

Le guide pratique en questions/réponses

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

Carcinome à cellules
rénales avancé
1^{ère} ligne

OPDIVO® + Cabozantinib
(nivolumab)

Carcinome à cellules rénales avancé
1^{ère} ligne

OPDIVO®
(nivolumab)

Carcinome à cellules
rénales avancé
2^{ème} ligne

NOUVEAU

OPDIVO SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

Opdivo® IV et SC en association à Yervoy®

1^{ère} association d'immunothérapies approuvée* en 1^{ère} ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé.

Opdivo® est indiqué en association à l'ipilimumab, en 1^{ère} ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable (voir rubrique « Posologie et mode d'administration » et « Propriétés pharmacodynamiques » du RCP d'Opdivo®)¹.

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

Retrouvez en page 2 la place dans la stratégie thérapeutique complète de l'association Opdivo®/Yervoy® dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

Opdivo® IV et SC en association au cabozantinib

Association d'une immunothérapie et d'un inhibiteur de tyrosine kinase approuvée* en 1^{ère} ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé.**

Opdivo® est indiqué en association au cabozantinib, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé (voir rubrique « Posologie et mode d'administration » et « Propriétés pharmacodynamiques » du RCP d'Opdivo®)¹.

Retrouvez en page 3 la place dans la stratégie thérapeutique complète de l'association Opdivo®/cabozantinib dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

Opdivo® IV et SC en monothérapie

1^{er} et seul anti-PD-1 approuvé** en 2^{ème} ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé.**

Opdivo® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur¹.

Retrouvez en page 3 la place dans la stratégie thérapeutique complète d'Opdivo® en monothérapie dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

* Opdivo® et Yervoy® ont obtenu une AMM en 1^{ère} ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé chez des patients adultes de pronostic intermédiaire/défavorable le 11/01/2019³.

** Opdivo® en association au cabozantinib a obtenu une AMM en 1^{ère} ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé le 13/04/2021⁴.

*** Opdivo® a obtenu une AMM, en 2^{ème} ligne, dans le carcinome à cellules rénales avancé le 04/04/2016⁵.

† Opdivo® SC a obtenu une AMM dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé le 26/05/2025³³.

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE D'OPDIVO® IV

Opdivo® IV en association à Yervoy® en 1^{ère} ligne

L'association Opdivo®/Yervoy® est un traitement de 1^{ère} ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires de pronostic intermédiaire ou défavorable. Sa supériorité a été établie vis-à-vis d'un comparateur acceptable dans cette situation (sunitinib) en termes de survie globale. La Commission souligne que l'apport de l'ipilimumab, autorisé pour la première fois dans le carcinome rénal, à l'efficacité et à la tolérance de cette bithérapie ne peut être déterminé sur la base des données disponibles. Une étude clinique comparant l'efficacité et la tolérance du nivolumab en association à l'ipilimumab au nivolumab en monothérapie chez des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé a été requise par l'EMA (voir paragraphe « Programme d'études » de l'Avis de la Commission de la Transparence)⁶.

Dans la sous-population ayant un pronostic intermédiaire ou défavorable et compte tenu du développement concomitant avec l'association Opdivo® (nivolumab)/Yervoy® (ipilimumab), la place de Keytruda® (pembrolizumab) associé à l'axitinib n'est pas connue vis-à-vis de cette autre association. Par conséquent, la Commission propose que le choix de traitement se fasse dans le cadre de la proposition d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, en fonction du profil de tolérance de ces médicaments et des préférences des patients⁷.

De même, pour le choix entre Bavencio® (avélumab)/axitinib et Opdivo® (nivolumab)/Yervoy® (ipilimumab) dans leur indication commune, à savoir chez les patients ayant un pronostic intermédiaire ou défavorable, dans l'attente des résultats de l'analyse finale sur la survie globale pour Bavencio® (avélumab)/axitinib, la Commission considère que le meilleur niveau de preuve de Opdivo® (nivolumab)/Yervoy® (ipilimumab) sur la survie globale devra être privilégié tout en tenant compte également des profils de tolérance de ces associations et des préférences des patients⁸.

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

- Opdivo®/Yervoy® (nivolumab/ipilimumab) dans la sous-population de patients avec un pronostic intermédiaire ou mauvais⁹.

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

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

Par conséquent, la Commission propose que le choix de traitement se fasse dans le cadre de la proposition d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, en fonction du profil de tolérance de ces médicaments et des préférences des patients¹⁰.

