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.

ŒSO-GASTRIQUE

Bristol Myers Squibb®

OPDIVO® (nivolumab) + Chimiothérapie*
Carcinome épidermoïde de l'œsophage
Statut PD-L1 TPS ≥ 1 %
1ère ligne **

OPDIVO® (nivolumab)
Cancer de l'œsophage
ou de la jonction œso-gastrique
En adjuvant

NOUVEAU
OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

OPDIVO® (nivolumab) + Chimiothérapie*
Adénocarcinome gastrique, de la jonction
œso-gastrique ou de l'œsophage
HER-2 négatif
Statut PD-L1 CPS ≥ 5
1ère ligne **

CheckMate 577

Opdivo® IV est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique et qui présentent une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du RCP Opdivo®).[1]

CheckMate 648

Opdivo® IV est indiqué en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 %.[1]

CheckMate 649

Opdivo® IV est indiqué en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score combiné positif (Combined Positive Score : CPS) ≥ 5.[1]

* À base de fluoropyrimidine et de sels de platine. ** La posologie peut varier en fonction des indications. Consulter le RCP Opdivo® avant de prescrire.
CPS : *Combined Positive Score* ; **HER-2 :** *Human Epidermal growth factor Receptor 2* ; **PD-L1** : *Programmed Death Ligand-1* ; **TPS :** *Tumor proportion score*.

© 2026 Bristol Myers Squibb Company. Tous droits réservés. 1506-FR-2600095 - PR - Juillet 2026 - 26/07/66367812/PM/009

Indications œso-gastriques

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.

CheckMate 577

Opdivo® IV dans la prise en charge en adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique

Opdivo® est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique et qui présentent une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du RCP Opdivo®).[1]

CheckMate 648

Opdivo® IV dans la prise en charge du carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO)

Opdivo® est indiqué en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 %.[1]

CheckMate 649

Opdivo® IV dans la prise en charge de l'adénocarcinome gastrique de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage

Opdivo® est indiqué en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score combiné positif (Combined Positive Score : CPS) ≥ 5.[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® IV dans le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique

CheckMate 577

Place dans la stratégie thérapeutique[2]

OPDIVO® (nivolumab) est un traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique et qui ont une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure et une résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines.

La Commission souligne qu'en situation adjuvante, la durée maximale du traitement avec OPDIVO® indiquée dans le RCP est de 12 mois.

Prise en charge[3]

OPDIVO® est agréé aux collectivités et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS pour l'indication d'OPDIVO® en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique et qui ont une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure et une résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines (JORF du 21/06/2022 et du 28/06/2022).

Condition de prescription et délivrance

Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier.

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

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

IV : Intraveineuse.
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.

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 en association à une chimiothérapie* dans le traitement du carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé ou métastatique

CheckMate 648

Place dans la stratégie thérapeutique[4]

OPDIVO® (nivolumab) en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine est une option de traitement en 1ère ligne dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 %.

Faute de données comparatives, sa place dans la stratégie thérapeutique vis-à-vis de KEYTRUDA® (pembrolizumab) ne peut être déterminée.

Prise en charge[5]

Opdivo® est agréé aux collectivités et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS dans cette indication (JORF du 16/06/2023).

Condition de prescription et délivrance

Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier.

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

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

IV : Intraveineuse.
* Combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine.

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 en association à une chimiothérapie* dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique (JOG) ou de l'œsophage

CheckMate 649

Place dans la stratégie thérapeutique[6]

OPDIVO® (nivolumab) en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, est un traitement de première ligne chez les patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (*Combined Positive Score* : CPS) ≥ 5.

Prise en charge[7]

Opdivo® est agréé aux collectivités et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS dans cette indication (JORF du 10/03/2023).

Condition de prescription et délivrance

Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier.

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

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

IV : Intraveineuse.

* Combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine.

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

OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

+ Chimiothérapie

OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

En monothérapie

Cancer de l'oesophage ou de la jonction oeso-gastrique résécable :
Opdivo® SC est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique et qui présentent une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du RCP Opdivo®).[1]

Carcinome épidermoïde de l'oesophage avancé, non résécable, récurrent ou métastatique :
Opdivo® SC est indiqué en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 %.[1]

Adénocarcinome gastrique, de la jonction oeso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique :
Opdivo® SC est indiqué en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso- gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score combiné positif (Combined Positive Score : CPS) ≥ 5.[1]

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

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 non agréé aux collectivités à la date du 08/07/2026 (demande d'admission à l'étude).

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.

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 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.

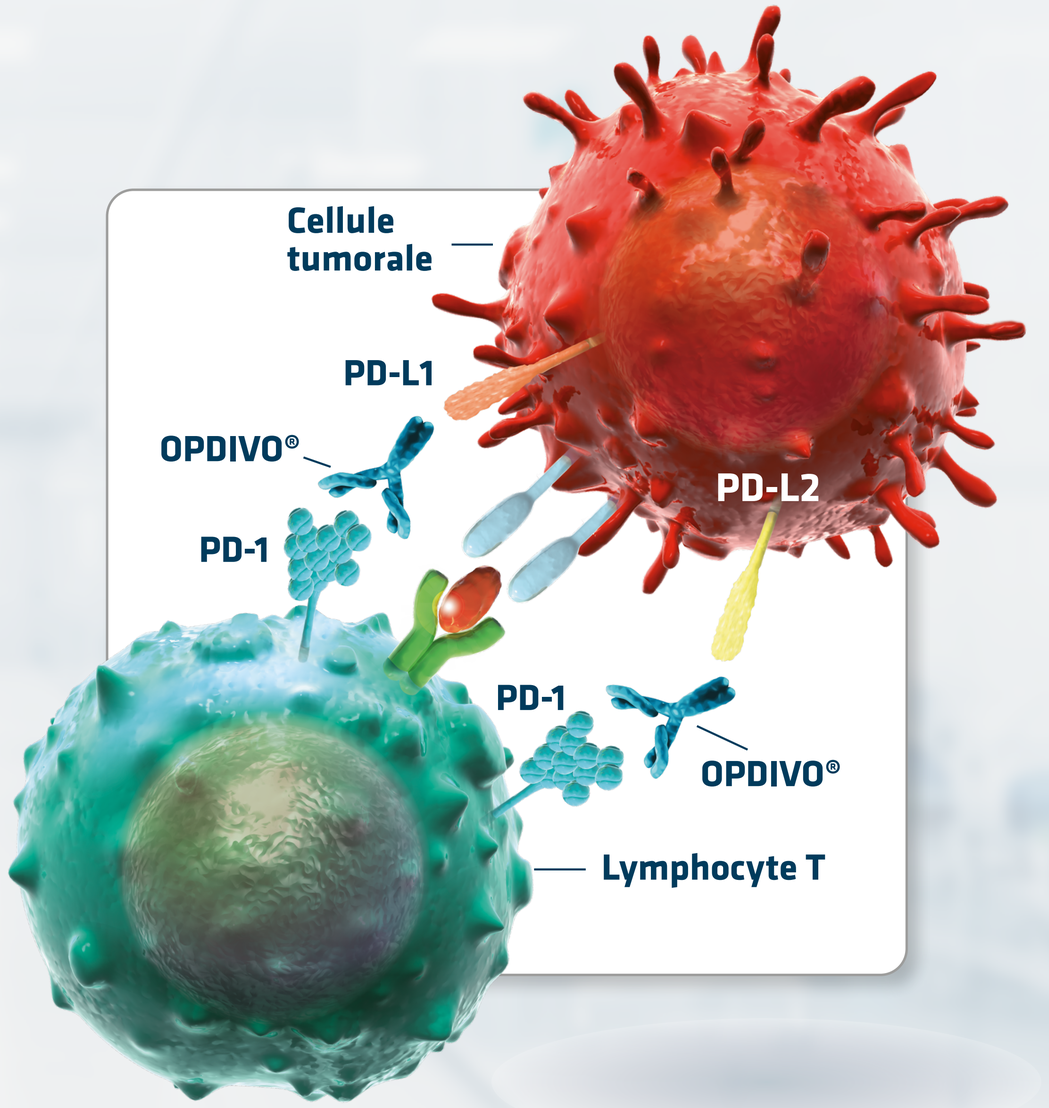
Opdivo®: mécanisme d'action

Classe thérapeutique [1]

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

Mécanisme d'action [1]

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



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.

IgG4 : *Immunoglobuline G4* ; **PD-1 :** *Programmed Cell Death-1* ; **PD-L1 :** *Programmed Death-Ligand 1* ; **PD-L2 :** *Programmed Death-Ligand 2*.

Évaluation de l'expression tumorale de PD-L1

Pour être éligible à Opdivo®, les **cellules tumorales** du patient doivent présenter une expression de **PD-L1 avec un score :** [1]

- **TPS ≥ 1% dans le carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé, non résécable, récurrent ou métastatique**
- **CPS ≥ 5 dans l'adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique**

Score TPS (*Tumor Proportion Score*) [8]

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

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

Le score TPS est celui qui a été utilisé dans l'étude CheckMate-648 pour Opdivo® dans le carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé, non résécable, récurrent ou métastatique.[1]

Score CPS (*Combined Positive Score*) [9]

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

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

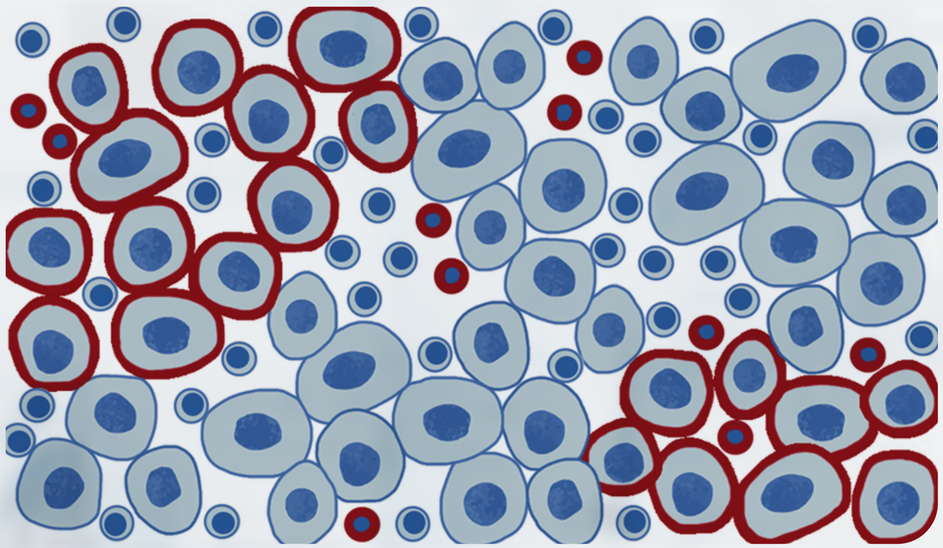
Le score CPS est celui qui a été utilisé dans l'étude CheckMate-649 pour Opdivo® dans l'adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique.[1]

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.

PD-L1 : *Programmed Death-Ligand 1*.

Évaluation de l'expression tumorale de PD-L1

Exemple de calcul des scores TPS et CPS [8,9]



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

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

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

PD-L1 : *Programmed Death-Ligand 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.

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.

Quels résultats dans le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique ?

CheckMate 577

Méthodologie de l'étude CheckMate 577 [1,10,11]

Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'Opdivo® IV *vs* placebo.

Population (n = 794)

Patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique et ayant une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure et une résection chirurgicale complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines.

Critères d'inclusion
- 18 ans minimum
- Cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique
- Stade II ou III
- Carcinome épidermoïde ou adénocarcinome
- Radiochimiothérapie néo-adjuvante et résection chirurgicale complète (R0) dans les 4 à 16 semaines avant la randomisation
- Résection complète (R0, chirurgicalement sans maladie)
- Maladie résiduelle c'est-à-dire absence d'une réponse pathologique complète, avec au moins un statut ypN1 ou ypT1 indiqué dans le compte rendu anatomopathologique d'analyse de la pièce opératoire
- Score ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0-1
- Tissu tumoral réséqué fourni afin de tester l'expression de PD-L1

Critères de non inclusion
- Patients ayant un score de performance initial ≥ 2
- Patients n'ayant pas reçu de radiochimiothérapie concomitante avant la chirurgie
- Tumeur résécable de stade IV
- Maladie auto-immune active
- Contexte médical nécessitant une immunosuppression par voie systémique
- Affection nécessitant un traitement systémique par corticoïdes (> 10 mg/j de prednisone) ou un autre traitement immunosuppresseur au cours des 14 jours précédant la randomisation (sauf exceptions mentionnées dans le protocole)
- Carcinome de l'œsophage cervical
- Antécédent de tumeur maligne active au cours des 3 dernières années (sauf exceptions mentionnées dans le protocole)

IV : IntraVeineuse ; **PD-L1 :** *Programmed Death Ligand 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.

Quels résultats dans le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique ?

CheckMate 577

Schéma de l'étude [1,11]

Randomisation (2:1)

Opdivo® IV (n = 532 patients)
- Opdivo® 240 IV mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes, pendant 16 semaines.
- Puis à partir de la semaine 17, Opdivo® 480 mg IV toutes les 4 semaines pendant 30 minutes.

Placebo (n = 262 patients)
- IV toutes les 2 semaines pendant 30 minutes, pendant 16 semaines.
- Puis à partir de la semaine 17, IV toutes les 4 semaines pendant 30 minutes.

Le traitement a été poursuivi jusqu'à récidive de la maladie, toxicité inacceptable ou pour une durée totale maximale d'1 an[1]

La randomisation était stratifiée selon :
- L'histologie de la tumeur (carcinome épidermoïde *vs* adénocarcinome)
- Le statut pathologique des ganglions lymphatiques (positif [≥ypN1] *vs* négatif [ypN0])
- Le statut tumoral de PD-L1 (≥ 1 % *vs* < 1% ou indéterminé/non évaluable).

Critère principal :
- Survie sans maladie (évaluée par l'investigateur)*

Critères secondaires :
- Survie globale (critère secondaire hiérarchisé)**
- Taux de survie globale à 1, 2 et 3 ans

Critères exploratoires :
- Tolérance
- Survie sans maladie à distance***
- Qualité de vie mesurée par le score EQ-5D et par son échelle visuelle analogique (VAS) au cours du suivi

* La survie sans maladie était définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de première récidive (locale, régionale, ou à distance du site primaire réséqué) ou le décès quelle que soit la cause, selon le premier événement.[1]

** À la date de l'analyse principale sur la survie sans maladie, les données de survie globale n'étaient pas matures. Noter que le critère de jugement principal a été modifié en cours d'étude, la survie globale était initialement un co-critère principal de jugement et a été modifié en critère de jugement secondaire hiérarchisé.[2]

*** Survie sans maladie à distance étant définie comme la durée entre la randomisation et la survenue de la 1ère rechute à distance ou décès quel que soit l'évènement survenant en premier.

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.

Quels résultats dans le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique ?

CheckMate 577

Caractéristiques des patients à l'inclusion [10]

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient généralement équilibrées entre les deux groupes.

Caractéristiques démographiques et cliniques*	Opdivo® IV (n = 532)	Placebo (n = 262)
Âge médian, années (intervalle)	62 (26 ; 82)	61 (26 ; 86)
Homme, n (%)	449 (84)	222 (85)
Origine ethnique†, n (%)		
Caucasienne	432 (81)	216 (82)
Asiatique	83 (16)	34 (13)
Noire	7 (1)	2 (< 1)
Autre	10 (2)	9 (3)
Non renseignée	0	1 (< 1)
Région géographique, n (%)		
Europe	202 (38)	101 (39)
États-Unis ou Canada	167 (31)	88 (34)
Asie	77 (14)	29 (11)
Reste du Monde‡	86 (16)	44 (17)
Score de performance ECOG, n (%)§		
0	308 (58)	156 (60)
1	224 (42)	106 (40)
Stade de la maladie lors du diagnostic initial, n (%)		
II	179 (34)	99 (38)
III	351 (66)	163 (62)
Non renseigné	2 (< 1)	0

* Les pourcentages peuvent ne pas totaliser 100 en raison des arrondis.
** Le statut pathologique des ganglions lymphatiques et le statut de la tumeur sont classés selon les critères de la septième édition du *Cancer Staging Manual de l'American Joint Committee on Cancer*.
† L'origine ethnique a été déclarée par les patients.
‡ La catégorie « reste du monde » comprenait l'Argentine, l'Australie, le Brésil, Israël, le Mexique et la Turquie.
§ Les scores d'état de performance ECOG vont de 0 à 5, les scores les plus élevés indiquant un plus grand handicap.
¶ Un patient du groupe Opdivo® IV avait un type histologique « autre » (écart au protocole).
‖ Chez la plupart des patients, l'expression de PD-L1 dans les cellules tumorales a été déterminée à l'aide du test PD-L1 IHC 28-8 pharmDX (Dako, Agilent Technologies) à partir d'un échantillon de tissu tumoral obtenu chez les patients après la fin de la chimioradiothérapie. Cependant, le tissu tumoral de 40 patients n'a pu être quantifié qu'avant la chimioradiothérapie.
ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group* ; **IV :** Intraveineuse ; **PD-L1 :** *Programmed Death-Ligand 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.

Quels résultats dans le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique ?

CheckMate 577

Caractéristiques des patients à l'inclusion [10]

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient généralement équilibrées entre les deux groupes.

Caractéristiques démographiques et cliniques*	Opdivo® IV (n = 532)	Placebo (n = 262)
Localisation initiale de la tumeur, n (%)		
Œsophage	320 (60)	155 (59)
Jonction œso-gastrique	212 (40)	107 (41)
Type histologique, n (%)¶		
Adénocarcinome	376 (71)	187 (71)
Carcinome épidermoïde	155 (29)	75 (29)
Autre	1 (< 1)	0
Taux d'expression de PD-L1 de la tumeur à l'entrée dans l'étude, n (%)‖		
< 1 %	374 (70)	196 (75)
≥ 1 %	89 (17)	40 (15)
Indéterminé ou non évalué	69 (13)	26 (10)

Caractéristiques démographiques et cliniques*	Opdivo® IV (n = 532)	Placebo (n = 262)
Statut pathologique des ganglions lymphatiques à l'entrée dans l'étude, n (%)**		
≥ ypN1	305 (57)	152 (58)
ypN0	227 (43)	109 (42)
Inconnu	0	1 (< 1)
Statut pathologique de la tumeur à l'inclusion dans l'étude, n (%)**		
ypT0	31 (6)	16 (6)
ypT1 ou ypT2	202 (38)	106 (40)
ypT3 ou ypT4	296 (56)	140 (53)
Inconnu	3 (< 1)	0

* Les pourcentages peuvent ne pas totaliser 100 en raison des arrondis.
** Le statut pathologique des ganglions lymphatiques et le statut de la tumeur sont classés selon les critères de la septième édition du *Cancer Staging Manual de l'American Joint Committee on Cancer*.
† L'origine ethnique a été déclarée par les patients.
‡ La catégorie « reste du monde » comprenait l'Argentine, l'Australie, le Brésil, Israël, le Mexique et la Turquie.
ʃ Les scores d'état de performance ECOG vont de 0 à 5, les scores les plus élevés indiquant un plus grand handicap.
¶ Un patient du groupe Opdivo® IV avait un type histologique « autre » (écart au protocole).
‖ Chez la plupart des patients, l'expression de PD-L1 dans les cellules tumorales a été déterminée à l'aide du test PD-L1 IHC 28-8 pharmDX (Dako, Agilent Technologies) à partir d'un échantillon de tissu tumoral obtenu chez les patients après la fin de la chimioradiothérapie. Cependant, le tissu tumoral de 40 patients n'a pu être quantifié qu'avant la chimioradiothérapie.
ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group* ; **IV :** Intraveineuse ; **PD-L1 :** *Programmed Death-Ligand 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® (nivolumab)

Opdivo® IV dans la prise en charge en adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique

OPDIVO® (nivolumab) est un traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique et qui ont une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure et une résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines.

La Commission souligne qu'en situation adjuvante, la durée maximale du traitement avec OPDIVO® indiquée dans le RCP est de 12 mois.

IV : Intraveineuse.

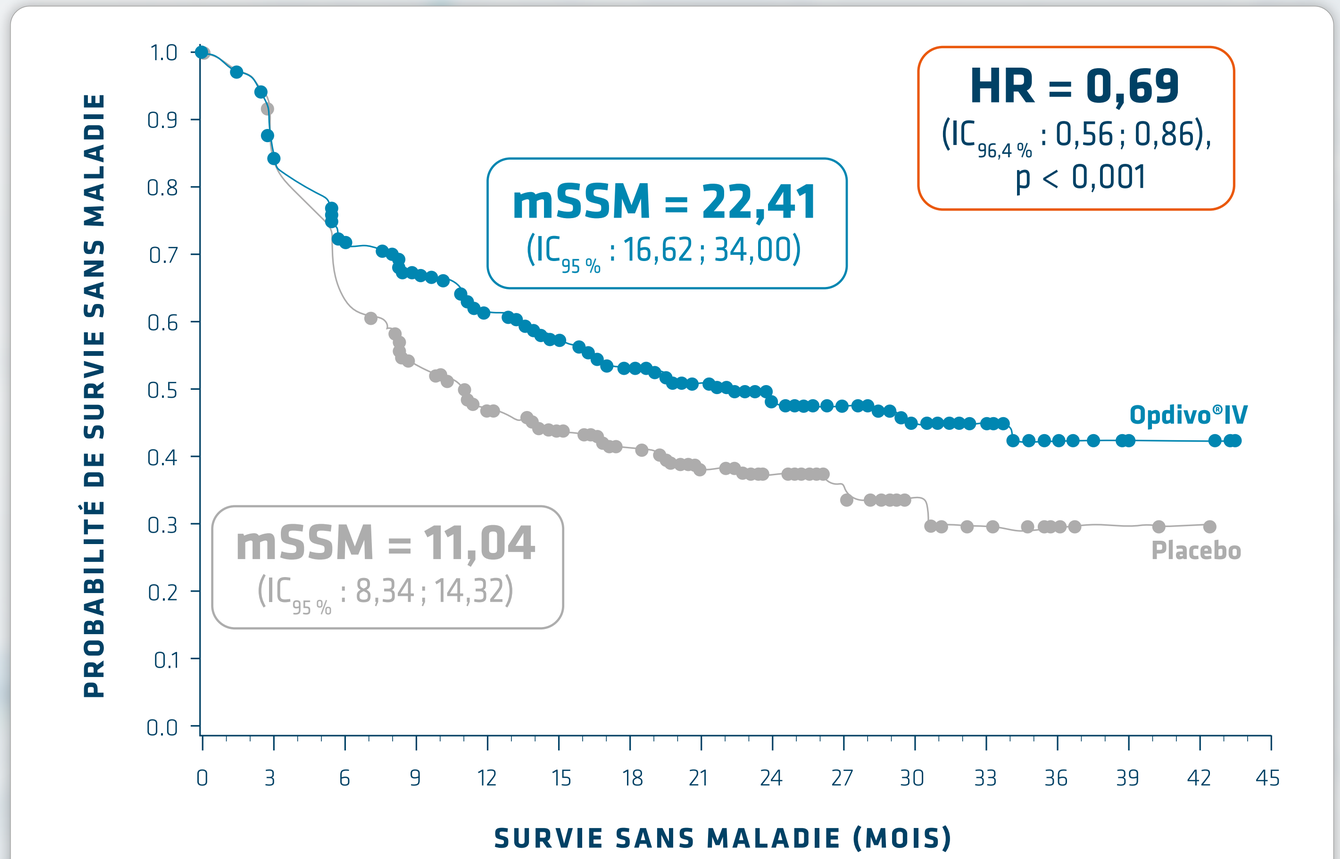
Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Quels résultats dans le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique ?

