) ; **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®.

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

Mises en garde spéciales[1]

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

En cas de suspicion d'EII

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

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

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

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

En cas de suspension et traitement par corticoïdes/ immuno-suppresseur, effectuer une réévaluation

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

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

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

En cas de résolution des symptômes

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

EII : Effet Indésirable d'origine Immunologique ; **RCP :** Résumé des Caractéristiques du Produit.
La prise en charge détaillée de chaque effet indésirable d'origine immunologique est décrite dans les mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP Opdivo® ou du RCP Yervoy®.
Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy® ou à d'autres agents thérapeutiques, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement.

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

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

Populations particulières

Population pédiatrique	La sécurité et l'efficacité d'Opdivo® chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies, sauf chez les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome et chez les patients pédiatriques âgés de 5 ans et plus atteints de LHc. Les données de sécurité à long terme ne sont pas disponibles pour l'utilisation du nivolumab chez les adolescents âgés de 12 ans et plus.
Patients âgés	• Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans). • Les données des patients âgés de 75 ans ou plus dans le CRC dMMR ou MSI-H sont limitées.
Insuffisance rénale	• **Insuffisance rénale légère ou modérée :** aucune adaptation posologique n'est nécessaire. • **Insuffisance rénale sévère :** données trop limitées à ce jour.
Insuffisance hépatique	• **Insuffisance hépatique légère** (bilirubine totale 1,0 à 1,5 × la LSN ou ASAT > la LSN) **ou modérée** (bilirubine totale > 1,5 à 3 x la LSN, quel que soit le taux des ASAT) : aucune adaptation posologique n'est nécessaire. • **Insuffisance hépatique sévère** (bilirubine totale > 3 x la LSN, quel que soit le taux des ASAT) : Opdivo® doit être administré avec précaution.
Femme enceinte, allaitante ou susceptible de procréer	• **Grossesse :** L'utilisation d'Opdivo® n'est pas recommandée chez la femme enceinte ou en âge de procréer n'utilisant pas de méthode 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.

ASAT : Aspartate Aminotransférases ; **CRC :** Cancer Colorectal ; **dMMR :** *deficient Mismatch Repair* (déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN) ; **GCSH :** Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques ; **LHc :** Lymphome de Hodgkin classique ; **LSN :** Limite Supérieure de la Normale ; **MSI-H :** *Microsatellite Instability-High* (instabilité microsatellitaire élevée) ; **RCP :** Résumé des Caractéristiques du Produit.

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®.

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

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

Fertilité	L'effet d'Opdivo® sur la fertilité masculine et féminine n'est pas connu.
Aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	Opdivo® peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La prudence est donc requise lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.
Patients bénéficiaires d'une greffe d'organe solide	Prendre en compte les bénéfices du traitement par Opdivo® par rapport au risque potentiel de rejet d'organe.
Patients ayant reçu une GCSH allogénique	Prendre en compte les bénéfices du traitement par Opdivo® par rapport au risque potentiel de réaction aiguë du greffon contre l'hôte (GVHD : Graft *Versus* Host Disease) chez ces patients.

Précautions spécifiques à la maladie dans le cancer colorectal dMMR ou MSI-H

Les patients présentant les caractéristiques suivantes ont été exclus de l'essai clinique dans le cancer colorectal métastatique dMMR ou MSI-H :

- un score de performance initial ≥ 2,
- des métastases cérébrales actives ou des métastases leptoméningées,
- une maladie auto-immune active,
- ou un contexte médical nécessitant le recours à une immunosuppression par voie systémique.

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

ASAT : Aspartate Aminotransférases ; **dMMR :** *deficient Mismatch Repair* (déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN) ; **GCSH :** Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques ; **LSN :** Limite Supérieure de la Normale ; **MSI-H :** *Microsatellite Instability-High* (instabilité microsatellitaire élevée) ; **RCP :** Résumé des Caractéristiques du Produit.

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®.

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

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

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

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.

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

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.

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

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

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

Excipients à effet notoire

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

Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

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.

Réactions liées à la perfusion

- Des réactions liées à la perfusion, incluant des réactions sévères, ont été rapportées dans les essais cliniques d'Opdivo®, d'Opdivo® en association à Yervoy® ou à 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® ou Opdivo® en association avec Yervoy® ou à 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® ou Opdivo® en association avec Yervoy® ou à d'autres agents thérapeutiques sous surveillance étroite et avec l'utilisation d'une prémédication suivant les recommandations locales de traitement pour la prophylaxie des réactions liées à la perfusion.
- Chez les patients traités par Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie), l'incidence des hypersensibilités / réactions à la perfusion était de 4,5 % (118/2 626). Des cas de Grade 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.