Opdivo® IV en association au cabozantinib en 1^{ère} ligne

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

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

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

En l'absence de données disponibles, la place de Opdivo® (nivolumab) en association au cabozantinib, comme celles des autres associations comportant une immunothérapie actuellement disponibles, n'est pas établie dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal avec une histologie autre que à cellules claires⁹.

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

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

Par conséquent, la Commission propose que le choix de traitement se fasse dans le cadre de la proposition d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, en fonction du profil de tolérance de ces médicaments et des préférences des patients¹⁰.

Opdivo® IV en monothérapie en 2^{ème} ligne¹¹

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

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE D'OPDIVO® SC

La place de OPDIVO® (nivolumab) 600 mg, solution injectable pour administration par voie sous-cutanée, est identique à celle de OPDIVO® 10 mg/ml (nivolumab) solution à diluer pour perfusion.³⁴

PRISE EN CHARGE D'OPDIVO® IV

Opdivo® IV en association à Yervoy® en 1^{ère} ligne¹²

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

Opdivo® IV en association au cabozantinib en 1^{ère} ligne¹³

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

Opdivo® IV en monothérapie en 2^{ème} ligne¹⁴

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

PRISE EN CHARGE D'OPDIVO® SC³⁷

Opdivo® SC en association à Yervoy® en 1^{ère} ligne

L'association OPDIVO / YERVOY est agréée aux collectivités et inscrite sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS dans le traitement de 1^{ère} ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires de pronostic intermédiaire ou défavorable (JORF du 11/09/2026).

Opdivo® SC en association au cabozantinib en 1^{ère} ligne

Opdivo® SC en association au cabozantinib est agréé aux collectivités et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires (JORF du 11/09/2026).

Opdivo® SC en monothérapie en 2^{ème} ligne

Opdivo® SC est agréé aux collectivités et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF (JORF du 11/09/2026).

GHS : Groupes Homogènes de Séjours.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE



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



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



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

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[®], LE GUIDE PRATIQUE

1. Immuno-Oncologie : Pourquoi une nouvelle approche dans le Carcinome à Cellules Rénales avancé ? Qu'est-ce qu'Opdivo[®] ? Qu'est-ce que Yervoy[®] ? Qu'est-ce que le cabozantinib ?
2. Quels résultats pour vos patients adultes atteints de carcinome à cellules rénales avancé en 1^{ère} ligne ?
3. Quels résultats pour vos patients adultes atteints de carcinome à cellules rénales avancé en 2^{ème} ligne ?
4. Opdivo[®] SC vs Opdivo[®] IV, quels résultats ?
5. Opdivo[®] en monothérapie et en association à Yervoy[®] ou au cabozantinib dans le CCR avancé : bon usage
6. Quelle posologie pour Opdivo[®] en monothérapie et en association à Yervoy[®] ou au cabozantinib dans le CCR avancé ?
7. Comment préparer Opdivo[®] en monothérapie et en association à Yervoy[®] ou au cabozantinib dans le CCR avancé ?