CheckMate 577

Une survie sans maladie prolongée (médiane de suivi de 24,4 mois) [1,10]

Survie Sans Maladie (SSM, courbes de Kaplan-Meier) - critère principal de l'étude - Patients en ITT. [10]



Nombre de Sujets à Risque

Opdivo® IV	532	430	364	306	249	212	181	147	92	68	41	22	8	4	3	0
Placebo	262	214	163	126	96	80	65	53	38	28	17	12	5	2	1	0

L'analyse principale de la SSM a inclus des censures pour un nouveau traitement anti-cancéreux. Les résultats de la SSM avec ou sans censure pour le nouveau traitement anti-cancéreux étaient cohérents. [1]

Une médiane de Survie Sans Maladie doublée indépendamment de l'histologie dans le bras Opdivo® IV *versus* placebo [10]
Bras Opdivo® IV : mSSM = 22,41 mois ($IC_{95\ \%}$: 16,62 ; 34,00)
Bras placebo : mSSM = 11,04 mois ($IC_{95\ \%}$: 8,34 ; 14,32)

Une réduction du risque de récidive de plus de 30 % indépendamment de l'histologie dans le bras Opdivo® IV *versus* placebo [10]
HR = 0,69 ($IC_{96,4\ \%}$: 0,56 ; 0,86), p < 0,001

POUR CONSULTER LA PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE, CLIQUEZ-CI

IC : Intervalle de Confiance ; **ITT :** Intention de Traiter ; **IV :** Intraveineuse ; **mSSM :** Médiane de Survie Sans Maladie ; **SSM :** Survie Sans Maladie.

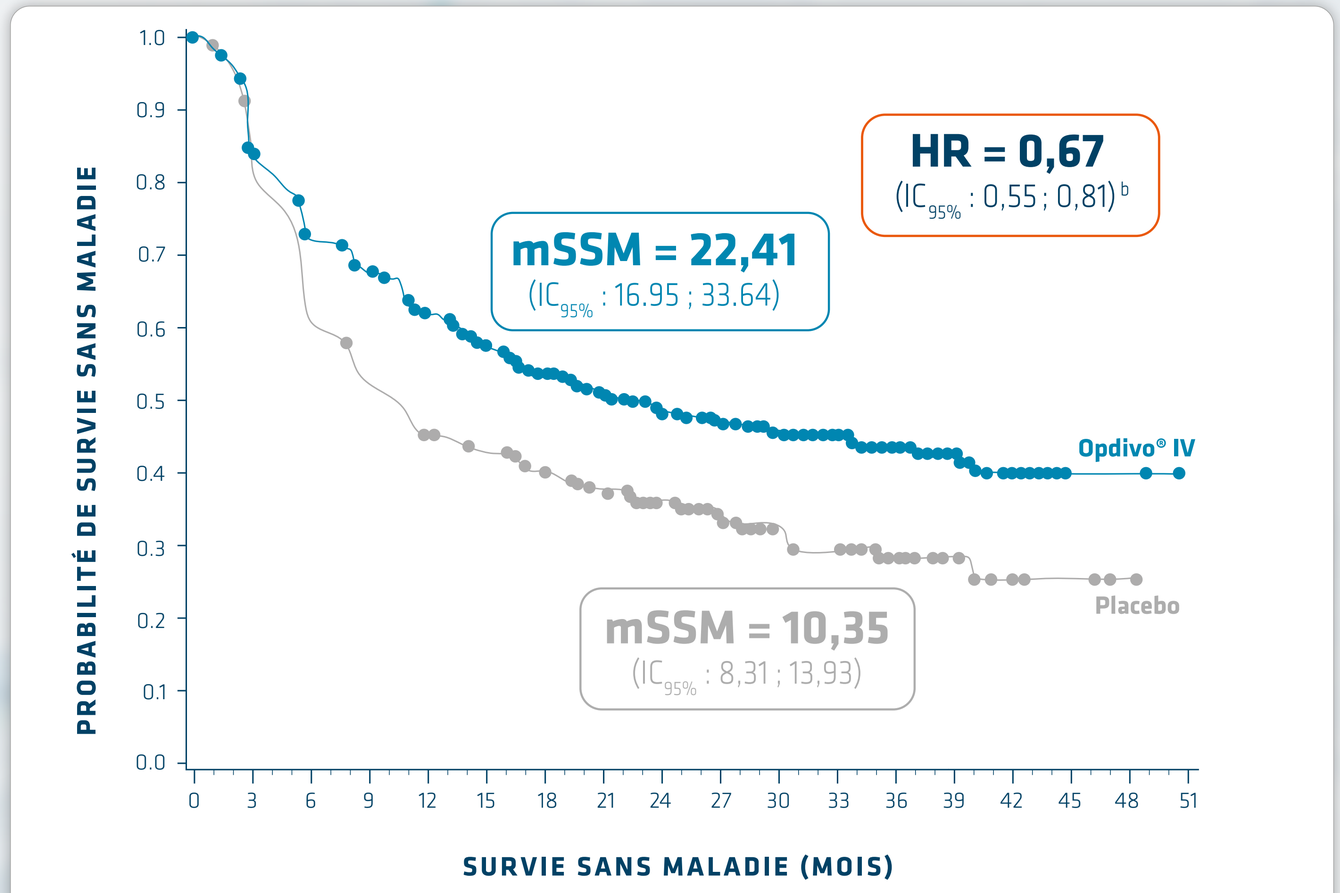
Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Quels résultats dans le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique ?

CheckMate 577

Une survie sans maladie prolongée (médiane de suivi de 32,2 mois) [c,11]

Survie Sans Maladie [a] (SSM, courbes de Kaplan-Meier) – critère principal de l'étude - Patient en ITT.



Nombre de Sujets à Risque

Opdivo® IV	532	433	371	342	307	272	228	194	160	137	106	84	57	34	19	4	4	0
Placebo	262	211	158	134	114	107	88	73	62	50	33	30	18	11	5	3	1	0

Données obtenues dans le cadre d'une analyse descriptive actualisée de la SSM avec un suivi minimum de 14 mois et une médiane de suivi de 32,2 mois. L'amélioration de la SSM a été confirmée.

Le bénéfice en SSM a été observé indépendamment de l'histologie et de l'expression PD-L1 de la tumeur. [1]

POUR CONSULTER LA PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE, CLIQUEZ-CI

IC : Intervalle de Confiance ; **ITT :** Intention de Traiter ; **IV :** Intraveineuse ; **mSSM :** Médiane de Survie Sans Maladie ; **SSM :** Survie Sans Maladie.
a : Basée sur tous les patients randomisés.
b : Basé sur le modèle de Cox à risque proportionnel stratifié.
c : Analyse descriptive basée sur le gel des données du 18 Février 2021.

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.

Quels résultats dans le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique ?

CheckMate 577

Effets indésirables dans la population d'étude de la tolérance*

	Opdivo® IV (n = 532)		Placebo (n = 260)	
	Tous grades	Grade 3 ou 4	Tous grades	Grade 3 ou 4
	Nombre de patients présentant l'événement (en pourcentage)			
Événements indésirables - tous †	510 (96)	183 (34)	243 (93)	84 (32)
Événements indésirables sévères	158 (30)	107 (20)	78 (30)	53 (20)
Événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement	68 (13)	38 (7)	20 (8)	16 (6)
Effets indésirables liés à Opdivo® IV ou au placebo †‡	376 (71)	71 (13)	119 (46)	15 (6)
Effets indésirables sévères liés à Opdivo IV® ou au placebo ‡	40 (8)	29 (5)	7 (3)	3 (1)
Effets indésirables liés à Opdivo®IV ou au placebo ayant entraîné l'arrêt du traitement ‡	48 (9)	26 (5)	8 (3)	7 (3)
Effets indésirables liés à Opdivo IV® ou au placebo chez au moins 5 % des patients †				
Fatigue	90 (17)	6 (1)	29 (11)	1 (<1)
Diarrhée	88 (17)	2 (<1)	39 (15)	2 (<1)
Prurit	53 (10)	2 (<1)	9 (3)	0
Éruption cutanée	52 (10)	4 (<1)	10 (4)	1 (<1)
Hypothyroïdie	50 (9)	0	4 (2)	0
Nausée	47 (9)	0	13 (5)	0
Hyperthyroïdie	35 (7)	0	1 (<1)	0
Arthralgie	30 (6)	1 (<1)	4 (2)	0
Augmentation du taux d'ASAT	29 (5)	2 (<1)	10 (4)	0
Asthénie	28 (5)	0	4 (2)	0
Diminution de l'appétit	26 (5)	0	5 (2)	0

Médiane de suivi de 24,4 mois [10]

La durée médiane de traitement dans la population d'étude de la tolérance était de 10,1 mois (0,03 à 14,2) dans le groupe Opdivo® IV et de 9,0 mois (0,03 à 15,0) dans le groupe placebo. La proportion de patients dont l'administration du traitement a été retardée était similaire dans les deux groupes.

Des effets indésirables de grade 3 ou 4, toutes causes confondues, sont survenus chez 183 des 532 patients (34 %) dans le groupe Opdivo® IV et chez 84 des 260 patients (32 %) dans le groupe placebo. Des effets indésirables sévères, tous grades confondus, sont survenus chez 30 % des patients dans chaque groupe (158/532 dans le groupe Opdivo® IV et 78/260 dans le groupe placebo).

* La population d'étude de la tolérance comprenait tous les patients ayant reçu au moins une dose d'Opdivo® IV ou de placebo.

† Ces événements ont été rapportés entre la première dose et jusqu'à 30 jours après la dernière dose d'Opdivo® IV ou de placebo.

‡ Un événement indésirable de grade 5 lié à Opdivo® IV a été enregistré (un arrêt cardiaque dans le groupe Opdivo® IV, considéré comme non lié à Opdivo® IV par l'investigateur après verrouillage de la base de données).

ASAT : Aspartate Aminotransférases ; **IV :** Intraveineuse.

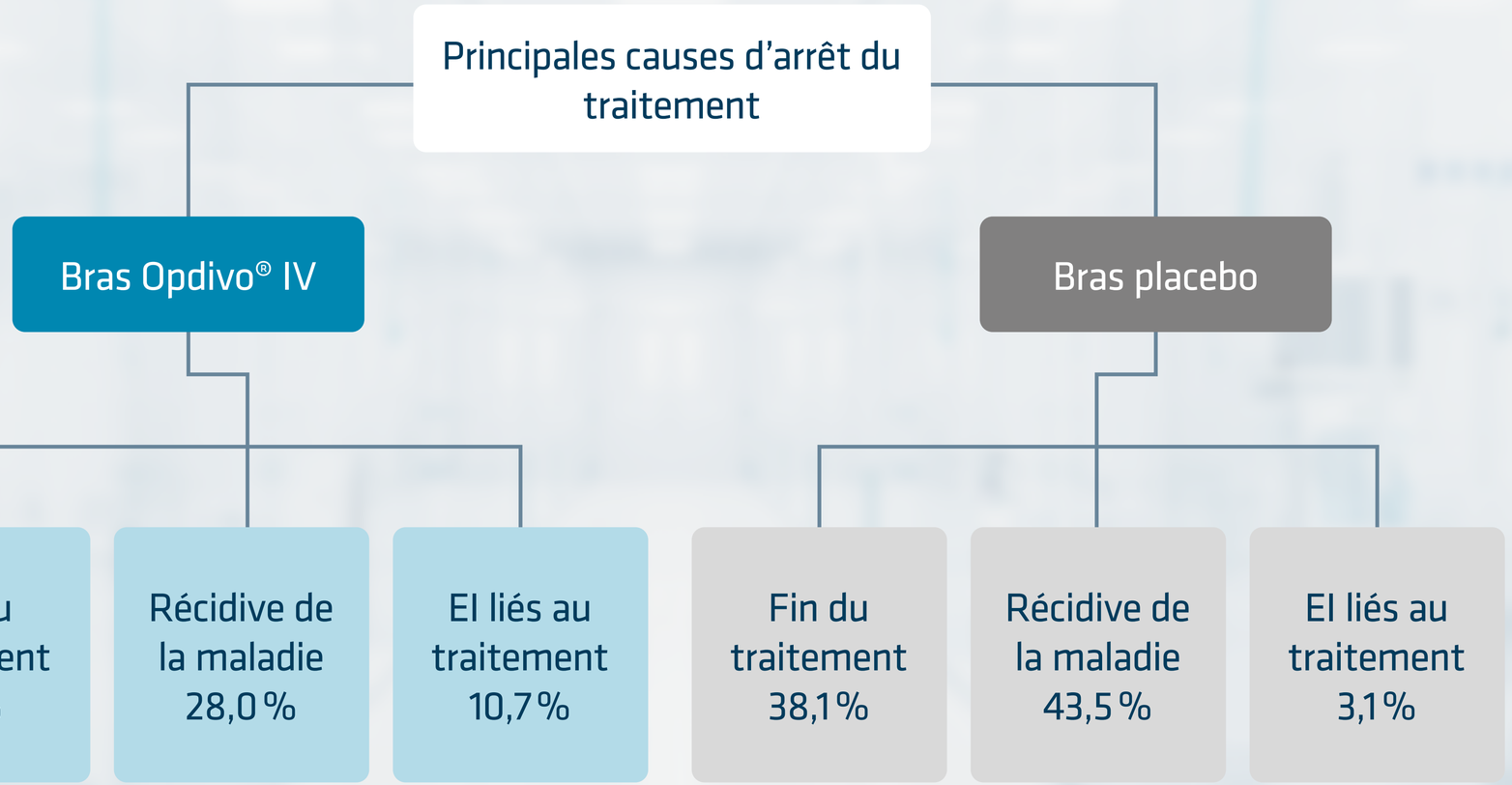
Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Quels résultats dans le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique ?

CheckMate 577

Principales causes d'arrêt du traitement [11]

Médiane de suivi de 24,4 mois



IV : Intraveineuse.

Quels résultats dans le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique ?

CheckMate 577

Effets indésirables dans la population d'étude de la tolérance*

	Opdivo IV® (n = 532)	Placebo (n = 260)
Ensembles des effets indésirables (EI)		
Patients ayant eu au moins un événement indésirable	96,4 %	93,5 %
Patients ayant eu un effet indésirable de grade 3-4	35,0 %	32,3 %
Effets indésirables liés au traitement		
Patients ayant rapporté au moins un EI considéré comme lié au traitement	71,2 %	46,9 %
Patients ayant eu un EI de grade 3-4 considéré comme lié au traitement	13,9 %	6,2 %
Effets indésirables graves		
Patients ayant eu au moins un événement indésirable grave	30,1 %	30,8 %
Patients ayant eu un effet indésirable grave jugé comme lié au traitement	7,7 %	2,7 %
Effets indésirables ayant conduit à l'arrêt de traitement	13,3 %*	8,1 %

Médiane de suivi de 32,2 mois

- Les résultats présentés ci-contre sont issus de l'extraction de la base du 18/02/2021 (correspondant à une analyse avec un suivi médian plus long de 32,2 mois), la durée minimale de suivi des patients était de 14,0 mois. La durée médiane de traitement était de 10,8 mois dans le groupe Opdivo® IV et de 9,0 mois dans le groupe placebo.
- La tolérance a été évaluée dans la population de patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement, soit 792 patients.
- Aucune analyse concernant les décès n'est disponible dans le rapport d'étude. Un effet indésirable grave de grade 5 (arrêt cardiaque) dans le groupe Opdivo® IV est mentionné dans le rapport d'étude.

Les EI les plus fréquemment observés dans les deux groupes de traitement ont été la diarrhée (29,1 % dans le groupe Opdivo® IV et 29,2 % dans le groupe placebo), la fatigue (27,1 % dans le groupe Opdivo® IV et 24,2 % dans le groupe placebo), et les nausées (22,7 % dans le groupe Opdivo® IV et 21,2 % dans le groupe placebo).

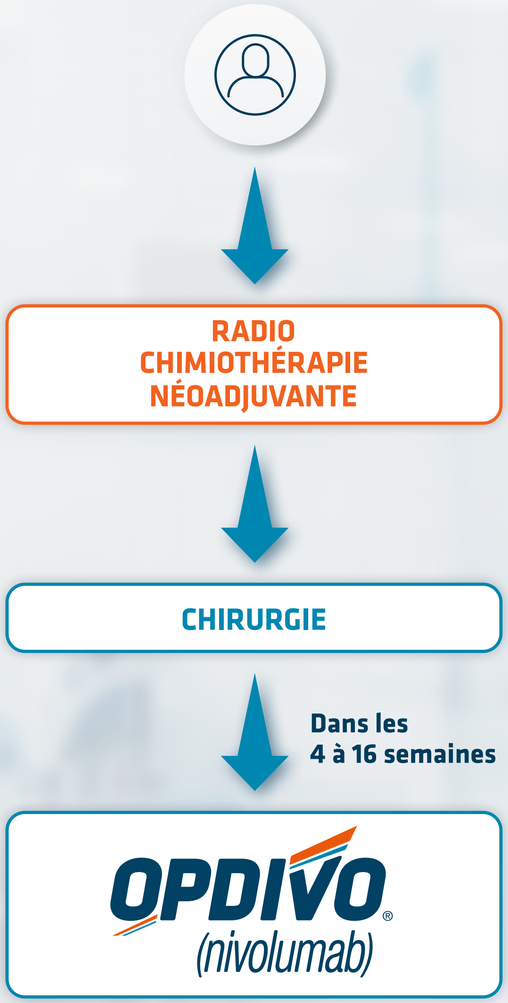
* Les EI ayant entrainé l'arrêt du traitement (≥ 1 % des patients) dans le groupe Opdivo® IV ont été les pneumonies.
ASAT : Aspartate Aminotransférase ; **IV :** Intraveineuse.

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.

Quels résultats dans le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique ?

CheckMate 577

Point clés



Place dans la stratégie thérapeutique [2] :

OPDIVO® IV (nivolumab) est un traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique et qui ont une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure et une résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines. La Commission souligne qu'en situation adjuvante, la durée maximale du traitement avec OPDIVO® IV indiquée dans le RCP est de 12 mois.

Des effets indésirables de grade 3 ou 4, toutes causes confondues, sont survenus chez 183 des 532 patients (34 %) dans le groupe Opdivo® IV et chez 84 des 260 patients (32 %) dans le groupe placebo.
Des effets indésirables graves, tous grades confondus, sont survenus chez 30 % des patients dans chaque groupe (158/532 dans le groupe Opdivo® IV et 78/260 dans le groupe placebo). [10]

Une médiane de Survie Sans Maladie doublée indépendamment de l'histologie
dans le bras Opdivo® IV *versus* placebo. [10]
Bras Opdivo® IV : mSSM = 22,41 mois ($IC_{95\%}$: 16,62 ; 34,00)
Bras placebo : mSSM = 11,04 mois ($IC_{95\%}$: 8,34 ; 14,32)

Une réduction du risque de récidive de plus de 30 % indépendamment de l'histologie
dans le bras Opdivo® IV *versus* placebo. [10]
HR = 0,69 ($IC_{96,4\%}$: 0,56 ; 0,86)
p < 0,001

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.

mSSM : Médiane de Survie Sans Maladie ; **HR :** *Hazard Ratio* ; **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.

Quels résultats dans le traitement du carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique ?

CheckMate 648

Méthodologie de l'étude CheckMate 648[1]

Étude de phase III randomisée, en ouvert, multicentrique ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'association Opdivo® IV/chimiothérapie *vs* chimiothérapie seule et de l'association Opdivo® IV/ipilimumab *vs* chimiothérapie seule.

Population (n = 970)

Patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) avancé non résécable, récurrent ou métastatique, non précédemment traités pour la maladie avancée.

Critères d'inclusion

- Âge ≥ 18 ans
- Carcinome épidermoïde ou carcinome adénosquameux de l'œsophage avancé non résécable :
  - non éligible à une radiochimiothérapie et/ou une chirurgie
  - récurrent ou métastatique
  - non précédemment traité
- Statut de performance ECOG de 0 ou 1
- Maladie mesurable (au moins une lésion) ou évaluable selon les critères RECIST 1.1
- Un traitement antérieur adjuvant, néoadjuvant, ou une chimiothérapie définitive, une radiothérapie ou une radiochimiothérapie étaient permis s'ils avaient été administrés dans le cadre d'un schéma à visée curative avant l'inclusion dans l'essai
- Les patients étaient inclus indépendamment du statut PD-L1 de leur tumeur, et l'expression de PD-L1 des cellules tumorales était déterminée en utilisant le test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx

Critères de non inclusion

- Score de performance ECOG initial ≥ 2
- Métastases cérébrales symptomatiques
- Maladie auto-immune active
- Haut risque de saignements ou de fistule due à une invasion tumorale apparente dans les organes adjacents à la tumeur œsophagienne
- Utilisation de corticoïdes ou d'immunosuppresseurs par voie systémique

ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group* ; **IV :** IntraVeineuse ; **PD-L1 :** *Programmed Death-Ligand 1* ; **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.

Quels résultats dans le traitement du carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique ?

CheckMate 648

Schéma de l'étude[1]

Randomisation (1:1:1)

Opdivo® IV + Chimiothérapie (n = 321)
- Opdivo® IV : 240 mg toutes les 2 semaines aux jours 1 et 15
- Fluorouracile : 800 mg/m2/jour par voie IV du jour 1 à 5 (pendant 5 jours)
- Cisplatine : 80 mg/m² par voie IV au jour 1 (d'un cycle de 4 semaines)

Opdivo® IV + ipilimumab (n = 325)
- Opdivo® IV : 3 mg/kg toutes les 2 semaines
- Ipilimumab : 1 mg/kg toutes les 6 semaines

Chimiothérapie (n = 324)
- Fluorouracile : 800 mg/m²/jour par voie IV du jour 1 à 5 (pendant 5 jours)
- Cisplatine : 80 mg/m² par voie IV au jour 1 (d'un cycle de 4 semaines)

Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois.

Dans ce document seront présentées uniquement les données concernant les bras Opdivo® IV + Chimiothérapie (O+CT) et Chimiothérapie (CT).

La randomisation était stratifiée selon :
- Statut tumoral de PD-L1 (≥ 1 % *vs* < 1 % ou indéterminé).
- Région (Asie de l'Est *vs* reste de l'Asie *vs* reste du monde).
- Statut de performance ECOG (0 *vs* 1).
- Nombre d'organes présentant des métastases (1 ≤ *vs* ≥ 2).

Critères primaires d'efficacité évalués chez les patients présentant un statut tumoral de PD-L1 (TPS) ≥ 1 % :
- Survie globale (SG)
- Survie sans progression (SSP)

Évaluées par un comité de revue indépendant centralisé en aveugle selon les critères RECIST version 1.1.

Critères d'évaluation secondaires selon les tests hiérarchiques pré-spécifiés et évalués chez tous les patients randomisés :
- Survie globale
- Survie sans progression (évaluée par le BICR)
- Taux de réponse objective (ORR) (évaluée par le BICR)

Évalués par un comité de revue indépendant centralisé en aveugle selon les critères RECIST version 1.1.

BICR : *Blinded Independant Central Review* ; **IV :** Intraveineuse ; **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.

Quels résultats dans le traitement du carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique ?

CheckMate 648

Caractéristiques des patients à l'inclusion *[12]

Les caractéristiques des patients sont présentées uniquement pour les bras O+CT et CT.