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

IV : Intraveineuse ; **RCP :** Résumé des Caractéristiques du Produit ; **SC :** Sous-cutannée.

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

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

Précautions liées à l'utilisation de Yervoy® [2]

Population pédiatrique	La sécurité et l'efficacité de Yervoy® en association avec le nivolumab chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies, sauf chez les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome. Les données disponibles sont très limitées chez les enfants de moins de 12 ans. Ainsi, Yervoy® ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans.
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®. • Les données des patients âgés de 75 ans ou plus dans le CRC dMMR ou MSI-H sont limitées.
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 modérée :** taux de transaminases ≥ 5 x LSN ou taux de bilirubine > 3 x 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.

CRC : Cancer Colorectal ; **dMMR :** *deficient Mismatch Repair* (déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN) ; **LSN :** Limite Supérieure de la Normale ; **MSI-H :** *Microsatellite Instability-High* (instabilité microsatellitaire élevée) ; **RCP :** Résumé des Caractéristiques du Produit.

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

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

Précautions liées à l'utilisation de Yervoy® [2]

Précautions spécifiques à la maladie	**Les patients présentant les caractéristiques suivantes ont été exclus de l'essai clinique dans le cancer colorectal métastatique dMMR ou MSI-H :** • un score de performance initial ≥ 2, • des métastases cérébrales actives ou des métastases leptoméningées, • une maladie auto-immune active, • ou un contexte médical nécessitant le recours à une immunosuppression par voie systémique. **En l'absence de données, Yervoy® en association avec Opdivo® 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.
Excipient à effet notoire	• 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.

dMMR : *deficient Mismatch Repair* (déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN) ; **MSI-H :** *Microsatellite Instability-High* (instabilité microsatellitaire élevée) ; **RCP :** Résumé des Caractéristiques du Produit.

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

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

Mises en garde spéciales de Yervoy® [2]

Évaluation du statut MMR/MSI	■ Lors de l'évaluation du statut dMMR/MSI-H de la tumeur, il est important de choisir une méthodologie validée et robuste.
Effets indésirables d'origine immunologique	■ Bien que la plupart des effets indésirables d'origine immunologique apparaissent pendant la période d'induction, leur survenue plusieurs mois après la dernière administration de Yervoy® a également été rapportée. ■ Des effets indésirables graves d'origine immunologique, parfois fatals ont été rapportés : EII gastro-intestinal, hépatique, cutané et neurologique. Chacun de ces EII a été fatal chez moins de 1 % des patients. ■ Hormis une autre étiologie identifiée, la diarrhée, l'augmentation de la fréquence des selles, les selles sanglantes, l'élévation des enzymes hépatiques, l'éruption cutanée 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 » du RCP Yervoy®).
Maladie auto-immune	■ Éviter en cas de maladie auto-immune active sévère. À utiliser avec précaution en cas d'antécédents de maladie auto-immune.
Greffe d'organe solide	■ Le traitement par Yervoy® peut augmenter le risque de rejet chez les bénéficiaires d'une greffe d'organe solide. Il convient de prendre en considération le rapport entre les bénéfices du traitement par Yervoy® et le risque de rejet d'organe chez ces patients.
LHH	■ Si une Lymphohistiocytose Hémophagocytaire (LHH) est confirmée, l'administration de Yervoy® en monothérapie ou en combinaison à un inhibiteur PD-1 ou PD-L1 doit être interrompue et un traitement contre la LHH doit être instauré.

dMMR : *deficient Mismatch Repair* (déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN) ; **EII :** Effets Indésirables d'origine Immunologique ; **MSI-H :** *Microsatellite Instability-High* (instabilité microsatellitaire élevée) ; **PD-1 :** *Programmed cell Death-1* ; **PD-L1 :** *Programmed Death-Ligand 1* ; **RCP :** Résumé des Caractéristiques du Produit.