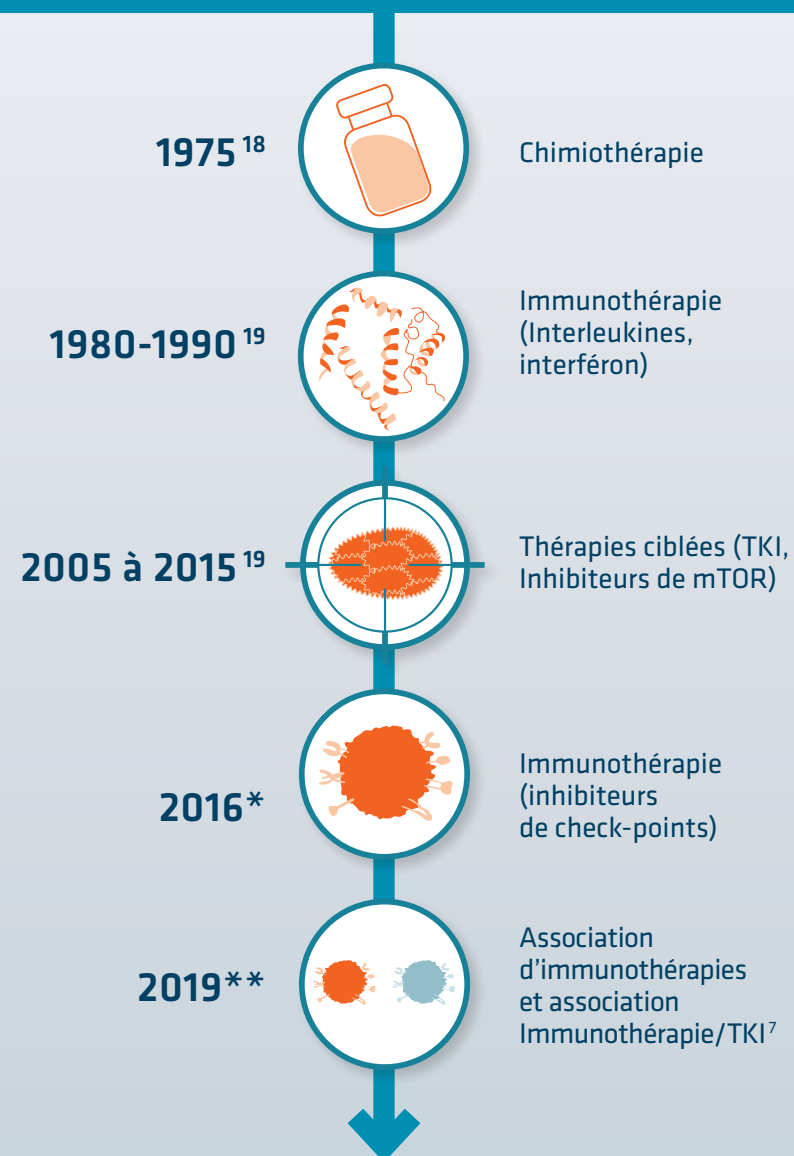
Carcinome à cellules rénales : un besoin médical important

Plus de **15 300** nouveaux cas
de cancers du rein diagnostiqués
par an en France et
près de **5 600** décès annuels¹⁵

Dans la population générale,
75 % des patients atteints d'un carcinome
à cellules rénales avancé
ont un score **IMDC ≥ 1** , soit un **pronostic
intermédiaire ou défavorable**¹⁶

Au stade métastatique, le pronostic
du carcinome rénal est réservé avec une
survie à 5 ans estimée à 11,7 %¹⁷

Évolution des traitements du Carcinome à Cellules Rénales métastatiques



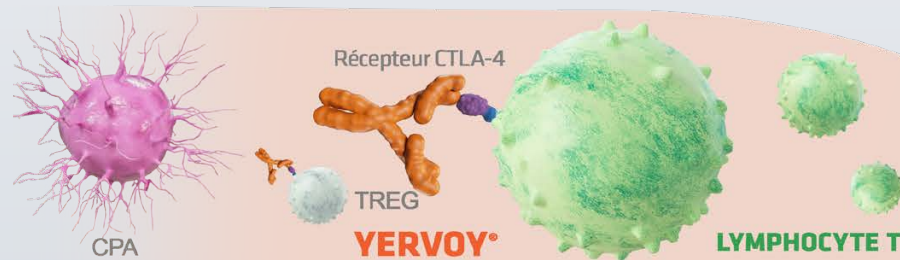
* AMM obtenue en 2^{ème} ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé le 04/04/2016⁵.

** AMM obtenue en 1^{ère} ligne dans le carcinome à cellules rénales chez des patients adultes de pronostic intermédiaire/défavorable le 11/01/2019³.

STIMULER

Yervoy® bloque le CTLA-4 :