Caractéristiques, médianes (écart interquartile) ou n (%)	Opdivo IV® + chimiothérapie (n = 325)	Chimiothérapie (n = 324)
Âge, médiane (ans)	64 (40 ; 90)	64 (26 ; 81)
Sexe		
Hommes, n (%)	253 (79 %)	275 (85 %)
Origine ethnique, n (%)**		
Asiatique	227 (71 %)	227 (70 %)
Blanche	85 (26 %)	84 (26)
Noire	1 (< 1 %)	6 (2 %)
Autre	8 (2 %)	7 (2 %)
Région géographique, n (%)		
Asie	225 (70 %)	226 (70 %)
Autres régions	96 (30 %)	98 (30 %)
Statut de performance ECOG, n (%)***		
0	150 (47 %)	154 (48 %)
1	171 (53 %)	170 (52 %)
Type histologique au diagnostic, carcinome épidermoïde, n (%)#	311 (97 %)	318 (98 %)

Caractéristiques, médianes (écart interquartile) ou n (%)	Opdivo IV® + chimiothérapie (n = 325)	Chimiothérapie (n = 324)
Statut tumoral de PD-L1, n (%)		
< 1 % ou indéterminé‡	163 (51 %)	167 (52 %)
≥ 1 %	158 (49 %)	157 (48 %)
Statut de la maladie à l'inclusion, n (%)		
Métastatique	184 (57 %)	187 (58 %)
Récurrente, locorégionale	21 (7 %)	25 (8 %)
Récurrente, distante	72 (22 %)	60 (19 %)
Avancée non résécable	44 (14 %)	52 (16 %)
Nombre d'organes avec métastases, n (%)		
≤ 1	158 (49 %)	158 (49 %)
≥ 2	163 (51 %)	166 (51 %)
Statut tabagique, n (%)		
Fumeur ou ancien fumeur	254 (79 %)	256 (79 %)
Non fumeur	67 (21 %)	68 (21 %)

* La population globale incluait tous les patients randomisés.
** L'origine ethnique était signalée par les patients.
*** Le statut de performance ECOG varie entre 0 et 5, avec un score plus élevé traduisant un moins bon état général.
9 patients dans le groupe Opdivo® IV + chimiothérapie et 6 patients dans le groupe chimiothérapie présentaient un carcinome adénosquameux de l'œsophage. 1 patient dans le groupe Opdivo® IV + chimiothérapie présentait un carcinome sarcomatoïde de l'œsophage, a été randomisé mais n'a pas été traité.
‡ 2 patients dans le groupe chimiothérapie présentaient un statut tumoral de PD-L1 indéterminé à l'inclusion.
ECOG : *Eastern Cooperative Oncology* ; **IV :** Intraveineuse ; **PD-L1 :** *Programmed Death-Ligand 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® (nivolumab) + Chimiothérapie

Opdivo® IV dans la prise en charge du carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO)

OPDIVO® (nivolumab) en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine est une option de traitement en 1ère ligne dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 %.

Faute de données comparatives, sa place dans la stratégie thérapeutique vis-à-vis de KEYTRUDA® (pembrolizumab) ne peut être déterminée.

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.

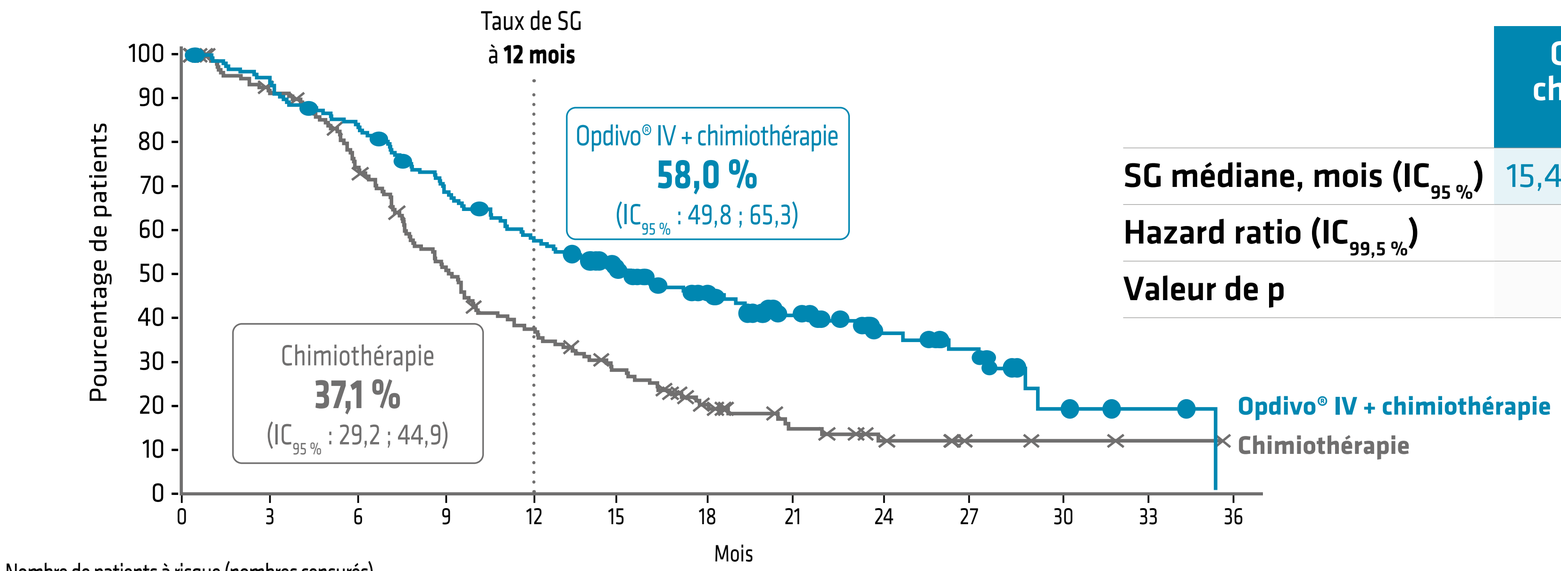
Quels résultats dans le traitement du carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique ?

CheckMate 648

Une survie globale significativement améliorée (suivi minimum de 12,9 mois) [1,12]

Les résultats d'efficacité sont présentés uniquement pour les bras O+CT et CT.

■ **Survie globale (SG)* chez les patients présentant un statut tumoral PD-L1 (TPS) ≥ 1 %**
Co-critère primaire d'efficacité de l'étude – Courbes de Kaplan-Meier.



Nombre de patients à risque (nombres censurés)

Opdivo® IV + chimiothérapie	158	143	129	105	88	76	66	52	38	32	19	15	5	1	0	0
Chimiothérapie	157	137	107	73	53	40	30	21	15	12	8	6	3	2	1	0

	Opdivo® IV + chimiothérapie (n = 158)	Chimiothérapie (n = 157)
SG médiane, mois ($IC_{95\ \%}$)	15,44 (11,93 ; 19,52)	9,07 (7,69 ; 9,95)
Hazard ratio ($IC_{99,5\ \%}$)	0,54 (0,37 ; 0,80)	
Valeur de p	< 0,0001	

■ Parmi les patients avec un statut tumoral PD-L1 (TPS) ≥ 1 %, le traitement par Opdivo® IV + chimiothérapie a entraîné :
- Une réduction de **46 %** du risque de décès *vs* chimiothérapie.
- Une amélioration de **6,3 mois** de la SG médiane *vs* chimiothérapie.

POUR CONSULTER LA PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE, CLIQUEZ-CI

* Évalué par un comité de revue independant centralisé en aveugle. [1]
PD-L1 : *Programmed Death-Ligand 1* ; **IC :** Intervalle de Confiance ; **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.

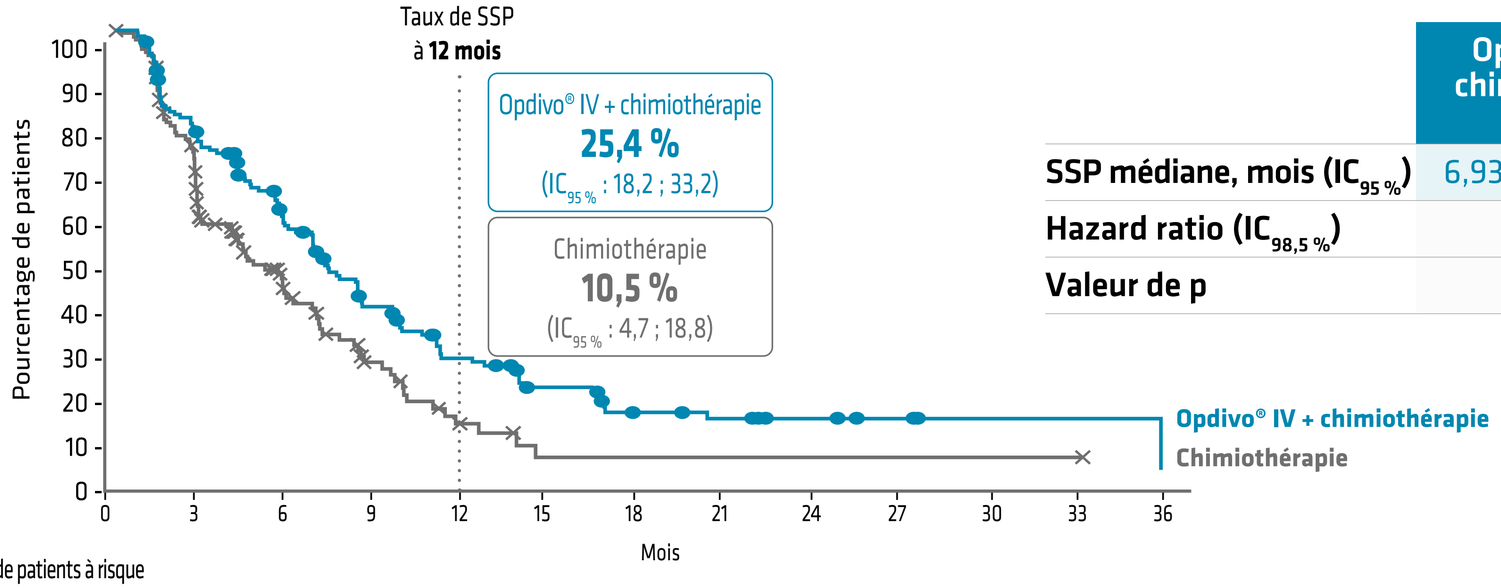
Quels résultats dans le traitement du carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique ?

CheckMate 648

Une survie sans progression significativement améliorée (suivi minimum de 12,9 mois) [1,12]

Les résultats d'efficacité sont présentés uniquement pour les bras O+CT et CT.

■ **Survie sans progression (SSP)* chez les patients présentant un statut tumoral PD-L1 (TPS) ≥ 1 %**
Co-critère primaire d'efficacité de l'étude.



Nombre de patients à risque

Opdivo® IV + chimiothérapie	158	107	75	47	30	22	16	10	10	7	6	4	0	0	0
Chimiothérapie	157	68	36	17	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0

	Opdivo® IV + chimiothérapie (n = 158)	Chimiothérapie (n = 157)
SSP médiane, mois ($IC_{95\ \%}$)	6,93 (5,68 ; 8,34)	4,44 (2,89 ; 5,82)
Hazard ratio ($IC_{98,5\ \%}$)	0,65 (0,46 ; 0,92)	
Valeur de p	= 0,0023	

■ Parmi les patients avec un statut tumoral PD-L1 (TPS) ≥ 1 %, le traitement par Opdivo® IV + chimiothérapie a entraîné :
- Une réduction de **35 %** du risque de progression ou de décès *vs* chimiothérapie.
- Une amélioration de **2,5 mois** de la SSP médiane *vs* chimiothérapie.

POUR CONSULTER LA PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE, CLIQUEZ-ICI

* Évalué par un comité de revue independant centralisé en aveugle. [1]

PD-L1 : *Programmed Death-Ligand 1* ; **IC :** Intervalle de Confiance ; **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.

Quels résultats dans le traitement du carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique ?

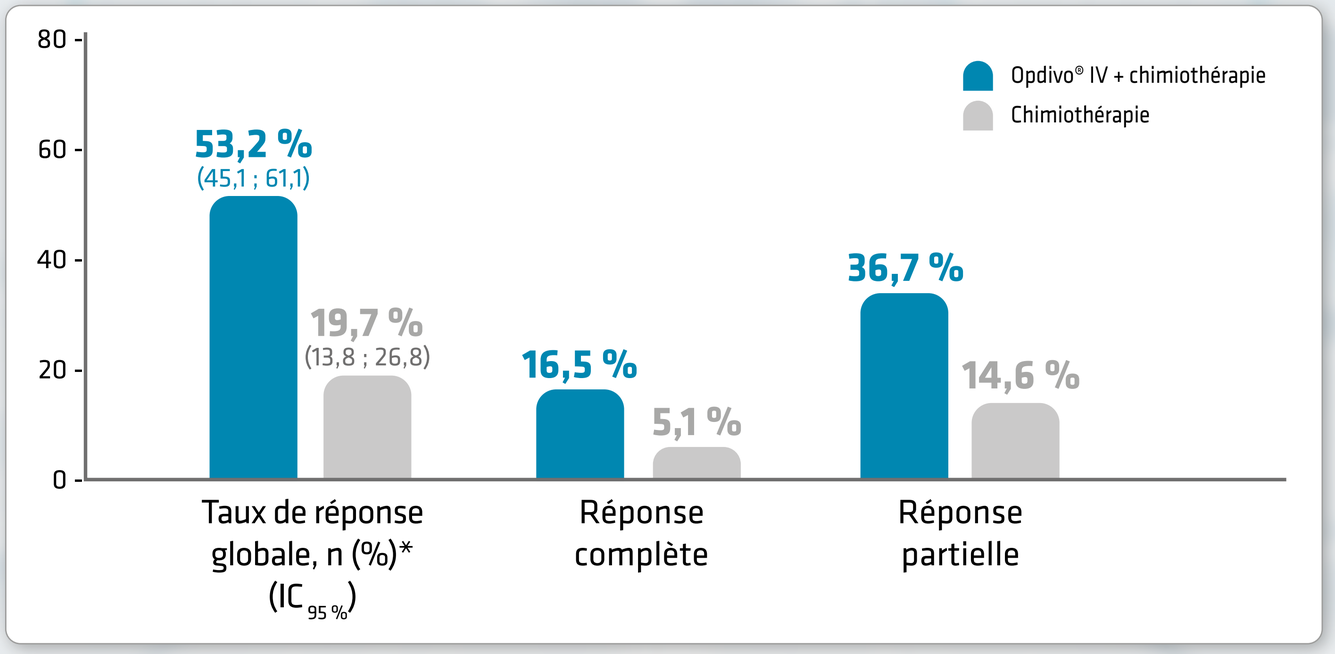
CheckMate 648

Réponse au traitement (suivi minimum de 12,9 mois)

Les résultats d'efficacité sont présentés uniquement pour les bras O+CT et CT.

Les critères d'évaluation secondaires selon les tests hiérarchiques pré-spécifiés comprenaient la SG, la SSP (évaluée par le BICR), et l'ORR (évalué par le BICR) chez tous les patients randomisés.

■ **Réponse au traitement : Résultats chez les patients présentant une expression tumorale de PD-L1 (TPS) ≥ 1 %.**[1]
Critère secondaire d'efficacité de l'étude.



POUR CONSULTER LA PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE, CLIQUEZ-CI

* Évalué par un comité de revue independant centralisé en aveugle. + Indique une valeur censurée.
BICR : *Blinded Independant Central Review* ; **PD-L1 :** *Programmed Death-Ligand 1* ; **IC :** Intervalle de Confiance ; **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.

Quels résultats dans le traitement du carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique ?

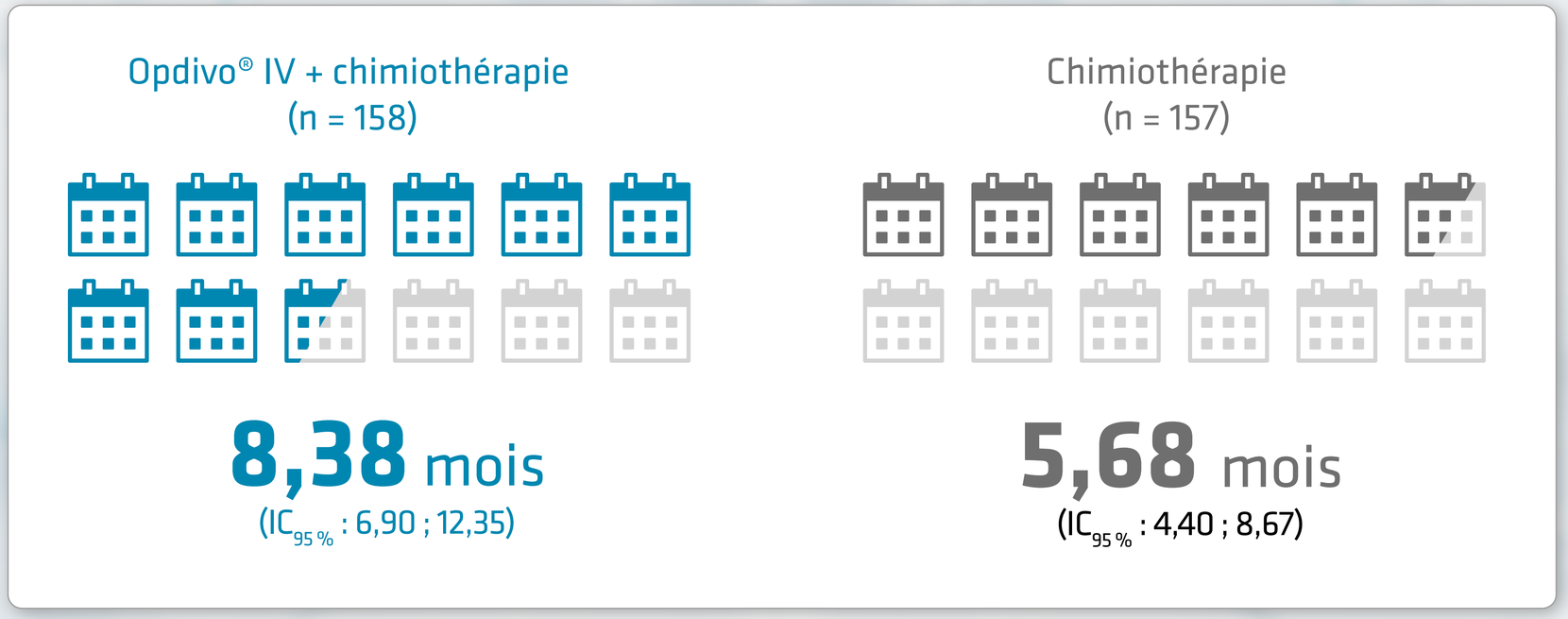
CheckMate 648

Réponse au traitement (suivi minimum de 12,9 mois)

Les résultats d'efficacité sont présentés uniquement pour les bras O+CT et CT.

Les critères d'évaluation secondaires selon les tests hiérarchiques pré-spécifiés comprenaient la SG, la SSP (évaluée par le BICR), et l'ORR (évalué par le BICR) chez tous les patients randomisés.

■ **Durée médiane de la réponse chez les patients avec un TPS PD-L1 ≥ 1 %.**[1]
Critère secondaire d'efficacité de l'étude.



POUR CONSULTER LA PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE, CLIQUEZ-CI

BICR : *Blinded Independant Central Review* ; **PD-L1 :** *Programmed Death-Ligand 1* ; **IC :** Intervalle de Confiance ; **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.

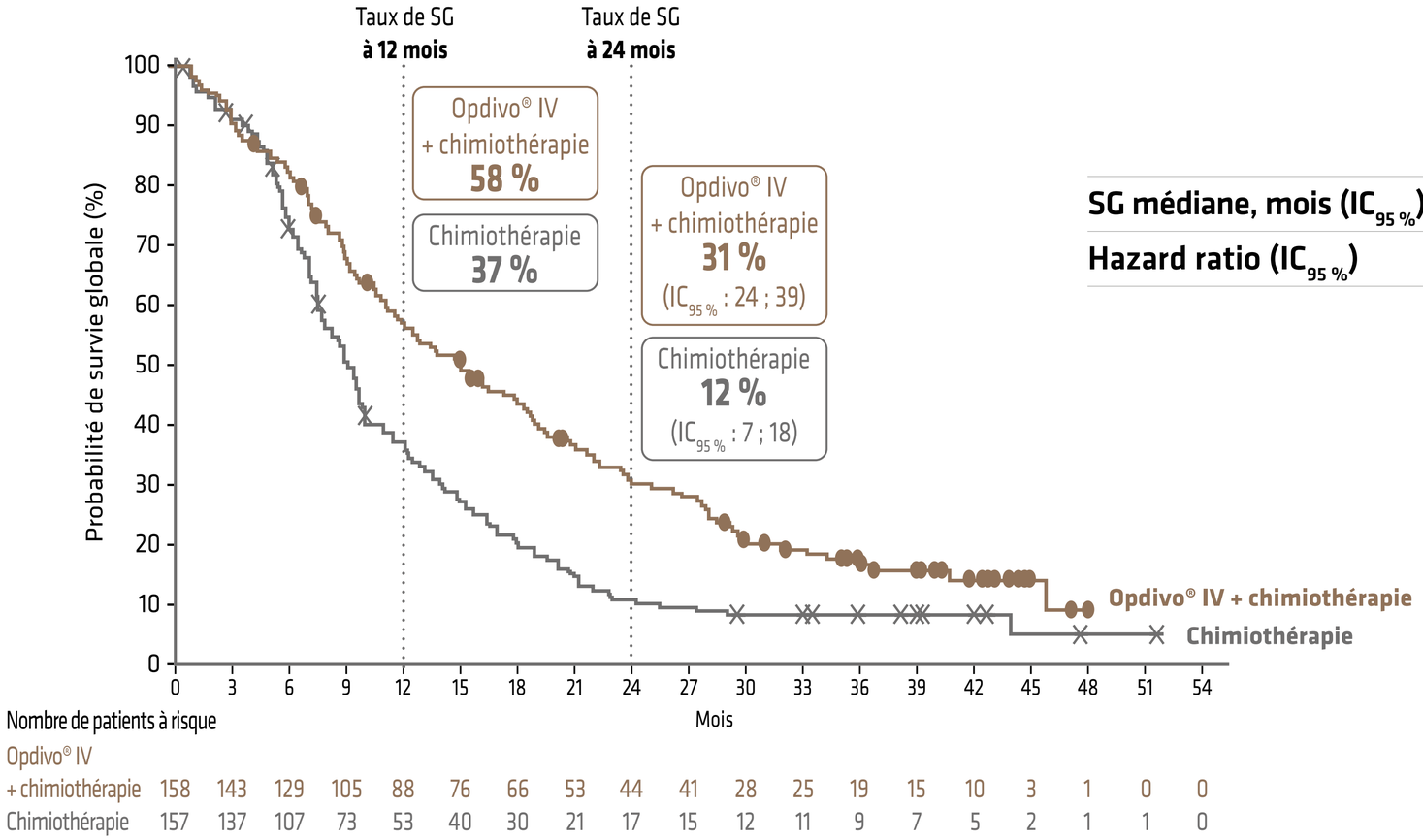
Données complémentaires à 29 mois
Analyse exploratoire non évaluée et non validée par les autorités de santé à ce jour, présentée à titre descriptif

CheckMate 648

Survie globale (suivi minimum de 28,8 mois) [13]

Les résultats d'efficacité sont présentés uniquement pour les bras O+CT et CT.

■ **Survie globale (SG)* chez les patients présentant un statut tumoral PD-L1 (TPS) ≥ 1 %**
Co-critère primaire d'efficacité de l'étude – Courbes de Kaplan-Meier.