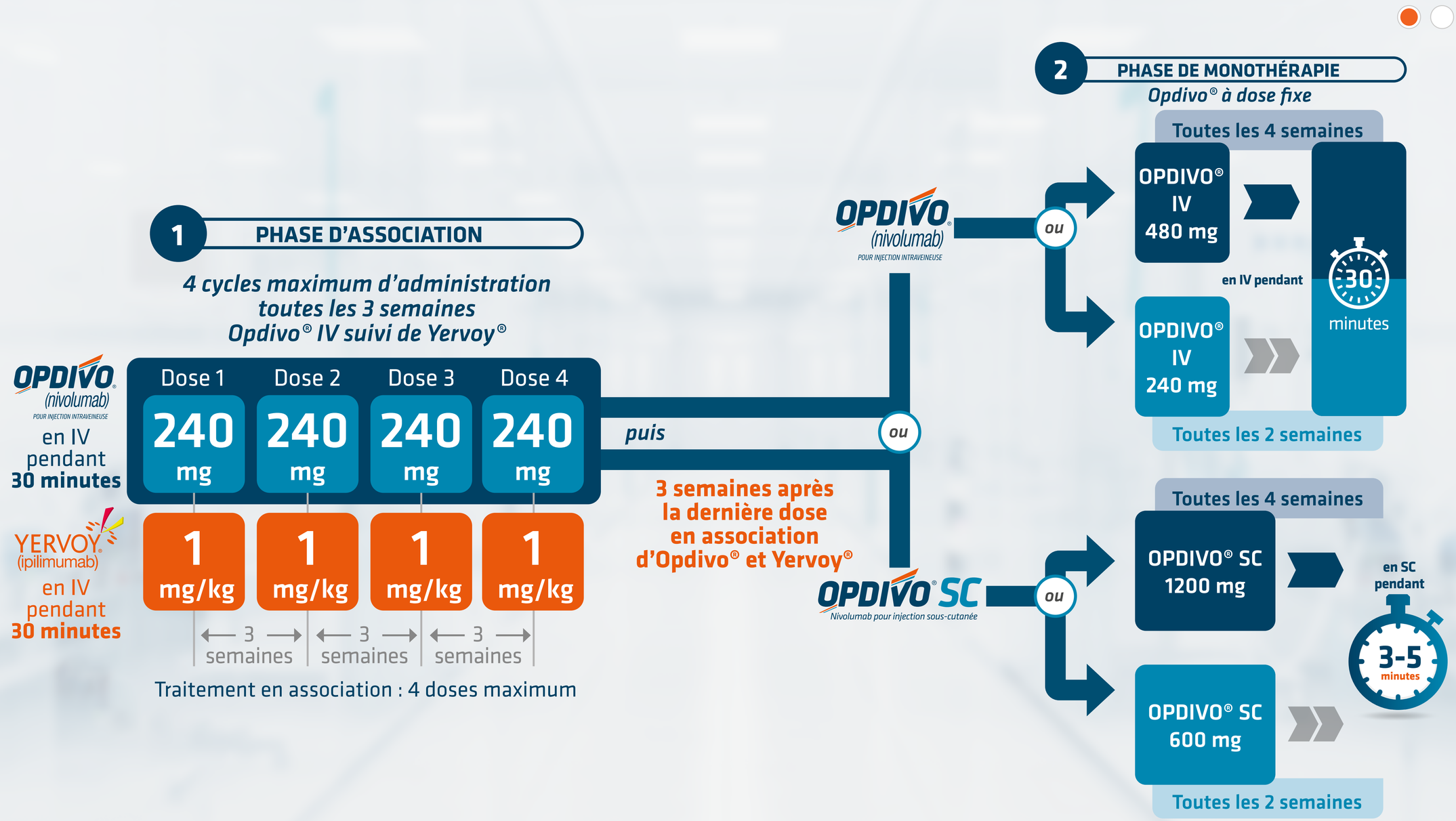
Pour connaitre les mises en garde spéciales de Yervoy® en association à Opdivo®, se référer aux informations décrites dans ce document aux sections relatives aux mises en garde d'Opdivo® en association à Yervoy®

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

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

Opdivo® + Yervoy® : posologie [1,2]

Schéma posologique dans le traitement du cancer colorectal dMMR ou MSI-H en 1ère ligne



Le traitement par Opdivo® est recommandé jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, ou jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie.

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

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

Opdivo® IV + Yervoy® : posologie [1,2]

Schéma posologique dans le traitement du cancer colorectal dMMR ou MSI-H en 1ère ligne

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

Lorsque Opdivo® IV est administré en association à Yervoy®, Opdivo® IV 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.
- La sélection des patients pour le traitement par Opdivo® IV basée sur le statut tumoral MSI-H/dMMR doit être évaluée à l'aide d'un DIV disposant d'un marquage CE destiné à l'usage correspondant. Si le DIV avec marquage CE n'est pas disponible, un autre test validé doit être utilisé.
- Lorsque Opdivo® IV et Yervoy® sont administrés en association, consultez le RCP Opdivo® IV 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® IV ou Opdivo® IV 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® IV 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.