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



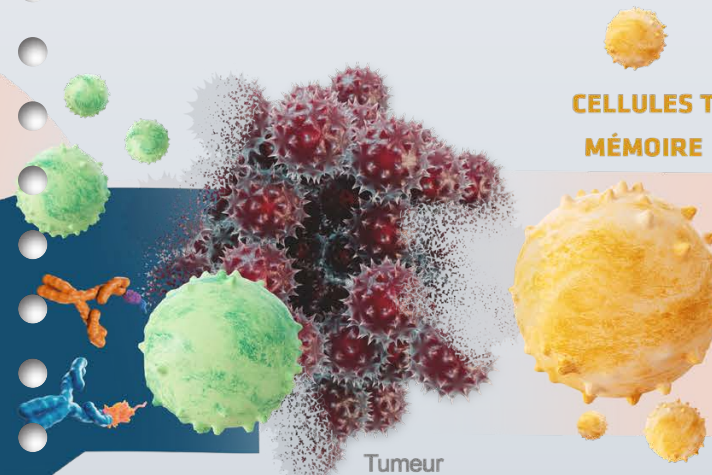
RESTAURER

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

OPDIVO®



Récepteur PD-1



OPDIVO® + YERVOY®

ÉLIMINER

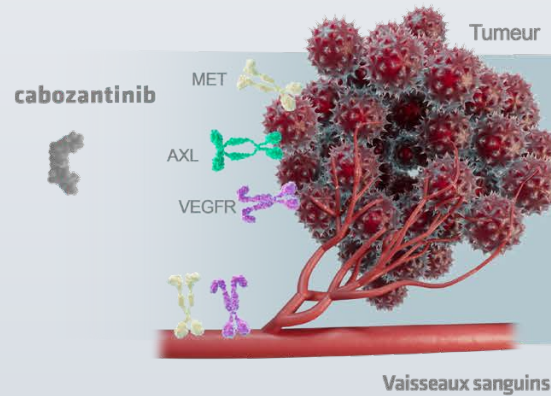
L'association Opdivo® + Yervoy®

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

Certains lymphocytes T sous l'action de Yervoy® peuvent devenir des cellules T mémoire. Les cellules T mémoire permettent une réponse immunitaire à long terme.^{2,20,21}

CONTRÔLER

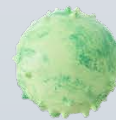
Cabozantinib inhibe plusieurs récepteurs tumoraux à activité tyrosine kinase (RTK) notamment VEGFR (récepteur du facteur de croissance vasculaire endothélial), MET (récepteur du facteur de croissance hépatocytaire) et AXL (récepteur impliqué dans le développement tumoral) afin de provoquer une régression tumorale et/ou réduire le potentiel métastatique.^{22,23}



RESTAURER

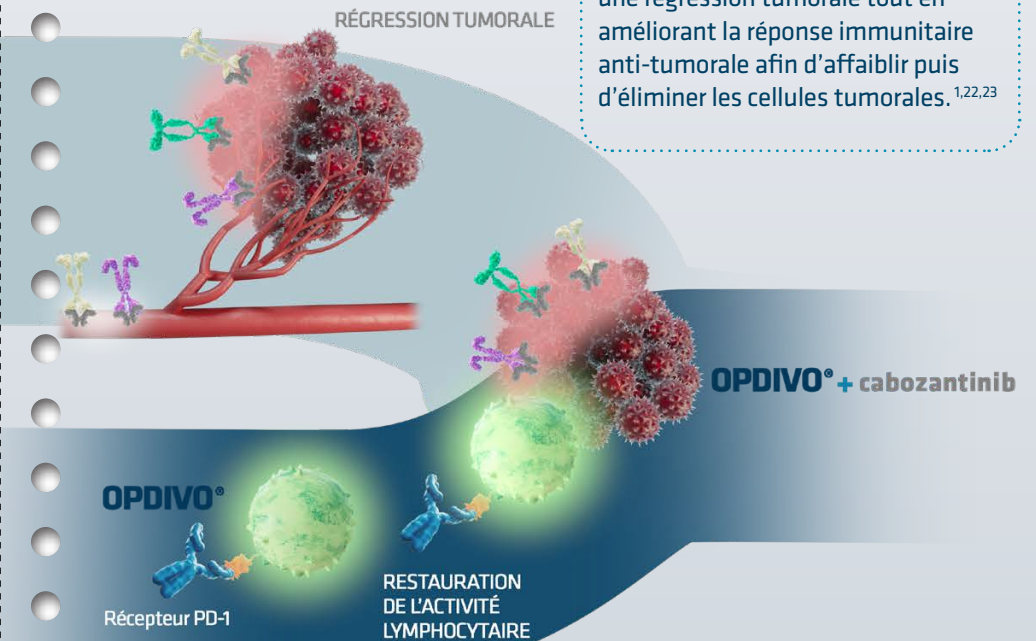
Opdivo® bloque le récepteur PD-1 sur les lymphocytes T afin de restaurer la réponse immunitaire.¹

LYMPHOCYTE T



AFFAIBLIR ET ÉLIMINER

L'association **Opdivo® + cabozantinib** vise à entraîner une régression tumorale tout en améliorant la réponse immunitaire anti-tumorale afin d'affaiblir puis d'éliminer les cellules tumorales.^{1,22,23}