	Opdivo® IV + chimiothérapie (n = 158)	Chimiothérapie (n = 157)
SG médiane, mois ($IC_{95\ \%}$)	15,0 (11,9 ; 18,6)	9,1 (7,7 ; 10,0)
Hazard ratio ($IC_{95\ \%}$)	0,59 (0,46 ; 0,76)	

* Évalué par un comité de revue independant centralisé en aveugle. [1]
IC : Intervalle de Confiance ; **IV :** Intraveineuse ; **PD-L1 :** *Programmed Death-Ligand 1* ; **TPS :** *Tumor Proportion Score*.

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.

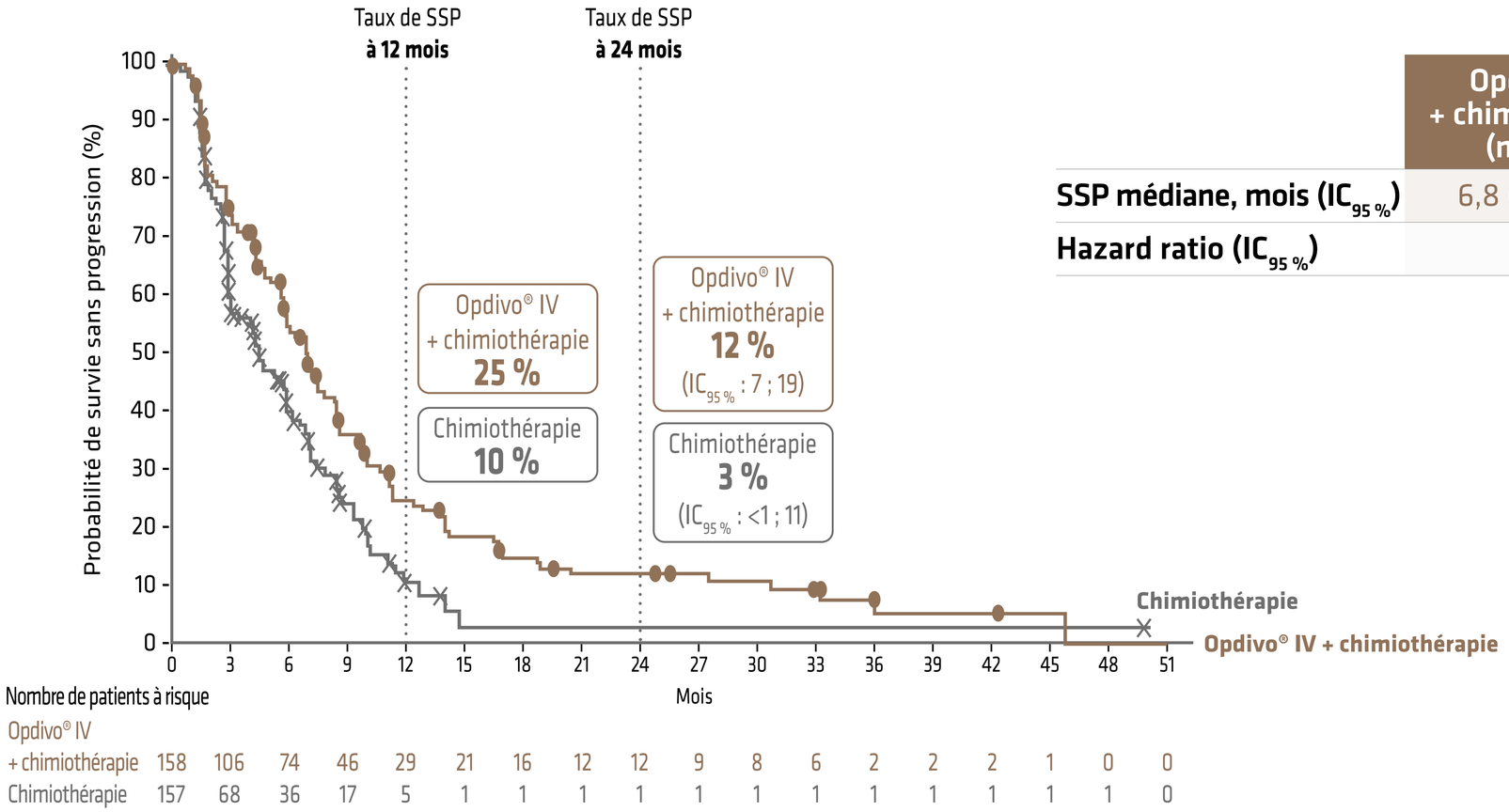
Données complémentaires à 29 mois
Analyse exploratoire non évaluée et non validée par les autorités de santé à ce jour, présentée à titre descriptif

CheckMate 648

Survie sans progression (suivi minimum de 28,8 mois) [13]

Les résultats d'efficacité sont présentés uniquement pour les bras O+CT et CT.

■ **Survie sans progression (SSP)* chez les patients présentant un statut tumoral PD-L1 (TPS) ≥ 1 %**
Co-critère primaire d'efficacité de l'étude – Courbes de Kaplan-Meier.



	Opdivo® IV + chimiothérapie (n = 158)	Chimiothérapie (n = 157)
SSP médiane, mois ($IC_{95\ \%}$)	6,8 (5,7 ; 8,3)	4,4 (2,9 ; 5,8)
Hazard ratio ($IC_{95\ \%}$)	0,67 (0,51 ; 0,89)	

* Évalué par un comité de revue independant centralisé en aveugle. [1]

IC : Intervalle de Confiance ; **IV :** Intraveineuse ; **PD-L1 :** *Programmed Death-Ligand 1* ; **TPS :** *Tumor Proportion Score*.

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.

Données complémentaires à 29 mois
Analyse exploratoire non évaluée et non validée par les autorités de santé à ce jour, présentée à titre descriptif

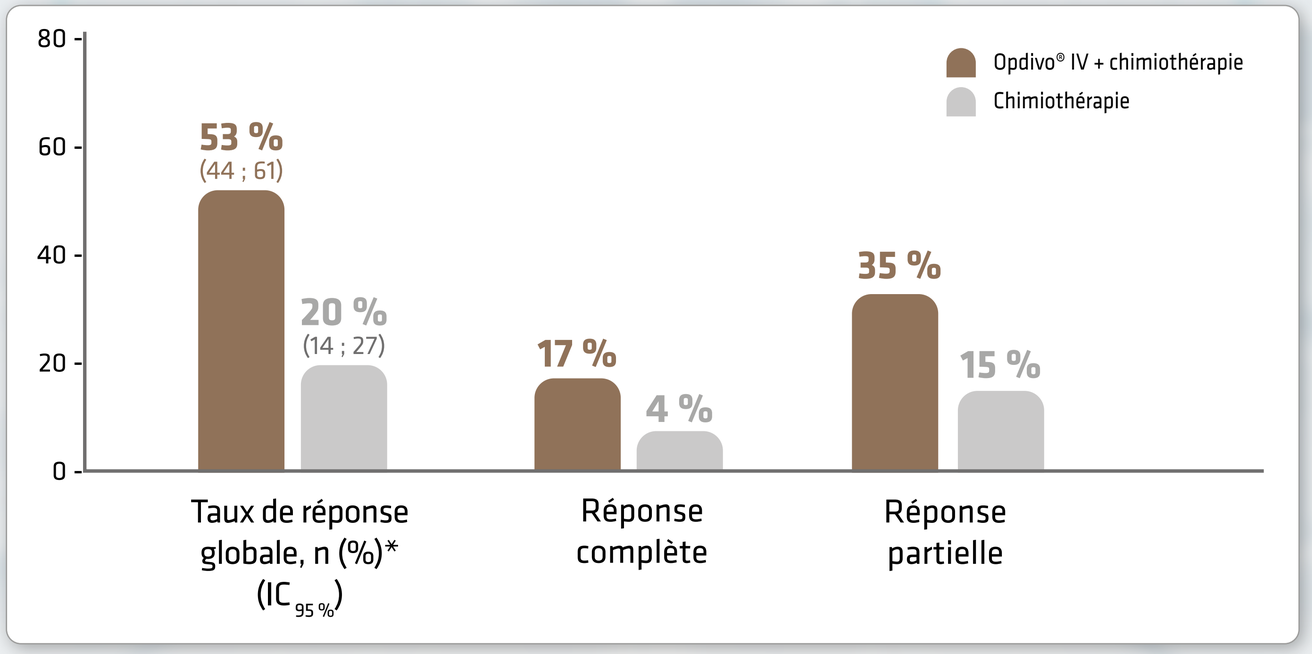
CheckMate 648

Réponse au traitement (suivi minimum de 28,8 mois) [13]

Les résultats d'efficacité sont présentés uniquement pour les bras O+CT et CT.

Les critères d'évaluation secondaires selon les tests hiérarchiques pré-spécifiés comprenaient la SG, la SSP (évaluée par le BICR), et l'ORR (évalué par le BICR) chez tous les patients randomisés.

■ **Réponse au traitement : Résultats chez les patients présentant une expression tumorale de PD-L1 (TPS) ≥ 1 %.** [1]
Critère secondaire d'efficacité de l'étude.



* Évalué par un comité de revue independant centralisé en aveugle. [1]

BICR : *Blinded Independant Central Review* ; **PD-L1 :** *Programmed Death-Ligand 1* ; **IC :** Intervalle de Confiance ; **IV :** Intraveineuse ; **TPS :** *Tumor Proportion Score*.

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.

CheckMate 648

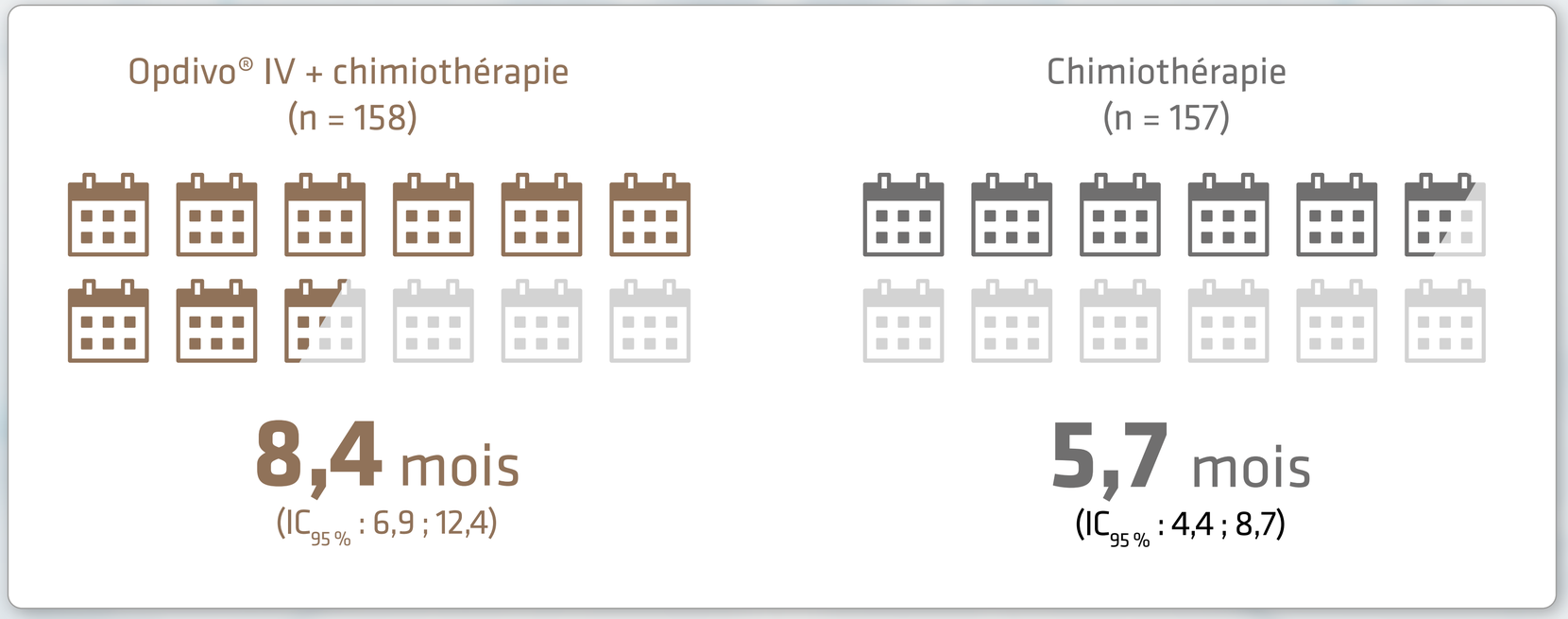
Données complémentaires à 29 mois
Analyse exploratoire non évaluée et non validée par les autorités de santé à ce jour, présentée à titre descriptif

Réponse au traitement (suivi minimum de 28,8 mois)[13]

Les résultats d'efficacité sont présentés uniquement pour les bras O+CT et CT.

Les critères d'évaluation secondaires selon les tests hiérarchiques pré-spécifiés comprenaient la SG, la SSP (évaluée par le BICR), et l'ORR (évalué par le BICR) chez tous les patients randomisés.

■ **Durée médiane de la réponse chez les patients avec un TPS PD-L1 ≥ 1 %.**[1]
Critère secondaire d'efficacité de l'étude.



BICR : *Blinded Independant Central Review* ; **PD-L1 :** *Programmed Death-Ligand 1* ; **IC :** Intervalle de Confiance ; **IV :** Intraveineuse ; **TPS :** *Tumor Proportion Score*.

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.

Quelle tolérance dans le traitement du carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique ?

CheckMate 648

Données de tolérance de l'étude (suivi minimum de 13,1 mois) [12]

Les données de tolérances sont présentés uniquement pour les bras O+CT et CT.

■ Effets indésirables liés au traitement chez tous les patients randomisés. ◊

	Opdivo® IV + Chimiothérapie (n = 310)		Chimiothérapie (n = 304)	
	Tout grade	Grade 3 ou 4	Tout grade	Grade 3 ou 4
	Nombre de patients avec un EI (%)			
Tous les EI liés au traitement	297 (96)	147 (47)	275 (90)	108 (36)
EI graves liés au traitement	74 (24)	57 (18)	49 (16)	38 (12)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	106 (34)	29 (9)	59 (19)	14 (5)
EI ayant entrainé un décès#	5 (2)	-	6 (2)	-
Événements indésirables survenus chez ≥ 10 % des patients traités dans chaque groupe				
Nausées	182 (59)	11 (4)	158 (52)	8 (3)
Diminution de l'appétit	132 (43)	13 (4)	130 (43)	9 (3)
Stomatite	98 (32)	20 (6)	71 (23)	5 (2)
Anémie	93 (30)	30 (10)	67 (22)	17 (6)
Diminution du taux de neutrophiles	65 (21)	25 (8)	52 (17)	24 (8)
Fatigue	61 (20)	7 (2)	50 (16)	11 (4)
Diarrhées	60 (19)	3 (1)	46 (15)	6 (2)
Constipation	59 (19)	2 (1)	66 (22)	1 (< 1)
Vomissements	56 (18)	7 (2)	49 (16)	9 (3)
Malaise	50 (16)	1 (< 1)	45 (15)	0
Diminution du taux de globules blancs	43 (14)	11 (4)	28 (9)	6 (2)
Hoquet	42 (14)	0	53 (17)	0
Augmentation du taux de créatinine	39 (13)	1 (< 1)	32 (11)	1 (< 1)
Diminution du taux de plaquettes	36 (12)	3 (1)	32 (11)	5 (2)
Inflammation des muqueuses	33 (11)	8 (3)	26 (9)	4 (1)
Alopécie	31 (10)	0	32 (11)	0
Éruption cutanée	24 (8)	1 (< 1)	5 (2)	0
Prurit	23 (7)	0	2 (1)	0
Hypothyroidïe	18 (6)	0	0	0

◊ Tous les événements ont été rapportés entre la première dose de traitement et 30 jours après la dernière dose de traitement. Toute relation entre le traitement et les événements indésirables signalés chez les patients ayant reçu Opdivo® IV plus chimiothérapie a été attribuée soit à Opdivo® IV, soit à l'une des chimiothérapies, soit aux deux. Effets indésirables évalués selon les critères communs de terminologie pour les effets indésirables du *National Cancer Institute* (version 4.0) et le Dictionnaire médical des affaires réglementaires (version 23.1).

Les événements indésirables liés au traitement entraînant le décès ont été signalés, quelle que soit la période. Les décès liés au traitement dans le groupe ayant reçu Opdivo® IV + chimiothérapie étaient dus à une insuffisance rénale aiguë, une pneumonie, une pneumopathie inflammatoire ou une infection des voies respiratoires et une pneumatose intestinale (chez 1 patient chacune). Les décès liés au traitement dans le groupe ayant reçu la chimiothérapie seule étaient dus à une lésion rénale aiguë, une pneumonie, une septicémie et un choc septique (chez 1 patient chacun). Deux décès supplémentaires dans le groupe chimiothérapie (un pour d'autres raisons et un pour une cause inconnue) ont également été signalés par l'investigateur comme des événements indésirables graves liés au traitement qui ont finalement eu une issue fatale (insuffisance respiratoire aiguë et décès).

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.

Données complémentaires à 29 mois
Analyse exploratoire non évaluée et non validée par les autorités de santé à ce jour, présentée à titre descriptif

CheckMate 648

Données de tolérance de l'étude (suivi minimum de 28,8 mois) [13]

Les données de tolérances sont présentés uniquement pour les bras O+CT et CT.

■ Effets indésirables liés au traitement chez tous les patients randomisés. ◊

	Opdivo IV® + Chimiothérapie (n = 310)		Chimiothérapie (n = 304)	
	Tout grade	Grade 3 ou 4	Tout grade	Grade 3 ou 4
	Nombre de patients avec un EI (%)			
Tous les EI liés au traitement	297 (96)	151 (49)	275 (90)	110 (36)
EI graves liés au traitement	74 (24)	58 (19)	49 (16)	40 (13)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	107 (35)	30 (10)	63 (21)	18 (6)
EI ayant entrainé un décès#	5 (2)	-	5 (2)	-
Événements indésirables survenus chez ≥ 10 % des patients traités dans chaque groupe				
Nausées	183 (59)	11 (4)	158 (52)	8 (3)
Diminution de l'appétit	132 (43)	13 (4)	130 (43)	9 (3)
Stomatite	99 (32)	20 (6)	71 (23)	5 (2)
Anémie	99 (30)	30 (10)	67 (22)	17 (6)
Diminution du taux de neutrophiles	65 (21)	25 (8)	52 (17)	24 (8)
Fatigue	61 (20)	7 (2)	50 (16)	11 (4)
Constipation	59 (19)	2 (<1)	66 (22)	1 (<1)
Diarrhées	59 (19)	3 (1)	46 (15)	6 (2)
Vomissements	56 (18)	7 (2)	49 (16)	9 (3)
Malaise	51 (16)	0	45 (15)	0
Diminution du taux de globules blancs	43 (14)	11 (4)	28 (9)	6 (2)
Hoquet	42 (14)	0	53 (17)	0
Augmentation du taux de créatinine	38 (12)	1 (<1)	32 (11)	1 (<1)
Diminution du taux de plaquettes	36 (12)	3 (1)	32 (11)	5 (2)
Inflammation des muqueuses	34 (11)	8 (3)	26 (9)	4 (1)
Alopécie	31 (10)	0	32 (11)	0
Neutropénie	30 (10)	9 (3)	20 (7)	7 (2)
Éruption cutanée	24 (8)	1 (<1)	5 (2)	0
Prurit	23 (7)	0	3 (1)	0
Hypothyroidïe	20 (6)	0	0	0

◊ Tous les événements ont été rapportés entre la première dose de traitement et 30 jours après la dernière dose de traitement. Toute relation entre le traitement et les événements indésirables signalés chez les patients ayant reçu Opdivo® IV plus chimiothérapie a été attribuée soit à Opdivo® IV, soit à l'une des chimiothérapies, soit aux deux. Effets indésirables évalués selon les critères communs de terminologie pour les effets indésirables du *National Cancer Institute* (version 4.0) et le Dictionnaire médical des affaires réglementaires (version 23.1).

Les événements indésirables liés au traitement entraînant le décès ont été signalés, quelle que soit la période. Les décès liés au traitement dans le groupe ayant reçu Opdivo® IV + chimiothérapie étaient dus à une insuffisance rénale aiguë, une pneumonie, une pneumopathie inflammatoire ou une infection des voies respiratoires et une pneumatose intestinale (chez 1 patient chacune). Les décès liés au traitement dans le groupe ayant reçu la chimiothérapie seule étaient dus à une lésion rénale aiguë, une pneumonie, une septicémie et un choc septique (chez 1 patient chacun). Deux décès supplémentaires dans le groupe chimiothérapie (un pour d'autres raisons et un pour une cause inconnue) ont également été signalés par l'investigateur comme des événements indésirables graves liés au traitement qui ont finalement eu une issue fatale (insuffisance respiratoire aiguë et décès).

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.

Quels résultats dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique (JOG) ou de l'œsophage ?

CheckMate 649

Méthodologie de l'étude CheckMate 649 [1,14]

Étude de phase III randomisée, en ouvert, multicentrique ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'association Opdivo® IV + chimiothérapie *vs* chimiothérapie seule [14].

Population (n = 1581)

Patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œsogastrique (JOG) ou de l'œsophage, non résécable, de stade avancé ou métastatique, n'ayant reçu aucun traitement systémique (incluant les inhibiteurs d'HER-2), et ayant un statut de performance ECOG de 0 ou 1 [1].

Critères d'inclusion [1]
- Âge (18 ans ou plus)
- Adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique (JOG) ou de l'œsophage de stade avancé ou métastatique :
  - Inopérable, localement avancé, avancé ou métastatique [1,14]
  - Non précédemment traité, aucun traitement systémique (incluant les inhibiteurs d'HER-2) reçu
  - Quel que soit le statut tumoral PD-L1
- Statut de performance ECOG de 0 ou 1
- Maladie mesurable (au moins une lésion) ou évaluable selon les critères RECIST 1.1 [14]
- Possibilité de chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante, radiothérapie ou chimioradiothérapie antérieures (administrées au moins 6 mois avant randomisation) [14]

Critères de non inclusion [1]
- Tumeurs présentant un statut HER-2 positif
- Score de performance ECOG initial ≥ 2
- Métastases du système nerveux central non traitées.
- Neuropathie périphérique (grade > 1) [14]
- Maladie auto-immune active, connue ou suspectée
- Test positif pour l'hépatite B ou C [14]
- Antécédent de test positif pour le VIH ou de SIDA connu [14]
- Contexte médical nécessitant une immunosuppression par voie systémique

HER-2 : *Human Epidermal growth factor Receptor 2* ; **ECOG :** *Eastern Cooperative Oncology Group* ; **CPS :** *Combined Positive Score* ; **PD-L1 :** *Programmed Death-Ligand 1* ; **RECIST :** *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* ; **IV :** IntraVeineuse ; **VIH :** Virus de l'Immunodéficience Humaine ; **SIDA :** Syndrome d'ImmunoDéficience Acquise ; **AMM :** Autorisation de Mise sur le Marché ; **ITT :** Intention de Traiter.

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.

Quels résultats dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique (JOG) ou de l'œsophage ?

CheckMate 649

Schéma de l'étude[1]

Randomisation (1:1)
Parmi les 1 581 patients randomisés, 955 présentaient un CPS PD-L1 ≥ 5

Opdivo® IV + chimiothérapie (n = 473)

- 240 mg par perfusion IV pendant 30 minutes + FOLFOX¤ toutes les 2 semaines

ou

- 360 mg par perfusion IV pendant 30 minutes + CAPOX** toutes les 3 semaines

Chimiothérapie (n = 482)

- FOLFOX¤ toutes les 2 semaines

ou

- CAPOX** toutes les 3 semaines

Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois.[1]

¤ FOLFOX : oxaliplatine 85 mg/m², leucovorine 400 mg/m² et fluorouracile 400 mg/m² par voie IV au jour 1, et fluorouracile 1200 mg/m² par perfusion IV continue pendant 24 heures tous les jours ou selon le standard local au jour 1 et 2.[1]

** CAPOX : oxaliplatine 130 mg/m² par voie IV au jour 1 et capécitabine 1000 mg/m² par voie orale deux fois par jour, tous les jours, du jour 1 au 14ème jour.[1]

CPS : *Combined Positive Score* ; **IV :** IntraVeineuse ; **PD-L1 :** *Programmed Death-Ligand 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.