DIV : Dispositif médical de diagnostic *In Vitro* ; **dMMR :** *deficient Mismatch Repair* (déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN) ; **IV :** Intraveineuse ; **MSI-H :** *Microsatellite Instability-High* (instabilité microsatellitaire élevée) ; **RCP :** Résumé des Caractéristiques du Produit.

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

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

Opdivo® IV : préparation et administration[1]

Forme pharmaceutique et conditionnement[1]

OPDIVO® (nivolumab)

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			

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

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

Opdivo® IV : préparation et administration[1]

Précautions de conservation[1]

OPDIVO® (nivolumab)

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

Quand le flacon n'est pas ouvert

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

Quand le flacon est ouvert

PRÉPARATION DE LA PERFUSION	STABILITÉ CHIMIQUE ET PHYSIQUE EN COURS D'UTILISATION	
	Conservation **entre 2°C et 8°C** à l'abri de la lumière (8 °C / 2 °C)	Conservation à **température ambiante (≤ 25°C)** et à la lumière
Non diluée	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®).

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

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

Yervoy® : préparation et administration [2]

Forme pharmaceutique et conditionnement [2]

YERVOY® (ipilimumab)

Yervoy® 5 mg/mL solution à diluer pour perfusion



Photo non contractuelle

Yervoy® est disponible sous 2 présentations :

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

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

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

Yervoy® : préparation et administration [2]

Précautions de conservation [2]

YERVOY® (ipilimumab)

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 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 %)	24 heures	

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®.

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

Opdivo® IV : préparation et administration[1]

Matériel nécessaire pour la préparation[1]

Utiliser :

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

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® à une posologie de 240 mg[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.**

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

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

Opdivo® IV : préparation et administration[1]

Les étapes de préparation pour perfusion d'Opdivo® à une posologie de 240 mg[1]

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.

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

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

Yervoy® : préparation et administration [2]

Matériel nécessaire pour la préparation [2]

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).

Les étapes de préparation pour perfusion de Yervoy® à une posologie de 1 mg/kg [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.**

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

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

Yervoy® : préparation et administration [2]

Les étapes de préparation pour perfusion de Yervoy® à une posologie de 1 mg/kg [2]

2- Calcul du volume pour perfusion de Yervoy®

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

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 à diluer dans une bouteille en verre stérile sous vide, ou une poche pour perfusion IV (PVC ou non-PVC) sous vide.

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.

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

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

Opdivo® SC : préparation[1]

Forme pharmaceutique et conditionnement[1]

OPDIVO® SC

Nivolumab pour injection sous-cutanée

Opdivo® 600 mg, solution injectable[1]



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

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

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

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

Opdivo® SC : préparation[1]

Précautions de conservation[1]

OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

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

Quand le flacon n'est pas ouvert

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

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.

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

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

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 :

OPDIVO® (nivolumab)

Veuillez consulter le RCP Opdivo® en flashant ce QR code ou *via* le lien de la base de données publique des médicaments :
https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/66367812/extrait

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

YERVOY® (ipilimumab)

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/medicament/66532840/extrait

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

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

Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.

2. Résumé des Caractéristiques du Produit Yervoy®.

3. HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 24 septembre 2025.

4. JORF du 11/09/2026 relatif à la prise en charge d'Opdivo® et de Yervoy®.

5. Ansell SM, Hurvitz SA, Koenig PA, *et al.* Phase I study of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with relapsed and refractory T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2009;15(20):6446-6453.

6. Weber JS, Hamid O, Chasalow SD, *et al.* Ipilimumab increases activated T cells and enhances humoral immunity in patients with advanced melanoma. *J Immunother.* 2012;35(1):89-97.

7. André T *et al*. Nivolumab plus Ipilimumab in Microsatellite-Instability–High Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2024;391(21):2014-26 - Étude retenue dans le cadre de l'évaluation de l'AMM et du dossier de Transparence.

8. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4 data files. Bethesda, MD:National Cancer Institute (https://evsnci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html).

9. HAS - Avis de la Commission de Transparence Opdivo® SC du 4 février 2026.

10. JORF du 11 septembre 2026 relatif à la prise en charge de la forme sous-cutanée d'Opdivo®.

11. JORF du 18 septembre relatif à la prise en charge complémentaire de la forme sous-cutanée d'Opdivo® dans le CRC.