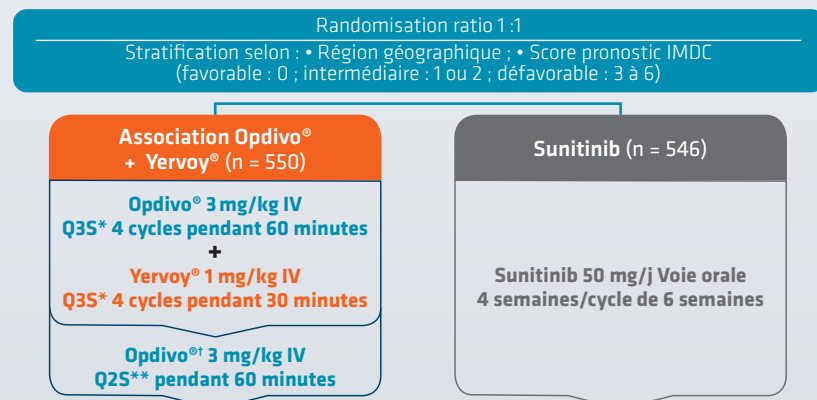


Méthodologie de l'étude CheckMate-214¹⁶

Étude de phase III, randomisée, en ouvert, dans le carcinome à cellules rénales avancé en 1^{ère} ligne

POPULATION (N = 1096)

Patients adultes non précédemment traités atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé ou métastatique avec une composante à cellules claires (dont 847 de pronostic intermédiaire/défavorable selon les critères IMDC)



ÉVALUATION TUMORALE

12 semaines après la randomisation selon RECIST V 1.1 puis toutes les 6 semaines pendant 1 an et toutes les 12 semaines jusqu'à progression ou arrêt du traitement. Après progression ou arrêt du traitement, les patients étaient suivis pour la tolérance et la survie.

CRITÈRES D'INCLUSION

- 18 ans minimum.
- Patients atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé ou métastatique avec une composante à cellules claires, non précédemment traités.
- Maladie mesurable selon les critères RECIST version 1.1.
- Indice de performance de Karnofsky $\geq 70\%$.

CRITÈRES D'EXCLUSION

- Antécédent de métastases cérébrales ou métastases cérébrales concomitantes.
- Maladie auto-immune active.
- Pathologie médicale nécessitant une immunosuppression systémique.

CO-CRITÈRES PRINCIPAUX D'EFFICACITÉ

Chez les patients à pronostic intermédiaire et défavorable selon les critères IMDC :

- Survie globale (SG)
- Taux de réponse objective (ORR^Δ)
- Survie sans progression (SSP)

Déterminés par une revue centralisée indépendante en aveugle

POURSUITE DU TRAITEMENT

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

Plan d'analyse statistique

- Le risque alpha global était de 0,05 réparti entre les trois co-critères principaux : 0,001 pour le taux de réponse objective (ORR); 0,009 pour la survie sans progression (SSP) avec une puissance $\geq 80\%$; 0,04 pour la survie globale (SG) avec une puissance de 90 %, sur la base d'un Hazard Ratio (HR) de 0,77 permettant deux analyses intermédiaires après 51% (ici présentée) et 75 % de décès selon un test du log-rank stratifié.
- La méthode alpha de O'Brien Fleming a été utilisée pour déterminer les niveaux de significativité basés sur le nombre de décès dans les analyses intermédiaires et finales et dans les limites d'arrêt et un taux alpha ajusté de 0,002 a été utilisé dans la 1^{ère} analyse intermédiaire.
- Le HR critique pour la première analyse intermédiaire de la SG était de 0,72. Le HR stratifié entre les groupes de traitement est présenté avec un intervalle de confiance (IC) de 99,8 %. Pour la survie sans progression, l'IC préstratifié était de 99,1%. Les taux de réponse et les IC correspondants ont été estimés par la méthode de Clopper-Pearson.
- La SG (co-critère principal), la SSP (co-critère principal) et la durée de la réponse (critère secondaire) ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier.
- L'analyse principale de cette étude s'est faite après un suivi médian de 25,2 mois et un suivi minimum de 17,5 mois.

IMDC : International Metastatic Renal Cancer Database Consortium ; IV : Intraveineuse ; PD-L1 : Programmed cell death ligand-1 ; RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumours.