Quels résultats dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique (JOG) ou de l'œsophage ?

CheckMate 649

Schéma de l'étude [1]

La randomisation était stratifiée selon [14] :

- Statut tumoral de PD-L1 (≥ 1 % *vs* < 1 % ou indéterminé).
- Région (Asie *vs* Etats-Unis d'Amérique et Canada *vs* reste du monde).
- Statut de performance ECOG (0 *vs* 1).
- Schéma de traitement par chimiothérapie (FOLFOX¤ ou CAPOX**).

Co-critères primaires d'efficacité [14] :

- Survie globale (SG) évaluée chez les patients avec un CPS PD-L1 ≥ 5
- Survie sans progression (SSP)$^{\Delta}$ évaluée chez les patients avec un CPS PD-L1 ≥ 5

La réponse au traitement était évaluée par un comité de revue indépendant centralisé en aveugle selon les critères RECIST version 1.1 toutes les 6 ± 1 semaines jusqu'à la semaine 48, puis toutes les 12 ± 1 semaines jusqu'à progression ou retrait de consentement. [6]

Le CPS évalue l'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales et les cellules immunitaires associées aux tumeurs.

Critères d'évaluation secondaires hiérarchisés [14] :

- SG chez les patients avec un CPS PD-L1 ≥ 1, CPS PD-L1 ≥ 10
- SG chez tous les patients randomisés

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés (SG dans la population CPS ≥ 1 ou 10 et SG chez tous les patients randomisés) n'ont pas été évalués dans la population de l'AMM.

Autres critères secondaires [14] :

- Durée de la réponse$^{\Delta}$
- Taux de survie
- Biomarqueurs potentiellement prédictifs de l'efficacité
- Qualité de vie liée à la santé
- Tolérance et sécurité
- SSP$^{\Delta}$ selon différents seuils de CPS et chez tous les patients randomisés
- Taux de réponse objective$^{\Delta\,\lozenge}$

Les critères secondaires non évalués sur la population de l'AMM ne seront pas présentés dans ce document.

¤ FOLFOX : oxaliplatine 85 mg/m², leucovorine 400 mg/m² et fluorouracile 400 mg/m² par voie IV au jour 1, et fluorouracile 1200 mg/m² par perfusion IV continue pendant 24 heures tous les jours ou selon le standard local au jour 1 et 2. [1]

** CAPOX : oxaliplatine 130 mg/m² par voie IV au jour 1 et capécitabine 1000 mg/m² par voie orale deux fois par jour, tous les jours, du jour 1 au 14ème jour. [1]

$^{\Delta}$ Évalués par un comité de revue indépendant centralisé en aveugle. [1]

$^{\lozenge}$ Le taux de réponse objective, évaluée par un comité de revue indépendant centralisé en aveugle, a été défini par la proportion de patients obtenant une réponse complète ou partielle au cours du traitement, en populations CPS ≥ 10, CPS ≥ 5, CPS ≥ 1 et chez tous les patients randomisés. [6]

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché ; **CPS :** *Combined Positive Score* ; **ECOG :** *Eastern Cooperative Oncology Group* ; **IV :** IntraVeineuse ; **PD-L1 :** *Programmed Death-Ligand 1* ; **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.

Quels résultats dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique (JOG) ou de l'œsophage ?

CheckMate 649

Caractéristiques des patients à l'inclusion [14]

Caractéristiques, médianes (écart interquartile) ou n (%)	Patients avec un CPS PD-L1 ≥ 5 : Opdivo® IV + chimiothérapie (n = 473)	Patients avec un CPS PD-L1 ≥ 5 : Chimiothérapie (n = 482)
Âge, médiane (ans)	63 (54 ; 69)	62 (54 ; 68)
< 65 ans	266 (56 %)	286 (59 %)
≥ 65 ans	207 (44 %)	196 (41 %)
Sexe		
Hommes	331 (70 %)	349 (72 %)
Femmes	142 (30 %)	133 (28 %)
Origine ethnique		
Asiatique	119 (25 %)	117 (24 %)
Blanche	328 (69 %)	327 (68 %)
Amérindienne ou natif de l'Alaska	10 (2 %)	10 (2 %)
Noire ou Africain-Américain	2 (< 1 %)	7 (1 %)
Autre	14 (3 %)	21 (4 %)
Non rapportée	0	0
Région géographique		
Asie	117 (25 %)	111 (23 %)
Etats-Unis d'Amérique et Canada	67 (14 %)	70 (15 %)
Reste du monde	289 (61 %)	301 (62 %)

Caractéristiques, médianes (écart interquartile) ou n (%)	Patients avec un CPS PD-L1 ≥ 5 : Opdivo® IV + chimiothérapie (n = 473)	Patients avec un CPS PD-L1 ≥ 5 : Chimiothérapie (n = 482)
Statut de performance ECOG*		
0	194 (41 %)	203 (42 %)
1	279 (59 %)	278 (58 %)
2	0	0
Non rapporté	0	1 (< 1 %)
Localisation de la tumeur primitive		
Estomac	333 (70 %)	334 (69 %)
Jonction œso-gastrique	84 (18 %)	86 (18 %)
Œsophage	56 (12 %)	62 (13 %)
Statut tumoral de PD-L1		
< 1 %**	363 (77 %)	362 (75 %)
≥ 1 %	110 (23 %)	120 (25 %)
Chirurgie antérieure		
Oui	97 (21 %)	105 (22 %)
Non	376 (79 %)	377 (78 %)

* Basé sur un formulaire de rapport des cas. Tous les patients randomisés assignés avaient un statut de performance ECOG de 0 ou 1 basé sur une technologie de réponse interactive.
** Inclut le statut tumoral de PD-L1 indéterminé.
CPS : *Combined Positive Score* ; **PD-L1 :** *Programmed Death-Ligand 1* ; **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.

Quels résultats dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique (JOG) ou de l'œsophage ?

CheckMate 649

Caractéristiques des patients à l'inclusion [14]

Caractéristiques, médianes (écart interquartile) ou n (%)	Patients avec un CPS PD-L1 ≥ 5 : Opdivo IV® + chimiothérapie (n = 473)	Patients avec un CPS PD-L1 ≥ 5 : Chimiothérapie (n = 482)
Stade de la maladie		
Métastatique	454 (96 %)	461 (96 %)
Localement avancé	16 (3 %)	20 (4 %)
En rechute locale	3 (1 %)	1 (< 1 %)
Organes atteints par les métastases		
1	98 (21 %)	105 (22 %)
≥ 2	361 (76 %)	362 (75 %)
Sites métastatiques		
Foie	191 (40 %)	217 (45 %)
Péritoine	101 (21 %)	96 (20 %)
Système nerveux central	1 (< 1 %)	0
Carcinome à cellules en bague à chaton ■		
Oui	72 (15 %)	69 (14 %)
Non	401 (85 %)	413 (86 %)
Classification Lauren		
Type intestinal	171 (36 %)	176 (37 %)
Type diffus	137 (29 %)	141 (29 %)
Mixte	37 (8 %)	30 (6 %)
Inconnu	128 (27 %)	135 (28 %)
Statut d'instabilité microsatellitaire		
Stable	423 (89 %)	423 (88 %)
Hautement instable	18 (4 %)	16 (3 %)
Non rapporté ou non valide	32 (7 %)	43 (9 %)
Protocole de chimiothérapie ■■		
FOLFOX	237/468 (51 %)	242/465 (52 %)
CAPOX	231/468 (49 %)	223/465 (48 %)

■ Selon la classification histologique de l'OMS.
■■ Patients ayant reçu au moins une dose du traitement assigné.
CPS : *Combined Positive Score* ; **PD-L1 :** *Programmed Death-Ligand 1* ; **FOLFOX :** oxaliplatine, leucovorine, fluorouracile ; **CAPOX :** oxaliplatine, capécitabine ; **IV :** IntraVeineuse ; **OMS :** Organisation Mondiale de la Santé.

OPDIVO® (nivolumab) + Chimiothérapie

Opdivo® IV dans la prise en charge de l'adénocarcinome gastrique de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage

OPDIVO® (nivolumab) en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, est un traitement de première ligne chez les patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œsogastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (*Combined Positive Score* : CPS) ≥ 5.

CPS : *Combined Positive Score* ; **HER-2 :** *Human Epidermal growth factor Receptor 2* ; **IV :** IntraVeineuse ; **PD-L1 :** *Programmed Death-Ligand 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.

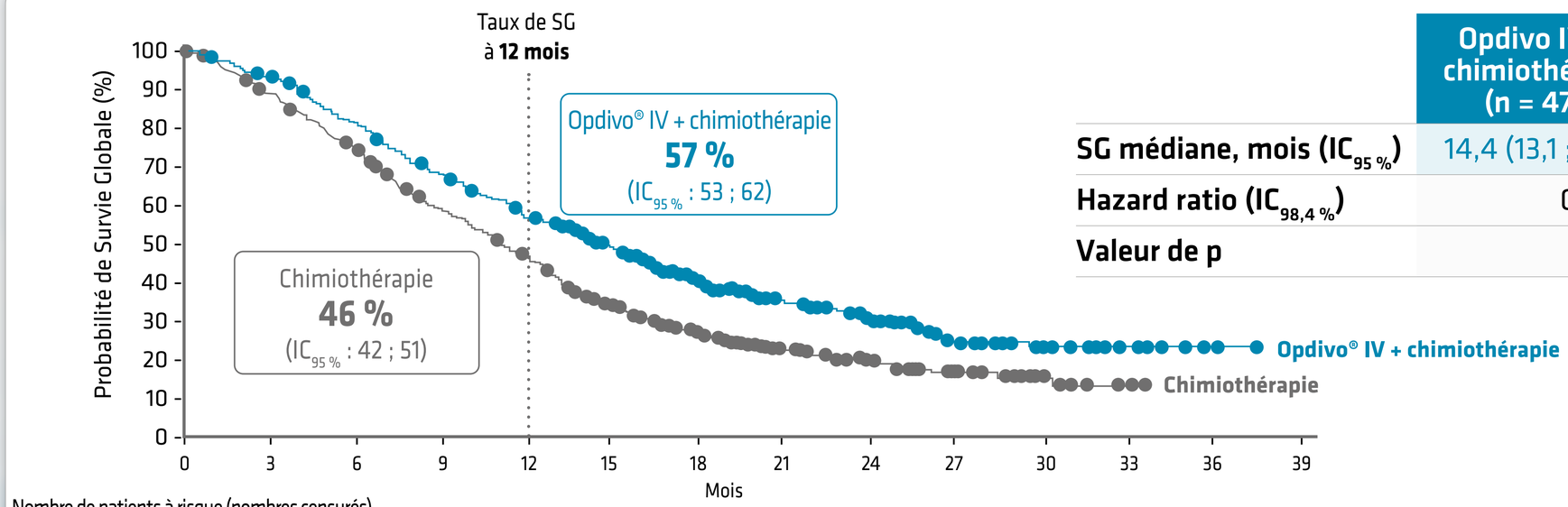
Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Quels résultats dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique (JOG) ou de l'œsophage ?

CheckMate 649

Une survie globale significativement améliorée (suivi minimum de 12,1 mois)[14]

■ **Survie globale (SG) chez les patients présentant un CPS PD-L1 ≥ 5**
Co-critère primaire d'efficacité de l'étude – Courbes de Kaplan-Meier.



Nombre de patients à risque (nombres censurés)

Opdivo® IV + chimiothérapie	473 (0)	438 (3)	377 (9)	313 (11)	261 (14)	198 (39)	149 (55)	96 (91)	65 (110)	33 (133)	22 (142)	9 (155)	1 (163)	0 (164)
Chimiothérapie	482 (0)	421 (10)	350 (13)	271 (19)	211 (21)	138 (37)	98 (50)	56 (78)	34 (93)	19 (103)	8 (113)	2 (118)	0 (120)	

	Opdivo IV® + chimiothérapie (n = 473)	Chimiothérapie (n = 482)
SG médiane, mois ($IC_{95\ \%}$)	14,4 (13,1 ; 16,2)	11,1 (10,0 ; 12,1)
Hazard ratio ($IC_{98,4\ \%}$)	0,71 (0,59 ; 0,86)	
Valeur de p	< 0,0001	

POUR CONSULTER LA PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE, CLIQUEZ-CI

- Parmi les patients avec un CPS PD-L1 ≥ 5, le traitement par Opdivo® IV + chimiothérapie a entrainé :
  - Une réduction de **29 %** du risque de décès *vs* chimiothérapie.
  - Une amélioration de **3,3 mois** de la SG médiane *vs* chimiothérapie.
- Le « hazard ratio » pour la SG était en faveur du groupe Opdivo® IV + chimiothérapie *vs* chimiothérapie dans les sous-groupes pré-spécifiés (caractéristiques démographiques et de la maladie) chez les patients avec un CPS PD-L1 ≥ 5.
- Lors d'une analyse descriptive actualisée avec un suivi minimum de **19,4 mois**, l'amélioration de la SG avec Opdivo® IV + chimiothérapie était cohérente avec l'analyse primaire 1 chez les patients avec un CPS PD-L1 ≥ 5 :
  - SG médiane ($IC_{95\ \%}$) : **14,4 mois** (13,1 ; 16,3) *vs* **11,1 mois** (10,0 ; 12,1) avec la chimiothérapie ; hazard ratio ($IC_{95\ \%}$) : 0,69 (0,60 – 0,81).
  - Taux de SG à 12 mois : **57,3 %** (52,6 ; 61,6) *vs* **46,4 %** (41,8 ; 50,8) avec la chimiothérapie.

IC : Intervalle de Confiance ; **IV :** IntraVeineuse.

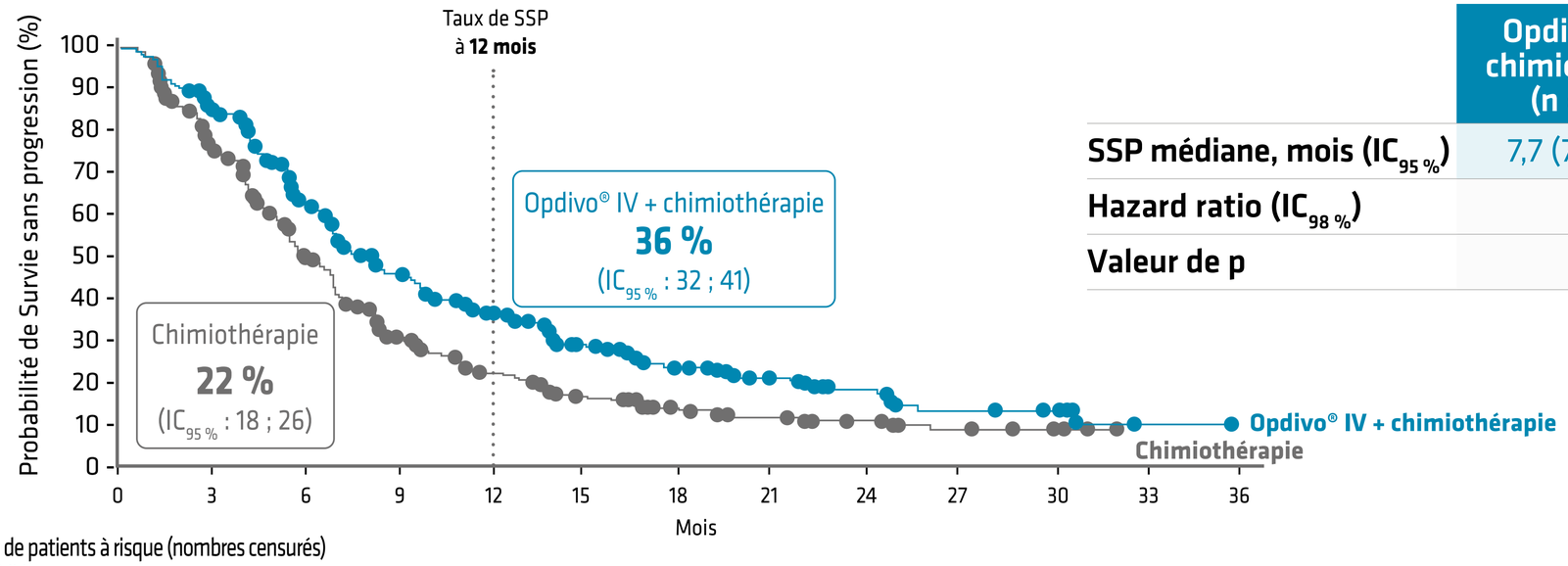
Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Quels résultats dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique (JOG) ou de l'œsophage ?

CheckMate 649

Une survie sans progression significativement améliorée (suivi minimum de 12,1 mois) [14]

■ **Survie sans progression (SSP)* chez les patients avec un CPS PD-L1 ≥ 5**
Co-critère primaire d'efficacité de l'étude. [14]



	Opdivo® IV + chimiothérapie (n = 473)	Chimiothérapie (n = 482)
SSP médiane, mois ($IC_{95\ \%}$)	7,7 (7,0 ; 9,2)	6,0 (5,6 ; 6,9)
Hazard ratio ($IC_{98\ \%}$)	0,68 (0,56 ; 0,81)	
Valeur de p	< 0,0001	

Nombre de patients à risque (nombres censurés)

Opdivo® IV + chimiothérapie	473 (0)	384 (21)	258 (48)	181 (58)	132 (70)	89 (87)	60 (101)	39 (117)	23 (128)	10 (136)	8 (138)	1 (144)	0 (145)
Chimiothérapie	482 (0)	325 (51)	200 (68)	109 (82)	72 (90)	41 (104)	25 (114)	18 (117)	12 (122)	7 (125)	4 (128)	0 (132)	0 (132)

■ Parmi les patients exprimant un CPS PD-L1 ≥ 5, le traitement par Opdivo® IV + chimiothérapie a entrainé :
• Une réduction de **32 %** du risque de progression ou de décès *vs* chimiothérapie.

POUR CONSULTER LA PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE, CLIQUEZ-CI

* Évalué par un comité de revue independant centralisé en aveugle. [1]
CPS : *Combined Positive Score* ; **PD-L1 :** *Programmed Death-Ligand 1* ; **IC :** Intervalle de Confiance ; **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.

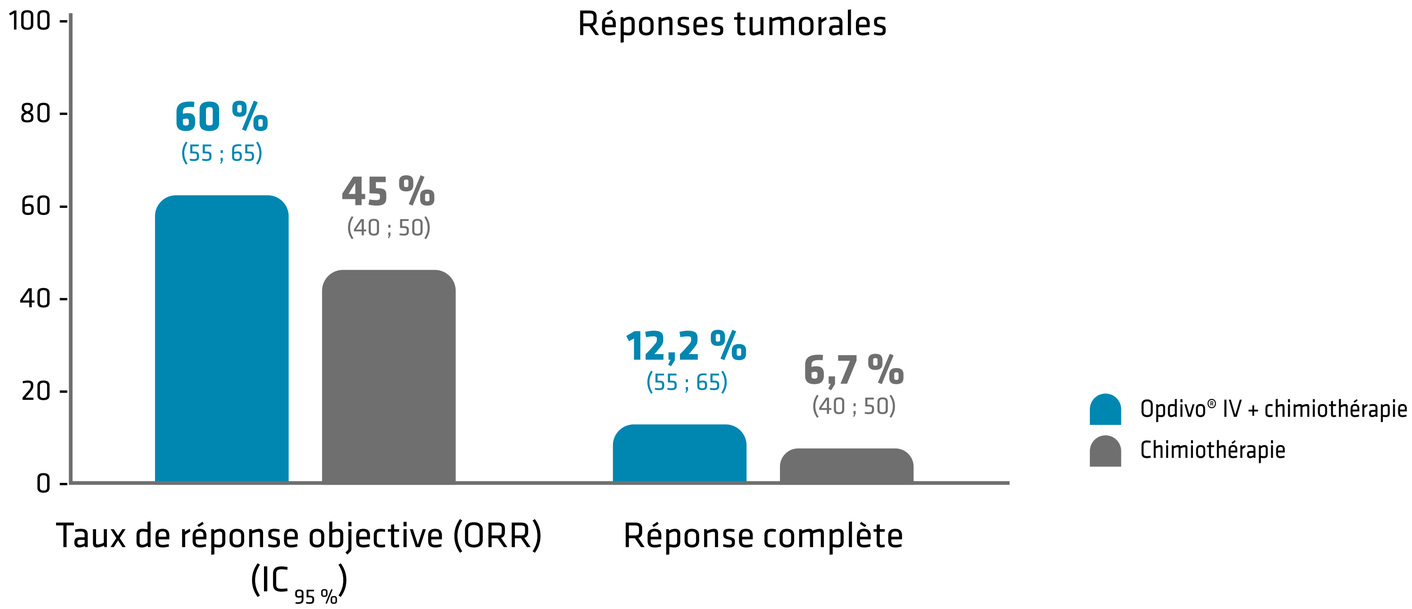
Quels résultats dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique (JOG) ou de l'œsophage ?

CheckMate 649

Taux de réponse objective chez les patients CPS PD-L1 ≥ 5 (évalué par une revue centralisée indépendante en aveugle)[1]

Les critères secondaires non évalués sur la population de l'AMM ne seront pas présentés dans ce document.

■ **Réponses tumorales chez les patients avec un CPS PD-L1 ≥ 5**
Critère secondaire d'efficacité de l'étude (suivi minimum de 12,1 mois).



POUR CONSULTER LA PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE, CLIQUEZ-CI

CPS : *Combined Positive Score* ; **PD-L1 :** *Programmed Death-Ligand 1* ; **IC :** Intervalle de Confiance ; **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.

Quels résultats dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique (JOG) ou de l'œsophage ?

CheckMate 649

Durée médiane de la réponse chez les patients CPS PD-L1 ≥ 5 (évalué par une revue centralisée indépendante en aveugle)[1]

Les critères secondaires non évalués sur la population de l'AMM ne seront pas présentés dans ce document.

■ **Réponses tumorales chez les patients avec un CPS PD-L1 ≥ 5**
Critère secondaire d'efficacité de l'étude (suivi minimum de 19,4 mois).

Opdivo® IV + chimiothérapie (n = 473)	Chimiothérapie (n = 482)
9,69 mois	**6,97** mois
($IC_{95\,\%}$: 8,25 ; 12,22)	($IC_{95\,\%}$: 5,62 ; 7,85)

POUR CONSULTER LA PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE, CLIQUEZ-CI

CPS : *Combined Positive Score* ; **PD-L1 :** *Programmed Death-Ligand 1* ; **IC :** Intervalle de Confiance ; **IV :** Intraveineuse.

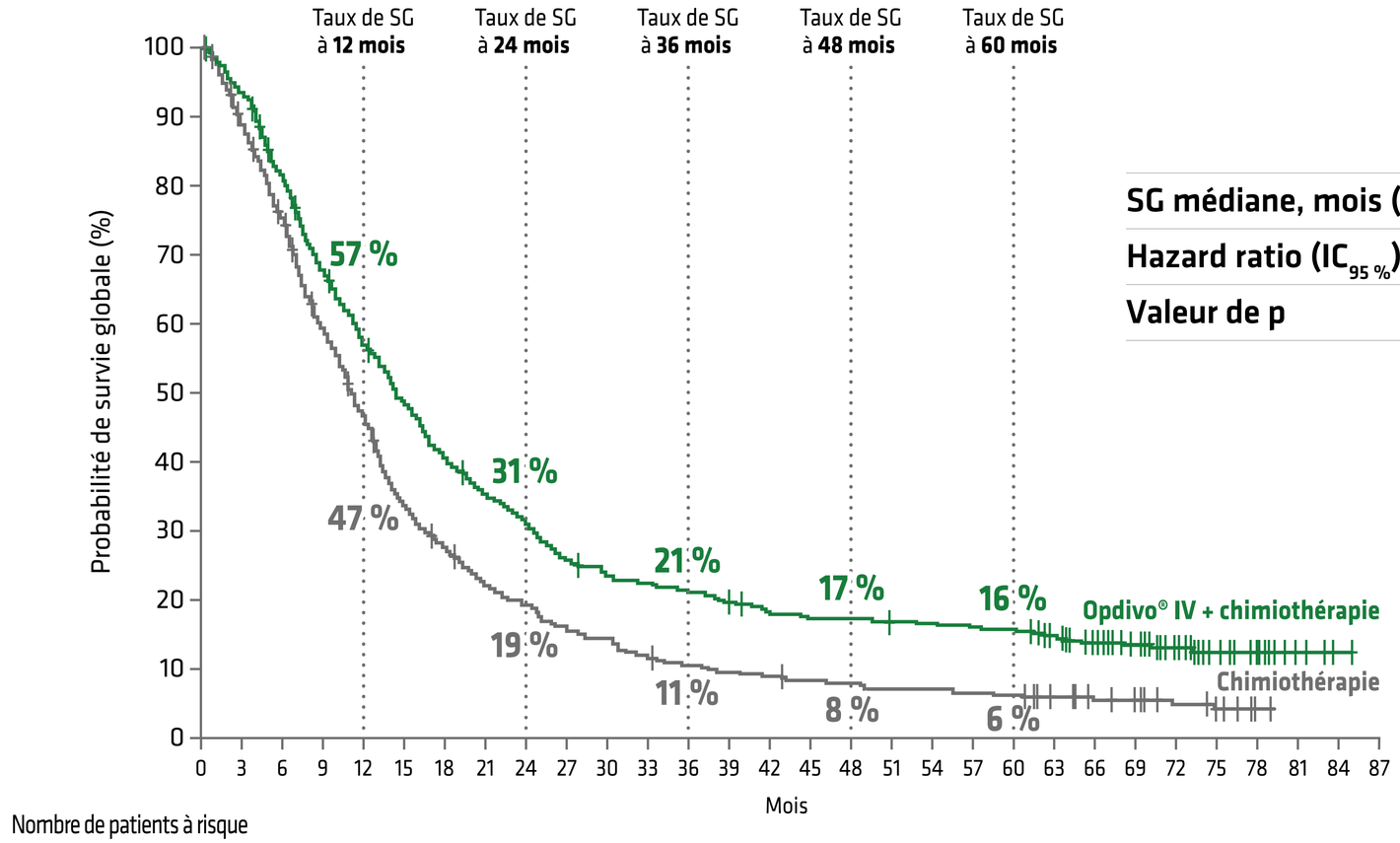
Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

CheckMate 649

Données complémentaires à 60,1 mois
Analyse exploratoire non évaluée et non validée par les autorités de santé à ce jour, présentée à titre descriptif

Survie globale (suivi minimum de 60,1 mois) [15]

■ **Survie globale[#] (SG) chez les patients présentant un CPS PD-L1 ≥ 5.**
Co-critère primaire d'efficacité de l'étude – Courbes de Kaplan-Meier.



Nombre de patients à risque

Opdivo® IV + chimiothérapie	473	441	381	317	266	225	189	163	143	120	109	103	97	89	81	77	77	75	73	71	69	61	51	40	27	18	12	4	1	0
Chimiothérapie	482	425	354	277	217	156	128	101	88	73	64	54	47	43	41	36	35	32	31	29	27	20	15	13	9	5	1	0	0	0

	Opdivo® IV + chimiothérapie (n = 473)	Chimiothérapie (n = 482)
SG médiane, mois ($IC_{95\ \%}$)	14,4 (13,1 ; 16,2)	11,1 (10,0 ; 12,1)
Hazard ratio ($IC_{95\ \%}$)	0,71 (0,61 ; 0,81)	
Valeur de p	< 0,0001	

[#] Évalué par un Comité de revue indépendant centralisé en aveugle
CPS : *Combined Positive Score* ; **PD-L1 :** *Programmed Death-Ligand 1* ; **IC :** Intervalle de Confiance ; **IV :** Intraveineuse.

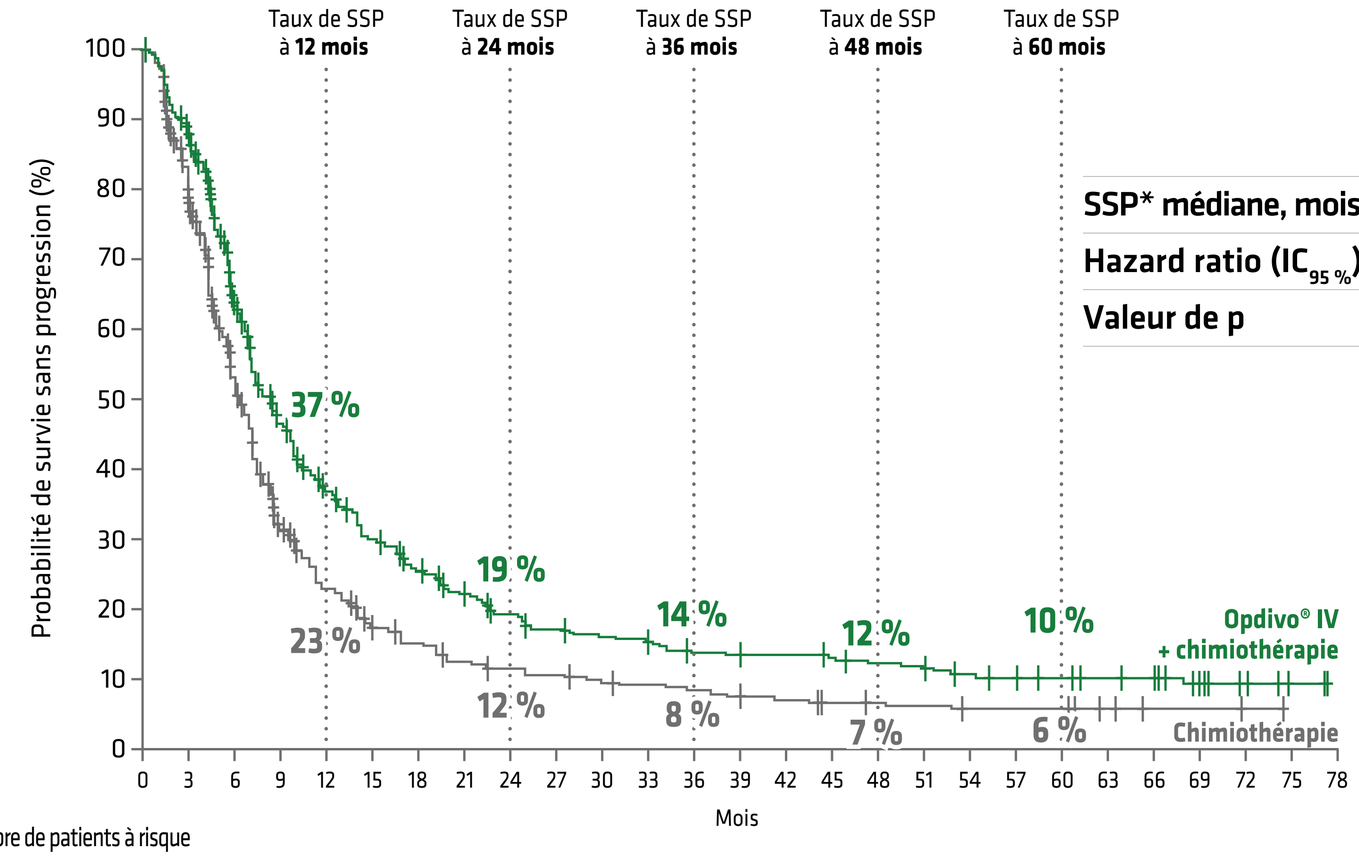
Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Données complémentaires à 60,1 mois
Analyse exploratoire non évaluée et non validée par les autorités de santé à ce jour, présentée à titre descriptif

CheckMate 649

Survie sans progression (suivi minimum de 60,1 mois) [15]

■ **Survie sans progression# (SSP) chez les patients présentant un CPS PD-L1 ≥ 5.**
Co-critère primaire d'efficacité de l'étude – Courbes de Kaplan-Meier.



	Opdivo® IV + chimiothérapie (n = 473)	Chimiothérapie (n = 482)
SSP* médiane, mois ($IC_{95\,\%}$)	8,3 (7,0 ; 9,4)	6,1 (5,6 ; 6,9)
Hazard ratio ($IC_{95\,\%}$)	0,71 (0,61 ; 0,82)	
Valeur de p	< 0,0001	

Nombre de patients à risque

Opdivo® IV + chimiothérapie	473	387	262	189	144	116	94	77	65	56	50	47	41	39	39	37	34	32	28	25	23	20	19	13	7	3	0
Chimiothérapie	482	331	205	116	82	59	49	39	35	32	28	26	24	20	19	15	14	13	11	11	11	7	4	4	2	0	0

*Nombre de répondeurs
#Évalué par un Comité de revue indépendant centralisé en aveugle [1]
CPS : *Combined Positive Score* ; **PD-L1 :** *Programmed Death-Ligand 1* ; **IC :** Intervalle de Confiance ; ; **IV :** Intraveineuse.

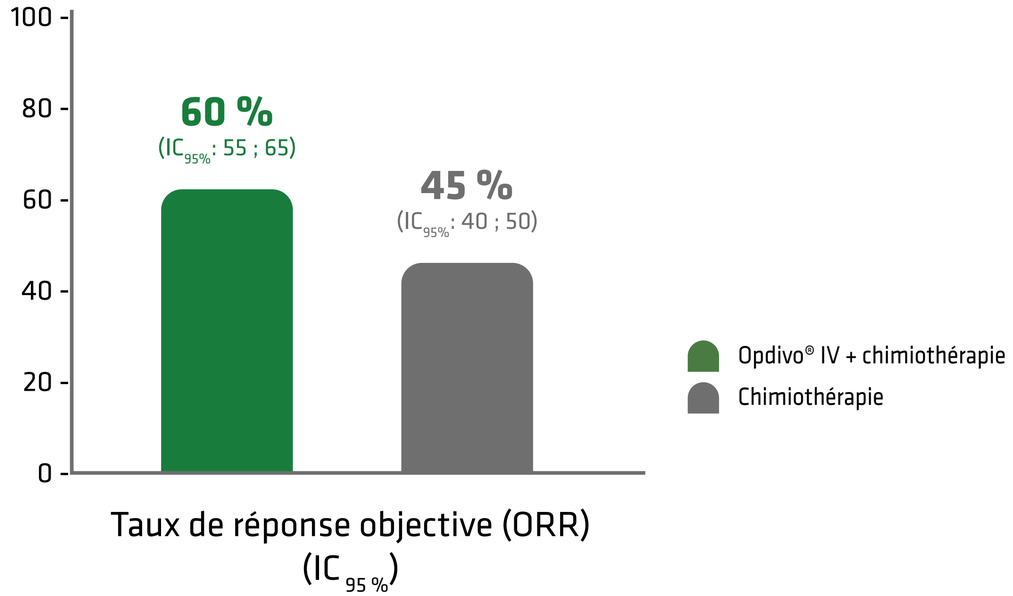
Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Données complémentaires à 60,1 mois
Analyse exploratoire non évaluée et non validée par les autorités de santé à ce jour, présentée à titre descriptif

CheckMate 649

Taux de réponse objective* [15]

■ **Les critères secondaires non évalués sur la population de l'AMM ne seront pas présentés dans ce document.**
Critère secondaire : réponses tumorales chez les patients présentant un CPS PD-L1 ≥ 5 (suivi minimum de 60,1 mois).



Évalué par un Comité de revue indépendant centralisé en aveugle [1]

CPS : *Combined Positive Score* ; **PD-L1 :** *Programmed Death-Ligand 1* ; **IC :** Intervalle de Confiance ; **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.

Quelle tolérance dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique (JOG) ou de l'œsophage ?

CheckMate 649

Données de tolérance de l'étude* (suivi minimum de 12,1 mois)[14]

Effets indésirables liés au traitement chez tous les patients randomisés

Patients, n (%)	Opdivo IV® + chimiothérapie (n = 782)**				Chimiothérapie (n = 767)**			
	Grades 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5†	Grades 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Tous les événements indésirables	272 (35 %)	358 (46 %)	104 (13 %)	4 (1 %)	338 (44 %)	285 (37 %)	56 (7 %)	0
Événements indésirables graves	37 (5 %)	97 (12 %)	34 (4 %)	4 (1 %)	16 (2 %)	63 (8 %)	14 (2 %)	0
Événements indésirables ayant conduit à un arrêt du traitement	148 (19 %)	109 (14 %)	23 (3 %)	4 (1 %)	114 (15%)	58 (8 %)	9 (1 %)	0
Événements indésirables survenus chez ≥ 10 % des patients traités dans chaque groupe								
Nausées	303 (39 %)	20 (3 %)	0	0	273 (36%)	19 (2 %)	0	0
Diarrhées	218 (28 %)	33 (4 %)	2 (< 1 %)	0	182 (24%)	23 (3 %)	1 (< 1 %)	0
Neuropathie périphérique	190 (24 %)	29 (4 %)	2 (< 1 %)	0	168 (22%)	22 (3 %)	0	0
Vomissements	178 (23 %)	17 (2 %)	0	0	142 (19%)	24 (3 %)	0	0
Fatigue	172 (22 %)	30 (4 %)	0	0	156 (20%)	16 (2 %)	1 (< 1 %)	0
Anémie	156 (20 %)	44 (6 %)	3 (< 1 %)	0	150 (20%)	20 (3 %)	1 (< 1 %)	0
Diminution de l'appétit	143 (18 %)	14 (2 %)	0	0	126 (16%)	12 (2 %)	1 (< 1 %)	0
Thrombocytopénie	138 (18 %)	15 (2 %)	4 (1 %)	0	132 (17%)	12 (2 %)	1 (< 1 %)	0
Diminution du taux de plaquettes	136 (17 %)	17 (2 %)	3 (< 1 %)	0	96 (13%)	15 (2 %)	4 (1 %)	0
Neuropathie périphérique sensorielle	121 (15 %)	16 (2 %)	0	0	105 (14%)	14 (2 %)	0	0
Augmentation du taux d'ASAT	110 (14 %)	12 (2 %)	0	0	64 (8%)	5 (1 %)	0	0
Diminution du taux de globules blancs	89 (11 %)	20 (3 %)	3 (< 1 %)	0	64 (8%)	12 (2 %)	1 (< 1 %)	0
Augmentation du taux d'ALAT	83 (11 %)	6 (1 %)	0	0	45 (6%)	5 (1 %)	0	0
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	83 (11 %)	11 (1 %)	0	0	75 (10%)	6 (1 %)	0	0
Diminution du taux de neutrophiles	75 (10 %)	60 (8 %)	23 (3 %)	0	51 (7%)	50 (7 %)	17 (2 %)	0
Neutropénie	73 (9 %)	87 (11 %)	31 (4 %)	0	88 (11%)	70 (9 %)	23 (3 %)	0
Asthénie	66 (8 %)	7 (1 %)	0	0	71 (9%)	9 (1 %)	1 (< 1 %)	0
Augmentation de la lipase	44 (6 %)	34 (4 %)	11 (1 %)	0	18 (2%)	14 (2 %)	2 (< 1 %)	0

Les données sont exprimées en n (%).

* Tolérance évaluée chez tous les patients traités, ce qui inclut tous les patients randomisés qui avaient reçu au moins une dose du traitement pendant l'étude.

** Patients ayant reçu au moins une dose du traitement. Inclus : les effets indésirables rapportés entre la première dose et 30 jours après la dernière dose du traitement de l'étude. Toute relation entre le traitement et les événements indésirables signalés chez les patients ayant reçu Opdivo® IV plus chimiothérapie a été attribuée soit à Opdivo® IV, soit à l'une des chimiothérapies, soit aux deux. Effets indésirables évalués selon les critères communs de terminologie pour les effets indésirables du *National Cancer Institute* (version 4.0) et le Dictionnaire médical des affaires réglementaires (version 23.0).

† 4 événements de grade 5 dans le groupe nivolumab + chimiothérapie : 1 cas d'accident vasculaire cérébral, de neutropénie fébrile, d'inflammation gastrointestinale et de pneumonie. Aucun événement de grade 5 dans le groupe chimiothérapie seule.

ASAT : Aspartate Aminotransférases ;
ALAT : Alanine Aminotransférases ; **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.

Quelle tolérance dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique (JOG) ou de l'œsophage ?

CheckMate 649

Données de tolérance de l'étude* (suivi minimum de 12,1 mois) [14]

- Les effets indésirables liés au traitement de tous grades les plus fréquents dans les 2 groupes étaient les nausées, les diarrhées et les neuropathies périphériques.
- Les effets indésirables liés au traitement de grades 3-4 sont survenus chez 462 (59 %) des 782 patients du groupe Opdivo® IV + chimiothérapie et chez 341 (44 %) des 767 patients du groupe chimiothérapie seule.
- Les effets indésirables liés au traitement de tous grades ayant conduit à un arrêt du traitement ont été rapportés chez 284 (36 %) patients dans le groupe Opdivo® IV + chimiothérapie et 181 (24 %) patients du groupe chimiothérapie seule.
- La fréquence globale des effets indésirables graves (toutes causes et liés au traitement) était numériquement supérieure dans le groupe Opdivo® IV + chimiothérapie versus chimiothérapie seule. [16]

* Tolérance évaluée chez tous les patients traités, ce qui inclut tous les patients randomisés qui avaient reçu au moins une dose du traitement pendant l'étude.
IV : IntraVeineuse.

Quelle tolérance dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique (JOG) ou de l'œsophage ?

CheckMate 649

Données de tolérance de l'étude* (suivi minimum de 12,1 mois)[14]

■ Interruptions de traitement

Patients (n)	Opdivo IV® + chimiothérapie (n = 782)	Chimiothérapie (n = 767)
Arrêts du traitement	**698**	**728**
Progression de la maladie	515	528
Effets indésirables liés au traitement	60	40
Effets indésirables non liés au traitement	46	35
Demande du patient ou retrait du consentement	33	76
Autres raisons	44 §	49 ¶

Les fréquences des effets indésirables ayant conduit à l'arrêt de traitement qui ont été de 47,4 % dans le groupe Opdivo® IV + chimiothérapie *versus* 32,7 % dans le groupe chimiothérapie seule.

* Tolérance évaluée chez tous les patients traités, ce qui inclut tous les patients randomisés qui avaient reçu au moins une dose du traitement pendant l'étude.
§ Achèvement du traitement (n = 20) ; bénéfice clinique maximal (n = 10) ; deux cas chacun de décès, de baisse du performance status, de perte de vue et déménagement du patient ; et un cas chacun d'aggravation clinique (synovite de la main de grade 2), patient ne répondant plus aux critères de l'étude, demande du patient de recevoir le traitement à domicile, mauvaise ou non-compliance, traitement suspendu en raison d'un effet indésirable, et lésions pulmonaires et osseuses peu claires.
¶ Bénéfice clinique maximal (n = 25) ; mauvaise ou non-compliance (n = 4) ; trois cas chacun de patients ne répondant plus aux critères de l'étude et de décès ; deux cas chacun de perte de vue et de chirurgie ; et un cas chacun de mauvais performance status, de carcinomatose méningée, de progression clinique, de progression de la maladie confirmée par imagerie centralisée (revue centralisée indépendante en aveugle), progression crânienne, décision de l'investigateur, poursuite par le patient d'un traitement alternatif, report ou arrêt du traitement (selon le protocole), patient incapable de tolérer le traitement, et demande d'arrêt du traitement par le patient.
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.

Données complémentaires à 60,1 mois
Analyse exploratoire non évaluée et non validée par les autorités de santé à ce jour, présentée à titre descriptif

CheckMate 649

Données de tolérance de l'étude*(suivi minimum de 60,1 mois) [20]

■ Effets indésirables liés au traitement chez tous les patients randomisés

Patients, n (%)	Opdivo® IV + Chimiothérapie**† (n = 782)		Chimiothérapie**† (n = 767)	
	Tout grade	Grade 3 ou 4	Tout grade	Grade 3 ou 4
Tous les EI liés au traitement	739 (95)	473 (60)	682 (89)	346 (45)
EI graves liés au traitement	176 (23)	134 (17)	95 (12)	78 (10)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	331 (42)	147 (19)	198 (26)	73 (10)
Événements indésirables survenus chez ≥ 10 % des patients traités dans chaque groupe				
Nausées	328 (42)	21 (3)	300 (39)	19 (2)
Diarrhées	257 (33)	35 (4)	207 (27)	24 (3)
Neuropathie périphérique	228 (29)	34 (4)	194 (25)	23 (3)
Anémie	205 (26)	47 (6)	175 (23)	20 (3)
Fatigue	206 (26)	30 (4)	175 (23)	18 (2)
Vomissements	199 (25)	17 (2)	171 (22)	24 (3)
Neutropénie	196 (25)	123 (16)	185 (24)	96 (13)
Diminution de l'appétit	158 (20)	14 (2)	139 (18)	13 (2)
Diminution du taux de neutrophiles	159 (20)	84 (11)	118 (15)	67 (9)
Thrombocytopénie	159 (20)	21 (3)	150 (20)	14 (2)
Diminution du taux de plaquettes	161 (21)	20 (3)	115 (15)	19 (2)
Neuropathie périphérique sensorielle	137 (18)	16 (2)	119 (16)	14 (2)
Augmentation du taux d'ASAT	124 (16)	13 (2)	70 (9)	5 (<1)
Diminution du taux de globules blancs	115 (15)	24 (3)	77 (10)	13 (2)
Augmentation du taux d'ALAT	91 (12)	7 (<1)	51 (7)	5 (<1)
Syndrome d'érythrodyesthésie palmo-plantaire	98 (13)	13 (2)	85 (11)	9 (1)
Augmentation de la lipase	89 (11)	45 (6)	34 (4)	16 (2)
Éruption cutanée	76 (10)	7 (<1)	11 (1)	0
Asthénie	76 (10)	7 (<1)	83 (11)	10 (1)

* Tolérance évaluée chez tous les patients traités, ce qui inclut tous les patients randomisés qui avaient reçu au moins une dose du traitement pendant l'étude.

** Patients ayant reçu au moins une dose du traitement. Inclus : les effets indésirables rapportés entre la première dose et 30 jours après la dernière dose du traitement de l'étude. Toute relation entre le traitement et les événements indésirables signalés chez les patients ayant reçu Opdivo® IV plus chimiothérapie a été attribuée soit à Opdivo® IV, soit à l'une des chimiothérapies, soit aux deux. Effets indésirables évalués selon les critères communs de terminologie pour les effets indésirables du *National Cancer Institute* (version 4.0) et le Dictionnaire médical des affaires réglementaires (version 25.0).

† 16 événements de grade 5 dans le groupe Opdivo® IV + chimiothérapie : 4 cas de pneumopathies ; 2 cas de neutropénie fébrile ; 1 cas de chaque : infarctus cérébral aigüe, coagulation intravasculaire disséminée, hémorragie gastrointestinale, toxicité gastrointestinale, infection, mucosite intestinale, thrombose mésentérique, pneumonie, choc septique, accident vasculaire cérébrale.
4 événements de grade 5 dans le groupe chimiothérapie seule : 1 cas de chaque : asthénie et perte sévère d'appétit, diarrhées, pneumopathies, thromboembolisme pulmonaire.

ASAT : Aspartate Aminotransférases ; **ALAT :** Alanine Aminotransférases; **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.

Profil de sécurité : Opdivo® en monothérapie[1]

Résumé du profil de sécurité

Chez les patients adultes, dans l'ensemble des données poolées de nivolumab en monothérapie dans différents types de tumeur (n = 4 646) avec un suivi minimum de 2,3 à 28 mois :

- Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %) ont été : fatigue (44 %), douleur musculo-squelettique (28 %), diarrhée (26 %), éruption cutanée (24 %), toux (22 %), nausée (22 %), prurit (19 %), diminution de l'appétit (17 %), arthralgie (17 %), constipation (16 %), dyspnée (16 %), douleurs abdominales (15 %), infection des voies aériennes supérieures (15 %), fièvre (13 %), céphalée (13 %), anémie (13 %) et vomissements (12 %).
- La majorité des effets indésirables était d'intensité légère à modérée (grade 1 ou 2). L'incidence des effets indésirables de grades 3 à 5 était de 44 %, dont 0,3 % de cas d'effets indésirables d'issue fatale attribués au traitement à l'étude.
- Avec un suivi minimum de 63 mois dans le CBNPC, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié.
- Des cas de pneumopathies inflammatoires ou interstitielles diffuses sévères, de myotoxicité (myosite, myocardite, et rhabdomyolyse), de GVHD ainsi que de rares cas de nécrolyse épidermique toxique (NET), Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) dont certains d'issue fatale, ont été observés avec le traitement par Opdivo®.
- Des 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.
- Chez les patients pédiatriques (n = 97), présentant des tumeurs hématologiques ou solides récidivantes ou réfractaires, incluant le mélanome avancé, le profil de sécurité a été généralement comparable à celui observé chez les adultes traités par nivolumab en monothérapie (33 % des patients ont présentés un EI de grades 3 ou 4). Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié. Les données de sécurité à long terme ne sont pas disponibles pour l'utilisation du nivolumab chez les adolescents âgés de 12 ans et plus.
- Les fréquences des effets indésirables peuvent ne pas être attribuables en totalité à Opdivo® seul mais peuvent être en partie dues à la maladie sous-jacente.
- La sécurité d'Opdivo® administré par voie sous-cutanée était similaire au profil de sécurité connu de la formulation intraveineuse d'Opdivo®, avec un effet indésirable supplémentaire de réaction au site d'injection (7 % dans le bras Opdivo® par voie sous-cutanée [n = 247] contre 0 % dans le bras nivolumab par voie intraveineuse [n = 245]).

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.

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

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

Profil de sécurité : Opdivo® en monothérapie[1]

Effets indésirables très fréquents et fréquents (n = 4 646)

Effets indésirables	Très fréquents (≥ 10 %)	Fréquents (≥ 1 % à < 10 %)
Infections et infestations	Infection des voies aériennes supérieures	Pneumonie*, bronchite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphopénie$^{\Delta}$, anémie$^{\Delta}$, leucopénie$^{\Delta}$, neutropénie*,$^{\Delta}$, thrombopénie$^{\Delta}$	
Affections du système immunitaire		Réaction liée à la perfusion (incluant syndrome de libération de cytokine), hypersensibilité (incluant réaction anaphylactique)
Affections endocriniennes		Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, thyroïdite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit, hyperglycémie$^{\Delta}$	Déshydratation, perte de poids, hypoglycémie$^{\Delta}$
Affections du système nerveux	Céphalée	Neuropathie périphérique, sensation vertigineuse
Affections oculaires		Vision trouble, sécheresse oculaire
Affections cardiaques		Tachycardie, fibrillation auriculaire
Affections vasculaires		Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée*, toux	Pneumopathie inflammatoire*, épanchement pleural

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

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

* Des cas d'issue fatale ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours.
$^{\Delta}$ Pour plus d'informations, se référer à la section "Nivolumab en 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.

ASAT : Aspartate Aminotransférases ; **ALAT :** Alanine Aminotransférases ; **RCP :** Résumé des Caractéristiques du Produit.

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.

Profil de sécurité : Opdivo® en monothérapie[1]

Effets indésirables très fréquents et fréquents (n = 4 646)

Effets indésirables	Très fréquents (≥ 10 %)	Fréquents (≥ 1 % à < 10 %)
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, vomissements, nausée, douleurs abdominales, constipation	Colite*, stomatite, sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée$^{\Delta}$, prurit	Vitiligo, peau sèche, érythème, alopécie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur musculo-squelettique$^{\Delta}$, arthralgie	Arthrite
Affections du rein et des voies urinaires		Insuffisance rénale (incluant insuffisance rénale aiguë)*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, fièvre	Douleur, douleur thoracique, œdème$^{\Delta}$, éaction au site d'injection (uniquement pour la forme SC)$^{\Delta}$
Investigations$^{\Delta}$	Augmentation du taux d'ASAT, hyponatrémie, hypoalbuminémie, augmentation du taux des phosphatases alcalines, augmentation du taux de créatinine, augmentation du taux d'ALAT, augmentation de la lipase, hyperkaliémie, augmentation de l'amylase, hypocalcémie,hypomagnésémie, hypokaliémie, hypercalcémie	Augmentation du taux de bilirubine totale, hypernatrémie, hypermagnésémie

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

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

* Des cas d'issue fatale ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours.
$^{\Delta}$ Pour plus d'informations, se référer à la section "Nivolumab en 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.

ASAT : Aspartate Aminotransférases ; **ALAT :** Alanine Aminotransférases ; **RCP :** Résumé des Caractéristiques du Produit.

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 sécurité : Opdivo® en monothérapie[1]

Effets indésirables de grades 3 à 5 - Données poolées dans différents types de tumeur

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

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.

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

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

GVHD : *Graft versus Host Disease* ; **RCP :** Résumé des Caractéristiques du Produit.

Profil de sécurité : Opdivo® en monothérapie[1]

Effets indésirables de grades 3 à 4 - Données poolées dans différents types de tumeur

Anomalies des valeurs biologiques	Grades 3-4 (%)
Anémies*	3,4 (toutes de grade 3)
Thrombopénies	0,7
Leucopénies	0,7
Lymphopénies	8,7
Neutropénies	0,9
Augmentations du taux de phosphatases alcalines	1,7
Augmentations du taux d'ASAT	2,6
Augmentations du taux d'ALAT	2,3
Augmentations du taux de bilirubine totale	0,8
Augmentations du taux de créatinine	0,7
Hyperglycémies	2,0
Hypoglycémies	0,7

Anomalies des valeurs biologiques	Grades 3-4 (%)
Augmentations de l'amylase	3,8
Augmentations de la lipase	6,9
Hyponatrémies	4,7
Hyperkaliémies	1,6
Hypokaliémies	1,3
Hypercalcémies	1,1
Hypermagnésémies	0,6
Hypomagnésémies	0,4
Hypocalcémies	0,6
Hypoalbuminémies	0,6
Hypernatrémies	< 0,1

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

* Anémie est un terme composite incluant, parmi d'autres causes, l'anémie hémolytique et l'anémie auto-immune, la diminution du taux d'hémoglobine, l'anémie ferriprive et la diminution du nombre de globules rouges.
ASAT : Aspartate Aminotransférases ; **ALAT :** Alanine Aminotransférases ; **RCP :** Résumé des Caractéristiques du Produit.

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.

Profil de sécurité : Opdivo® en association à une chimiothérapie[1]

Résumé du profil de sécurité

Un profil de tolérance étudié chez 1 800 patients[1] :
Données poolées des études cliniques dans différents types de tumeurs

- Dans l'ensemble des données poolées concernant nivolumab 240 mg toutes les 2 semaines ou 360 mg toutes les 3 semaines en association à une chimiothérapie dans différents types de tumeurs (n = 1 800), avec un suivi minimum allant de 7,4 à 23,6 mois, ou après 3 cycles de traitement pour un CBNPC résécable, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %) ont été : nausée (48 %), fatigue (40 %), neuropathie périphérique (33 %), diminution de l'appétit (31 %), constipation (31 %), diarrhée (28 %), vomissements (24 %), éruption cutanée (19 %), douleurs abdominales (18 %), stomatite (18 %), douleurs musculosquelettiques (18 %), fièvre (16 %), toux (13 %), œdème (incluant œdème périphérique) (12 %) et prurit (11 %).
- L'incidence des effets indésirables de grade 3 à 5 était de 69 % pour nivolumab en association à une chimiothérapie, dont 1,2 % de cas d'effets indésirables d'issue fatale attribués au nivolumab en association à une chimiothérapie.
- La durée médiane de traitement était de 6,14 mois ($IC_{95\,\%}$: 5,78 ; 6,60) pour nivolumab en association à une chimiothérapie. Pour le CBNPC résécable, 93 % des patients ont reçu 3 cycles de nivolumab en association à une chimiothérapie.
- Des cas de pneumopathies inflammatoires ou interstitielles diffuses sévères, de myotoxicité (myosite, myocardite, et rhabdomyolyse), de Graft *Versus* Host Disease (GVHD), ainsi que de rares cas de Nécrolyse Épidermique Toxique (NET), Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dont certains d'issue fatale ont été observés avec le traitement par Opdivo®.
- Des 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-contre peuvent ne pas être entièrement attribuables à Opdivo® seul ou en association à d'autres agents thérapeutiques, mais peuvent être dus en partie à la maladie sous jacente ou au médicament utilisé en association.

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.

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

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

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 sécurité : Opdivo® en association à une chimiothérapie[1]

Effets indésirables très fréquents et fréquents

Effets indésirables	Très fréquents (≥ 10 %)	Fréquents (≥ 1 % à < 10 %)
Infections et infestations		Infection des voies aériennes supérieures, pneumonie*
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie$^{\Delta}$, anémie$^{\Delta}$, leucopénie$^{\Delta}$, lymphopénie$^{\Delta}$, thrombopénie$^{\Delta}$	Neutropénie fébrile*
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité, réaction liée à la perfusion (incluant syndrome de libération de cytokine)
Affections endocriniennes		Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, diabète sucré
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit, hyperglycémie$^{\Delta}$, hypoglycémie$^{\Delta}$	Hypoalbuminémie, hypophosphatémie
Affections du système nerveux	Neuropathie périphérique	Paresthésie, sensation vertigineuse, céphalées
Affections oculaires		Sécheresse oculaire, vision trouble
Affections cardiaques		Tachycardie, fibrilation auriculaire
Affections vasculaires		Thrombose*,$^{\Delta}$, hypertension, vascularite

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

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

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.

Profil de sécurité :
Opdivo® en association à une chimiothérapie[1]

Effets indésirables très fréquents et fréquents

Effets indésirables	Très fréquents (≥ 10 %)	Fréquents (≥ 1 % à < 10 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Pneumopathie inflammatoire*, dyspnée
Affections gastro-intestinales	Diarrhée*, stomatite, vomissements, nausée, douleurs abdominales, constipation	Colite, sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée[Δ], prurit	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, hyperpigmentation de la peau, alopécie, peau sèche, érythème
Affections musculo- squelettiques et systémiques	Douleur musculosquelettique[Δ]	Arthralgie, faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires		Insuffisance rénale*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, fièvre, œdème (incluant œdème périphérique)	Malaise
Investigations	Hypocalcémie[Δ], augmentation du taux d'ASAT[Δ], augmentation du taux d'ALAT[Δ], hyponatrémie[Δ], augmentation de l'amylase, hypomagnésémie[Δ], augmentation du taux de phosphatases alcalines[Δ], hypokaliémie[Δ], augmentation du taux de créatinine[Δ], augmentation de la lipase, hyperkaliémie[Δ], augmentation du taux de bilirubine totale[Δ]	Hypernatrémie[Δ], hypercalcémie[Δ], hypermagnésémie[Δ]

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

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

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.

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.

Profil de sécurité : Opdivo® en association à une chimiothérapie[1]

Effets indésirables de grades 3 à 5[1] - Données poolées des études cliniques dans différents types de tumeurs

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

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

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.

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

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

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

Profil de sécurité :
Opdivo® en association à une chimiothérapie[1]

Effets indésirables de grades 3-4[1] -
Données poolées des études cliniques dans différents types de tumeurs

Opdivo® en association à une chimiothérapie : effets indésirables de Grades 3-4

Anomalies de valeurs biologiques	Grades 3-4 (%)
Anémies*	14,7
Thrombopénies	6,2
Leucopénies	11,7
Lymphopénies	13,6
Neutropénies	26,3
Augmentations du taux de phosphatases alcalines	2,0
Augmentations du taux d'ASAT	3,3
Augmentations du taux d'ALAT	2,6
Augmentations du taux de bilirubine totale	1,9
Augmentations du taux de créatinine	1,3
Augmentations de l'amylase	4,5

Anomalies de valeurs biologiques	Grades 3-4 (%)
Augmentations de la lipase	5,2
Hypernatrémies	0,4
Hyponatrémies	8,1
Hyperkaliémies	1,8
Hypokaliémies	5,1
Hypercalcémies	0,7
Hypocalcémies	1,8
Hypermagnésémies	1,5
Hypomagnésémies	2,9
Hyperglycémies	3,7
Hypoglycémies	0,6

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

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

* Anémie est un terme composite incluant l'anémie ferriprive et la diminution du taux d'hémoglobine.
ASAT : Aspartate Aminotransférases ; **ALAT :** Alanine Aminotransférases ; **RCP :** Résumé des Caractéristiques du Produit.

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.

Définitions des grades de toxicité [17]

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). [17]

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.

Définitions des grades de toxicité [17]

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). [17]

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 Aminotrasférases ; **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 [17]

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). [17]

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.

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 [17]

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.

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]

- 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® 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®.
- 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 en association à d'autres agents thérapeutiques doit être arrêté définitivement 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.

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.

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 Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.

Note : Les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).[17]

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 Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.

Les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).[17]
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 présentés 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 recommandation 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.

Note : Les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4). [17]
ALAT : *Alanine Aminotrasférases* ; **ASAT :** *Aspartate Aminotransférases* ; **EII :** Effets Indésirables d'origine Immunologique.

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 Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.

Les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).[17]
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 présentés 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 recommandation 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 Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.

Les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).[17]
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 présentés 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 recommandation 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 Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.

Les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).[17]
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 présentés 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 recommandation 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 Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.

Les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).[17]
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 présentés 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 recommandation 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.

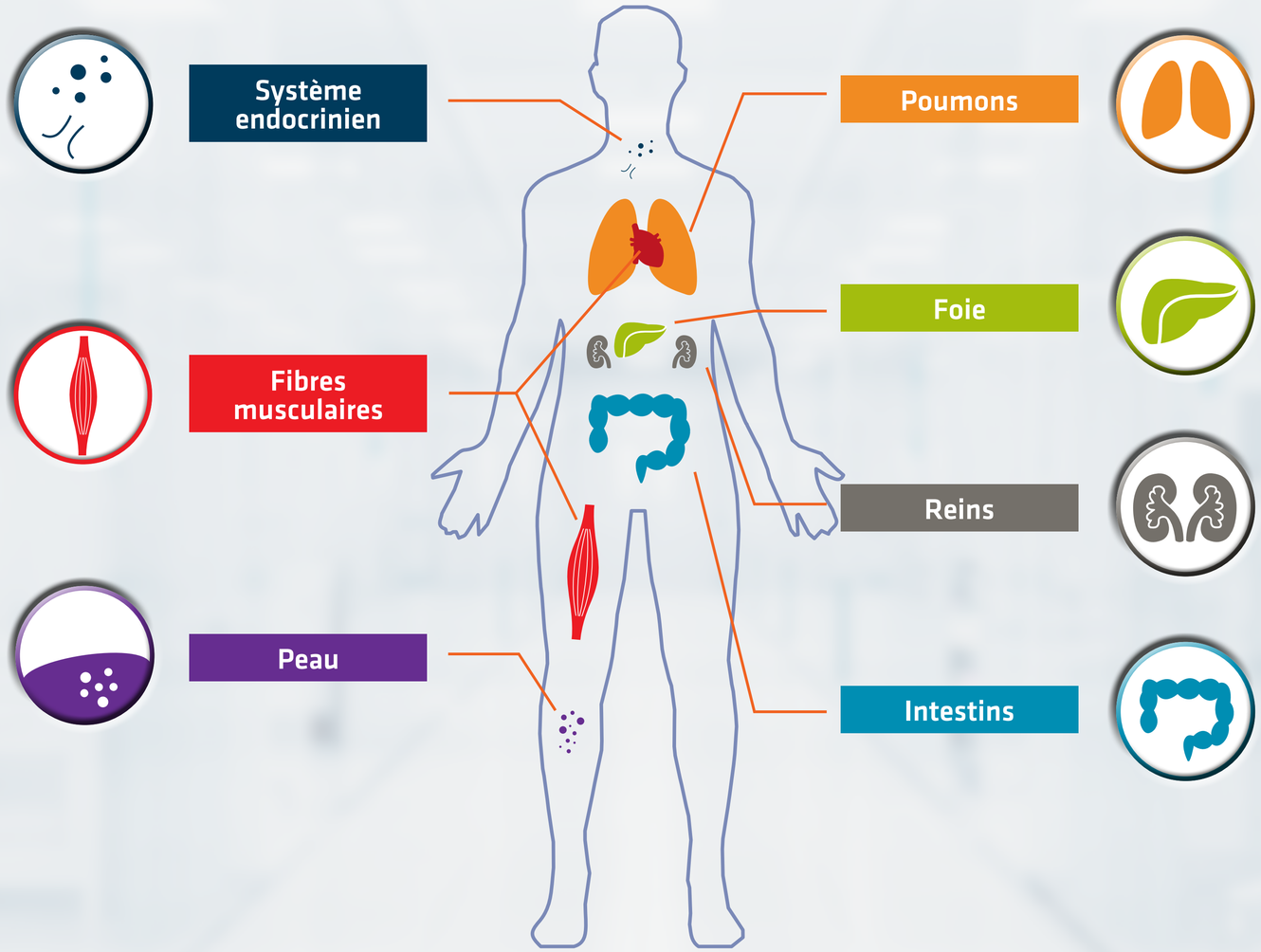
EII	SÉVÉRITÉ	MODIFICATION DE TRAITEMENT
Syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave[d]	Syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave de Grade 2	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes.[c]
	Syndrome de chevauchement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

Les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).[17]
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 présentés 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 recommandation 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 [1,18]



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.

EII : Effets Indésirables d'origine Immunologique.

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

Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique [1,17,18]

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.

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

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

Colite et diarrhée d'origine immunologique [1,17,18]

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/** 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.

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

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.

Modifications de traitement : prise en charge des EII selon le classement par organe

Colite et diarrhée d'origine immunologique [1,17,18]

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.

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

Modifications de traitement : prise en charge des EII selon le classement par organe

Hépatite d'origine immunologique [1,17,18]

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.**

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

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

Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique [1,17,18]

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.**

GRADE 4

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

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

Amélioration

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

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

Aggravation ou absence d'amélioration

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

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

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

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

Endocrinopathies d'origine immunologique [1,17,18]

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®.

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

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

Endocrinopathies d'origine immunologique [1,17,18]

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®.

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

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

Endocrinopathies d'origine immunologique [1,17,18]

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) [1].

Amélioration de l'hypophysite symptomatique de grade 2 ou 3

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

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

EII : Effets Indésirables d'origine Immunologique.

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

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

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

Effets indésirables cutanés d'origine immunologique [1,17,18]

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®.

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

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

Myotoxicités d'origine immunologique [1,17,18]

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®**

EII : Effets Indésirables d'origine Immunologique.

* 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®.

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

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

Syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave [1,17,18]

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®.

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

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.

Précautions liées à l'utilisation d'Opdivo® en monothérapie ou en association [1]

Populations particulières [1]

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). • Patients ≥ 75 ans dans le CO/CJOG adjuvant : données trop limitées pour tirer des conclusions.
Insuffisance rénale	• **Insuffisance rénale légère ou modérée :** aucune adaptation posologique n'est nécessaire. • **Insuffisance rénale sévère :** données trop limitées à ce jour.
Insuffisance hépatique	• **Insuffisance hépatique légère** (bilirubine totale 1,0 à 1,5 × la LSN ou ASAT > la LSN) **ou modérée** (bilirubine totale > 1,5 à 3 x la LSN, quel que soit le taux des ASAT) : aucune adaptation posologique n'est nécessaire. • **Insuffisance hépatique sévère** (bilirubine totale > 3 x la LSN, quel que soit le taux des ASAT) : Opdivo® doit être administré avec précaution.
Femme enceinte, allaitante ou susceptible de procréer	• **Grossesse** L'utilisation d'Opdivo® n'est pas recommandée chez la femme enceinte ou en âge de procréer n'utilisant pas de méthode efficace de contraception, à moins que le bénéfice clinique attendu dépasse le risque potentiel. Une méthode efficace de contraception doit être utilisée pendant toute la durée du traitement et poursuivie pendant 5 mois après la dernière perfusion d'Opdivo®. • **Allaitement** Ne pas utiliser pendant l'allaitement.
Fertilité	L'effet d'Opdivo® sur la fertilité masculine et féminine n'est pas connu.
Aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	Opdivo® 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 réactions aiguë du greffon contre l'hôte (GVHD : *Graft Versus Host Desease*) chez ces patients.

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

ASAT : Aspartate Aminotransférase ; **CJOG :** Cancer de la Jonction Œso-Gastrique ; **CO :** Cancer de l'Œsophage ; **GCSH :** Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques ; **LHc :** Lymphome de Hodgkin classique ; **LSN :** Limite Supérieure de la Normale.

Précautions liées à l'utilisation d'Opdivo®
en monothérapie ou en association[1]

Précautions spécifiques à la maladie[1]

Opdivo® est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique et qui présentent une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du RCP Opdivo®).[1]



CheckMate 577

Les patients présentant les caractéristiques suivantes ont été exclus de l'essai clinique conduit dans le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique (voir rubriques Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Propriétés Pharmacodynamique du RCP Opdivo®) :

- Score de performance initial ≥ 2
- Patients n'ayant pas reçu de radiochimiothérapie (RCT) concomitante avant la chirurgie
- Tumeur résécable de stade IV
- Maladie auto-immune active
- Contexte médical nécessitant une immunosuppression par voie systémique

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

Se référer à la rubrique « Mise en garde spéciales » du RCP Opdivo®.

Pour plus d'informations sur le bon usage Opdivo®, 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.

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® en monothérapie ou en association [1]

Précautions spécifiques à la maladie [1]

Opdivo® est indiqué en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 %. [1]

CheckMate 648

Les patients présentant les caractéristiques suivantes ont été exclus de l'essai clinique évaluant le CEO (voir rubriques «Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions» et «Propriétés Pharmacodynamiques» du RCP Opdivo®) :

- Score de performance initial ≥ 2
- Antécédents de métastases cérébrales
- Maladie auto-immune active
- Contexte médical nécessitant une immunosuppression par voie systémique
- Patients à haut risque de saignements ou de fistule due à une invasion tumorale apparente dans les organes adjacents à la tumeur œsophagienne

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

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

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

CEO : Carcinome Épidermoïde de l'Œsophage ; **RCP :** Résumé des Caractéristiques Produit.

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® en monothérapie ou en association [1]

Précautions spécifiques à la maladie [1]

Opdivo® est indiqué en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score combiné positif (*Combined Positive Score* : CPS) ≥ 5. [1]

CheckMate 649

Les patients présentant les caractéristiques suivantes ont été exclus de l'essai clinique conduit dans l'adénocarcinome gastrique, de la JOG ou de l'œsophage (voir rubriques «Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions» et «Propriétés Pharmacodynamiques» du RCP Opdivo®) :

- Score de performance ECOG initial ≥ 2
- Métastases du système nerveux central non traitées
- Maladie auto-immune active, connue ou suspectée
- Contexte médical nécessitant une immunosuppression par voie systémique

En l'absence de données, le nivolumab en association à une chimiothérapie doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice/risque au cas par cas.

Les patients avec un statut HER2-positif connu ont été exclus de l'étude CA209649.

Les patients avec un statut indéterminé ont été inclus dans l'étude et ont représenté 40,3 % des patients (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du RCP Opdivo®).

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

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

ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group* ; **JOG :** Jonction Œso-gastrique ; **HER-2 :** *Human Epidermal growth factor Receptor* ; **RCP :** Résumé des Caractéristiques Produit.

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® en monothérapie ou en association [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) ou d'autres enzymes métabolisant les médicaments, lors de la co-administration de médicaments ne devraient pas entraîner de modification des paramètres pharmacocinétiques d'Opdivo®.

Immunosuppression systémique

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

Incompatibilités

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

Excipients à effet 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.

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.

Précautions liées à l'utilisation d'Opdivo® en monothérapie ou en association [1]

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®).
- En cas de réaction sévère liée à la perfusion ou pouvant menacer le pronostic vital, la perfusion d'Opdivo®, d'Opdivo® en association à 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®, d'Opdivo® en association à Yervoy® ou à d'autres agents thérapeutiques, sous surveillance étroite et avec l'utilisation d'une prémédication suivant les recommadations locales de traitement pour la prophylaxie des réactions liées à la perfusion.
- Chez les patients traités par Opdivo® en monothérapie, l'incidence des hypersensibilités/réactions liées à la perfusion était de 4,0 % (188/4646), incluant 9 cas de Grade 3 et 3 cas de Grade 4.
- Chez les patients traités par nivolumab en association à une chimiothérapie, l'incidence des hypersensibilités/réactions liées à la perfusion était de 8,2 % (148/1 800). Des cas de Grade 2, Grade 3, et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 4,6 % (83/1 800), 1,1 % (20/1 800), et 0,2 % (3/1 800) des patients.

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.

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.

Plan de gestion des risques[1]

Opdivo® fait l'objet d'un plan de réduction des risques relatif aux réactions immunomédiées dans différents 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 traités par Opdivo® 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

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

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

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

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre Régional de PharmacoVigilance (CRPV) ou sur **https://signalement.social-sante.gouv.fr**
Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site internet de l'ANSM : **https://ansm.sante.fr**

Information Medicale Bristol Myers Squibb
Disponible 24h/24 et 7J/7

Tél : 01 58 83 84 96
Fax : 01 58 83 66 98

infomed@bms.com

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

Mises en garde spéciales Opdivo® [1]

- Opdivo® ou Opdivo® en association à d'autres agents thérapeutiques est associé à des Effets Indésirables d'origine Immunologique (EII). La plupart des EII se sont améliorés ou résolus avec une prise en charge appropriée, incluant l'initiation de corticoïdes et des modifications de traitement (incluant suspension ou arrêt du traitement).
- Lorsqu'Opdivo® est administré en association à une chimiothérapie, consulter le RCP des composants respectifs du traitement en association concernant la posologie. Si l'un des traitements est suspendu, les autres traitements peuvent être continués. Si l'administration est reprise après un temps différé, le traitement en association, Opdivo® en monothérapie ou la chimiothérapie seule peut être repris sur la base de l'évaluation individuelle du patient.
- Les patients doivent être continuellement surveillés (au moins jusqu'à 5 mois après la dernière perfusion), un EI avec Opdivo® pouvant survenir à tout moment pendant ou après l'arrêt du traitement.
- 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.
- Des effets indésirables d'origine immunologique affectant plus d'un système d'organes peuvent survenir simultanément.
- L'utilisation d'Opdivo® doit être considérée avec précaution chez un patient ayant présenté un effet indésirable cutané sévère ou ayant menacé le pronostic vital lors d'un précédent traitement anticancéreux stimulant l'immunité.
- Si une lymphohistiocytose hémophagocytaire est observée et confirmée, l'administration d'Opdivo® doit être interrompue et un traitement contre la LHH doit être instauré.
- 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 par Opdivo® et le risque de rejet d'organe chez ces patients.
- 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® 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.

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®.

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 Opdivo® [1]

En cas de suspicion d'EII

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

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

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

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

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

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

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

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

En cas de résolution des symptômes

- Si une immunosuppression par corticoïdes est utilisée pour traiter un effet indésirable, une décroissance progressive des doses sur une période d'au moins 1 mois doit être initiée à partir de l'amélioration.
- Une diminution trop 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 : Effets Indésirables d'origine Immunologique.

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.

Opdivo® IV : forme pharmaceutique et conditionnement [1]

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



4 présentations disponibles pour Opdivo® :

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			

Photos non contractuelles.

Opdivo® IV : forme pharmaceutique et conditionnement [1]

OPDIVO® (nivolumab)

Précautions de conservation [1]

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

Quand le flacon n'est pas ouvert

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

Quand le flacon est ouvert

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

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

Posologie : Opdivo® en monothérapie dans le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique[1]

Une durée d'injection plus courte en SC vs IV

Opdivo®, c'est la possibilité d'une flexibilité d'administration pour vos patients en début de traitement

FLEXIBILITÉ D'ADMINISTRATION

OPDIVO® (nivolumab)

Opdivo® IV DOSE FIXE 240 mg → **30 minutes par voie IV**

– Toutes les 2 semaines –

ou

– Toutes les 4 semaines –

Opdivo® IV DOSE FIXE 480 mg → **30 minutes par voie IV**

16 PREMIÈRES SEMAINES

SUIVI

OPDIVO® (nivolumab)

– Toutes les 4 semaines –

Opdivo® IV DOSE FIXE 480 mg → **30 minutes par voie IV**

Continuer l'administration d'Opdivo® tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement et pour une durée maximale de 12 mois.

OU

OPDIVO® SC Nivolumab pour injection sous-cutanée

– Toutes les 2 semaines –

OPDIVO® SC 600 mg → **en SC pendant 3-5 minutes**

ou

OPDIVO® SC 1 200 mg → **en SC pendant 3-5 minutes**

– Toutes les 4 semaines –

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

- Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement.
- Pour le traitement adjuvant, **la durée maximale du traitement avec Opdivo® est de 12 mois**.

Les patients recevant actuellement Opdivo® en monothérapie par voie intraveineuse, ou en association à une chimiothérapie, peuvent passer à Opdivo® solution injectable.

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

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

Profil de sécurité | Grades de toxicité | Modifications de traitement | Précaution d'utilisation | Plan de gestion des risques | Mises en garde spéciales | Présentation et conservation | Posologie

Indications œso-gastriques | PST et prise en charge | Mécanisme d'action | Score PD-L1 | CheckMate 577 | CheckMate 648 | CheckMate 649 | Bon usage | En synthèse

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.

Posologie : Opdivo® IV en monothérapie dans le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique[1]

Opdivo®, c'est la possibilité d'une flexibilité d'administration pour vos patients en début de traitement

- Ne pas administrer en IV rapide.
- Ne pas administrer en bolus IV.
- Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.
- S'il est nécessaire de faire passer des patients atteints de CO ou de CJOG (traitement adjuvant) d'un schéma posologique :
  - de 240 mg Q2S* à 480 mg Q4S** : la 1ère dose à 480 mg doit être administrée 2 semaines après la dernière dose à 240 mg ;
  - de 480 mg Q4S** à 240 mg Q2S* : la 1ère dose à 240 mg doit être administrée 4 semaines après la dernière dose à 480 mg.

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

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

Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées lorsqu'Opdivo® est administré en monothérapie.

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

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

* Q2S = toutes les 2 semaines. ** Q4S = toutes les 4 semaines.
IV : voie IntraVeineuse ; **CO :** Cancer de l'Œsophage ; **CJOG :** Cancer de la Jonction Œso-Gastrique.

Posologie : Opdivo® SC en monothérapie dans le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique[1]

Une durée d'injection plus courte en SC vs IV

Posologie d'Opdivo® SC

Informations complémentaires sur l'administration du traitement

- Les augmentations ou les diminutions de doses ne sont pas recommandées.
- Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et la tolérabilité au traitement.
- Si cela est spécifié dans l'indication, la sélection des patients pour le traitement par OPDIVO® basée sur l'expression tumorale de PD-L1 ou le statut tumoral MSI-H/dMMR doit être évaluée à l'aide d'un test validé (voir rubriques Indications thérapeutiques, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques du RCP Opdivo®).

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

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

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

SC : Sous-cutanée.

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.

Posologie : Opdivo® en association à une chimiothérapie dans la prise en charge du carcinome épidermoïde de l'œsophage[1]

Une durée d'injection plus courte en SC vs IV

OPDIVO® (nivolumab)

- **Deux schémas d'administration possibles en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine.**
  En 1ère ligne chez les patients ayant un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 %.

Opdivo® IV 240 mg Q2S — 30 minutes par voie IV
+ chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine

ou

Opdivo® IV 480 mg Q4S — 30 minutes par voie IV
+ chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine

Opdivo® ne doit pas être administré en intraveineux direct ni en bolus IV.

Les patients recevant actuellement Opdivo® en monothérapie par voie intraveineuse, ou en association à une chimiothérapie, peuvent passer à Opdivo® solution injectable.

OU

OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

– Toutes les 4 semaines –

OPDIVO® SC 1 200 mg — en SC pendant 3-5 minutes

ou

OPDIVO® SC 600 mg — en SC pendant 3-5 minutes

– Toutes les 2 semaines –

+

Chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine toutes les 4 semaines

Durée du traitement d'Opdivo® SC en association à une chimiothérapie :

- Le traitement par Opdivo® doit être poursuivi 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®.

Lorsque Opdivo® est administré en association, consultez le RCP des composants respectifs du traitement en association, avant initiation du traitement. Vous trouverez plus d'informations concernant les modifications de traitement et les recommandations dans la section Bon usage. Pour plus d'informations, consultez le RCP Opdivo®.

PD-L1 : *Programmed Death-Ligand 1* ; **IV :** IntraVeineuse ; **Q2S :** toutes les 2 semaines ; **Q4S :** toutes les 4 semaines ; **RCP :** Résumé des Caractéristiques Produit ; **SC :** Sous-cutanée.

Indications œso-gastriques | Profil de sécurité | Grades de toxicité | Modifications de traitement | Précaution d'utilisation | Plan de gestion des risques | Mises en garde spéciales | Présentation et conservation | Posologie
PST et prise en charge | Mécanisme d'action | Score PD-L1 | CheckMate 577 | CheckMate 648 | CheckMate 649 | Bon usage | En synthèse

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.

Posologie : Opdivo® IV en association à une chimiothérapie dans la prise en charge du carcinome épidermoïde de l'œsophage[1]

Une fréquence d'administration 1 ou 2 fois par mois d'Opdivo® selon les besoins de votre patient[1]

Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.

- **Dose recommandée pour Opdivo® IV :**
  240 mg de Opdivo®, administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes, **toutes les 2 semaines** en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du RCP Opdivo®).

  ou

  480 mg de Opdivo®, administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes, **toutes les 4 semaines**, en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du RCP Opdivo®).

- **Durée du traitement :**
  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.
  Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées lorsqu'OPDIVO® est administré en monothérapie ou en association à d'autres agents thérapeutiques. Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et la tolérabilité au traitement.
  Lorsqu'OPDIVO® est administré en association à une chimiothérapie, consulter le RCP des composants respectifs du traitement en association concernant la posologie. Si l'un des traitements est suspendu, les autres traitements peuvent être continués. Si l'administration est reprise après un temps différé, le traitement en association, OPDIVO® en monothérapie ou la chimiothérapie seule peut être repris sur la base de l'évaluation individuelle du patient.
  Des réponses atypiques (c'est-à-dire une augmentation initiale transitoire de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles petites lésions au cours des premiers mois, suivi de réduction de la tumeur) ont été observées. Il est recommandé de continuer le traitement par OPDIVO® chez les patients cliniquement stables présentant des signes initiaux de progression de la maladie jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée.

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

RCP : Résumé des Caractéristiques Produit.

Profil de sécurité | Grades de toxicité | Modifications de traitement | Précaution d'utilisation | Plan de gestion des risques | Mises en garde spéciales | Présentation et conservation | Posologie
Indications œso-gastriques | PST et prise en charge | Mécanisme d'action | Score PD-L1 | CheckMate 577 | CheckMate 648 | CheckMate 649 | Bon usage | En synthèse

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.

Posologie : Opdivo® SC en monothérapie dans le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique[1]

Une durée d'injection plus courte en SC vs IV

Posologie d'Opdivo® SC

Informations complémentaires sur l'administration du traitement

- Les augmentations ou les diminutions de doses ne sont pas recommandées.
- Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et la tolérabilité au traitement.
- Si cela est spécifié dans l'indication, la sélection des patients pour le traitement par OPDIVO® basée sur l'expression tumorale de PD-L1 ou le statut tumoral MSI-H/dMMR doit être évaluée à l'aide d'un test validé (voir rubriques Indications thérapeutiques, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques du RCP Opdivo®).

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

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

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

SC : Sous-cutanée.

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.

Posologie : Opdivo® en association à une chimiothérapie dans la prise en charge de l'adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage.[1]

Une durée d'injection plus courte en SC vs IV

OPDIVO® (nivolumab)

- **Opdivo® offre deux schémas d'administration (Q2S ou Q3S) pour s'adapter au cycle de la chimiothérapie[1].** OPDIVO® en 1ère ligne chez les patients ayant un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique (JOG) ou de l'œsophage, HER2-négatif avec un CPS PD-L1 ≥ 5.



+ chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine

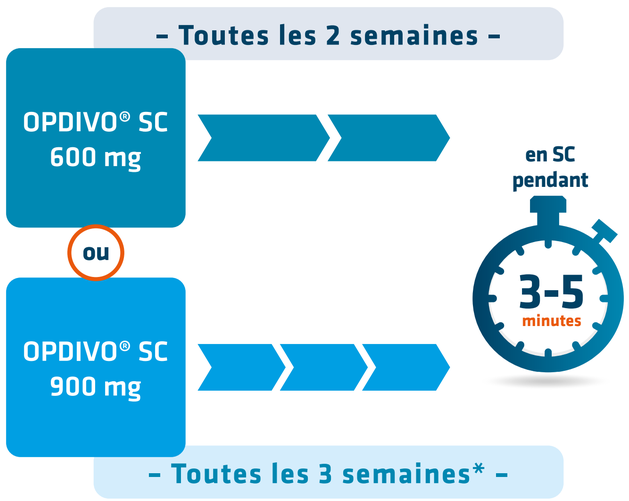
+ chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine

Opdivo® ne doit pas être administré en intraveineux direct ni en bolus IV.

Les patients recevant actuellement Opdivo® en monothérapie par voie intraveineuse, ou en association à une chimiothérapie, peuvent passer à Opdivo® solution injectable.

OU

OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée



\+

Chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine toutes les 2 semaines ou toutes les 3 semaines, en fonction du schéma posologique d'Opdivo® SC

Durée du traitement d'Opdivo® SC en association à une chimiothérapie :

- Le traitement par Opdivo® doit être poursuivi 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®.

* La présentation OPDIVO® 300 mg n'est pas dismonible en France, en date du 08/07/2026. Conformément aux précautions particulières d'élimination et de manipulation : Après préparation de la seringue, toute solution non utilisée dans le flacon doit être jetée.

Lorsque Opdivo® est administré en association, consultez le RCP des composants respectifs du traitement en association, avant initiation du traitement. Vous trouverez plus d'informations concernant les modifications de traitement et les recommandations dans la section Bon usage. Pour plus d'informations, consultez le RCP Opdivo®.

PD-L1 : *Programmed Death-Ligand 1* ; **IV :** IntraVeineuse ; **Q2S :** toutes les 2 semaines ; **Q4S :** toutes les 4 semaines ; **RCP :** Résumé des Caractéristiques Produit ; **SC :** Sous-cutanée.

Profil de sécurité | Grades de toxicité | Modifications de traitement | Précaution d'utilisation | Plan de gestion des risques | Mises en garde spéciales | Présentation et conservation | Posologie
Indications œso-gastriques | PST et prise en charge | Mécanisme d'action | Score PD-L1 | CheckMate 577 | CheckMate 648 | CheckMate 649 | Bon usage | En synthèse

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.

Posologie : Opdivo® IV en association à une chimiothérapie dans la prise en charge de l'adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage.[1]

Deux schémas d'administration pour s'adapter au cycle de la chimiothérapie[1]

Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.

- **Dose recommandée pour Opdivo® IV :**
  240 mg d'Opdivo®, administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes, en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, administrés **toutes les 2 semaines** (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du RCP Opdivo®).

  ou

  360 mg d'Opdivo®, administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes, en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, administrés **toutes les 3 semaines**.

- **Durée du traitrement :**
  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.
  Des réponses atypiques (c'est-à-dire une augmentation initiale transitoire de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles petites lésions au cours des premiers mois, suivi de réduction de la tumeur) ont été observées. Il est recommandé de continuer le traitement par Opdivo® chez les patients cliniquement stables présentant des signes initiaux de progression de la maladie jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée.
  Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées lorsqu'Opdivo® est administré en monothérapie ou en association à d'autres agents thérapeutiques. Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et la tolérabilité au traitement.
  Lorsqu'Opdivo® est administré en association à une chimiothérapie, consulter le RCP des composants respectifs du traitement en association concernant la posologie. Si l'un des traitements est suspendu, les autres traitements peuvent être continués. Si l'administration est reprise après un temps différé, le traitement en association, Opdivo® en monothérapie ou la chimiothérapie seule peut être repris sur la base de l'évaluation individuelle du patient.

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

RCP : Résumé des Caractéristiques Produit.

Posologie : Opdivo® SC en association à une chimiothérapie dans la prise en charge de l'adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage.[1]

Une durée d'injection plus courte en SC vs IV

Posologie d'Opdivo® SC

Informations complémentaires sur l'administration du traitement

- Les augmentations ou les diminutions de doses ne sont pas recommandées.
- Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et la tolérabilité au traitement.
- Si cela est spécifié dans l'indication, la sélection des patients pour le traitement par OPDIVO® basée sur l'expression tumorale de PD-L1 ou le statut tumoral MSI-H/dMMR doit être évaluée à l'aide d'un test validé (voir rubriques Indications thérapeutiques, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques du RCP Opdivo®).

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

RCP : Résumé des Caractéristiques Produit.

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.

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]

Photos non contractuelles.

Profil de sécurité | Grades de toxicité | Modifications de traitement | Précaution d'utilisation | Plan de gestion des risques | Mises en garde spéciales | Présentation et conservation | Posologie
Indications œso-gastriques | PST et prise en charge | Mécanisme d'action | Score PD-L1 | CheckMate 577 | CheckMate 648 | CheckMate 649 | Bon usage | En synthèse

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	**8 heures** (sur un total de 7 jours de conservation)

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

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.

Indications d'Opdivo® en monothérapie ou en association à une chimiothérapie dans les cancers œso-gastriques [1]

En synthèse

En traitement adjuvant en monothérapie

CheckMate 577

Cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique

Maladie résiduelle post-radiochimiothérapie néoadjuvante et résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines. [2]

En 1ère ligne chez l'adulte*

CheckMate 648

Carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique.

Statut PD-L1 TPS ≥ 1 %

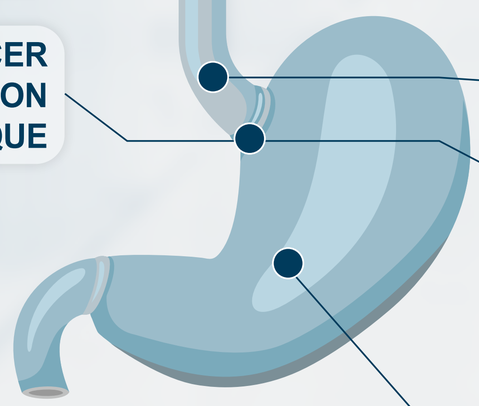
CheckMate 649

Adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique

HER-2 négatif

Statut PD-L1 CPS ≥ 5

+ chimiothérapie combinée**



- CANCER DE L'ŒSOPHAGE ✓
- CANCER DE LA JONCTION ŒSO-GASTRIQUE ✓
- CARCINOME ÉPIDERMOÏDE DE L'ŒSOPHAGE ✓
- ADÉNOCARCINOME DE L'ŒSOPHAGE ✓
- ADÉNOCARCINOME DE LA JONCTION ŒSO-GASTRIQUE ✓
- ADÉNOCARCINOME GASTRIQUE ✓

* La posologie peut varier en fonction des indications.
** à base de fluoropyrimidine et de sels de platine.
Consulter le RCP Opdivo® avant de prescrire.

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. HAS - Avis de la Commission de la Transparence Opdivo® du 02/02/2022.
3. JORF du 21/06/2022 et du 28/06/2022 relatifs à la prise en charge d'Opdivo® en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique et qui ont une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure et une résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines.
4. HAS. Avis de la Commission de la Transparence Opdivo® du 12/10/2022.
5. JORF du 16/06/2023 relatif à la prise en charge d'Opdivo®.
6. HAS - Avis de la Commission de la Transparence Opdivo® du 23/03/2022.
7. JORF du 10/03/2023 relatif à la prise en charge d'Opdivo®.
8. Agilent. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Interpretation Manual - NSCLC. 2018.
9. Lacroix-Triki. Évaluation du score combiné (CPS) pour PD-L1. Correspondances en Onco-Théranostic ; Vol. XI : n°3. Juillet - aout - septembre 2022.
10. Kelly RJ, *et al.* Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1191-203. Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence.
11. EMA.EPAR. Assesment Report 24 Juin 2021 EMA/CHMP/395647/2021 page 39, 40, 71, 72, 73, 109.
12. Doki Y, *et al.* CheckMate 648 Trial Investigators. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2022 Feb 3;386(5):449-462. Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence.
13. Kato K, *et al*. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab *versus* chemotherapy in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma (CheckMate 648): 29-month follow-up from a randomized, open-label, phase III trial. *Cancer Med*. 2024;13(9):e7235. Données à long terme de l'étude pivotale - Non versées à l'AMM ni à la Commission de la Transparence.
14. Janjigian YY, *et al.* First-line nivolumab plus chemotherapy *versus* chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398:27-40. Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence.
15. Janjigian YY, *et al.* Nivolumab plus chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric, gastroesophageal junction, and esophageal adenocarcinoma: 5-year follow-up results from CheckMate 649. *Annals of Oncology*, 2026; 37, 787-797.
16. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report Opdivo. 16 September 2021.
17. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4 data files. Bethesda, MD: National Cancer Institute (http://evsnci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html).
18. Résumé des Caractéristiques du Produit Yervoy®.
19. HAS - Avis de la Commission de Transparence Opdivo® SC du 4 février 2026.
20. Janjigian YY, *et al.* Nivolumab plus chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric, gastroesophageal junction, and esophageal adenocarcinoma: 5-year follow-up results from CheckMate 649. Supplementary materials. *Annals of Oncology*, 2026; 37, 787-797. Données à long terme de l'étude pivotale - Non versées à l'AMM ni à la Commission de la Transparence.

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

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

Pour plus d'information sur le produit :

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

Veuillez consulter les avis de la Commission de la Transparence 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

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.