* Q3S : toutes les 3 semaines ; ** Q2S : toutes les 2 semaines.

† : La posologie actuelle en monothérapie est de 240 mg toutes les deux semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes.

Δ ORR : Objective Response Rate = taux de réponse objective. Le taux de réponse objective est défini comme le pourcentage de patients ayant confirmé la meilleure réponse complète ou partielle selon les critères RECIST, version 1.1.

Caractéristiques des patients à l'inclusion ¹⁶

À l'inclusion dans l'étude CheckMate-214, les caractéristiques des patients en ITT et des patients de pronostic intermédiaire/défavorable étaient équilibrées entre les groupes de traitement.

	Caractéristiques des patients de pronostic intermédiaire / défavorable	
	Opdivo® + Yervoy® (n = 425)	Sunitinib (n = 422)
Âge médian, en années (intervalle)	62 (26 ; 85)	61 (21 ; 85)
Hommes, n (%)	314 (74)	301 (71)
Femmes, n (%)	111 (26)	121 (29)
Score pronostic IMDC ^a , n (%)		
Favorable (IMDC = 0)	0	0
Intermédiaire (IMDC = 1 ou 2)	334 (79)	333 (79)
Défavorable (IMDC ≥ 3)	91 (21)	89 (21)
Région géographique, n (%)		
États-Unis	112 (26)	111 (26)
Canada et Europe	148 (35)	146 (35)
Reste du monde	165 (39)	165 (39)
Taux d'expression de PD-L1 de la tumeur, nbre / nbre total avec données évaluable (%)		
< 1 %	284/384 (74)	278/392 (71)
≥ 1 %	100/384 (26)	114/392 (29)
Néphrectomie antérieure, n (%)	341 (80)	319 (76)
Nombre de sites avec lésions cibles ou non cibles ^b , n (%)		
1	90 (21)	84 (20)
≥ 2	335 (79)	337 (80)
Sites les plus fréquents de métastases, n (%)		
Poumon	294 (69)	296 (70)
Ganglion lymphatique	190 (45)	216 (51)
Os	95 (22)	97 (23)
Foie	88 (21)	89 (21)

IMDC : International Metastatic renal Cancer Database Consortium ; ITT : Intention de traiter.

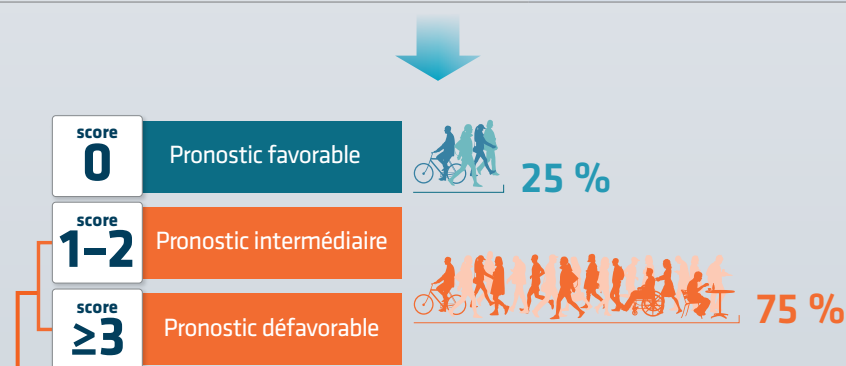
a : Pour la définition du score IMDC, voir page ci-contre.

b : Le nombre de lésions cibles ou non cibles à la visite d'inclusion n'était pas rapporté pour un patient dans le groupe sunitinib.

Score IMDC ^{1,24}

Les groupes de risque de l'International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) sont basés sur l'absence (favorable), la présence de 1 ou 2 (intermédiaire) ou 3 et plus (défavorable) des 6 facteurs pronostiques suivants :

	Valeurs
Indice de Karnofsky	< 80 %
Intervalle entre le diagnostic initial et le début du traitement systémique	< 1 an
Taux d'hémoglobine	< limite inférieure de la normale
Calcémie corrigée	> 2,5 mmol/L
Numération absolue des neutrophiles	> limite supérieure de la normale
Numération plaquettaire	> limite supérieure de la normale



Dans la population générale,
75 % des patients
atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé
ont un score IMDC ≥ 1,
soit un pronostic intermédiaire ou défavorable ¹⁶

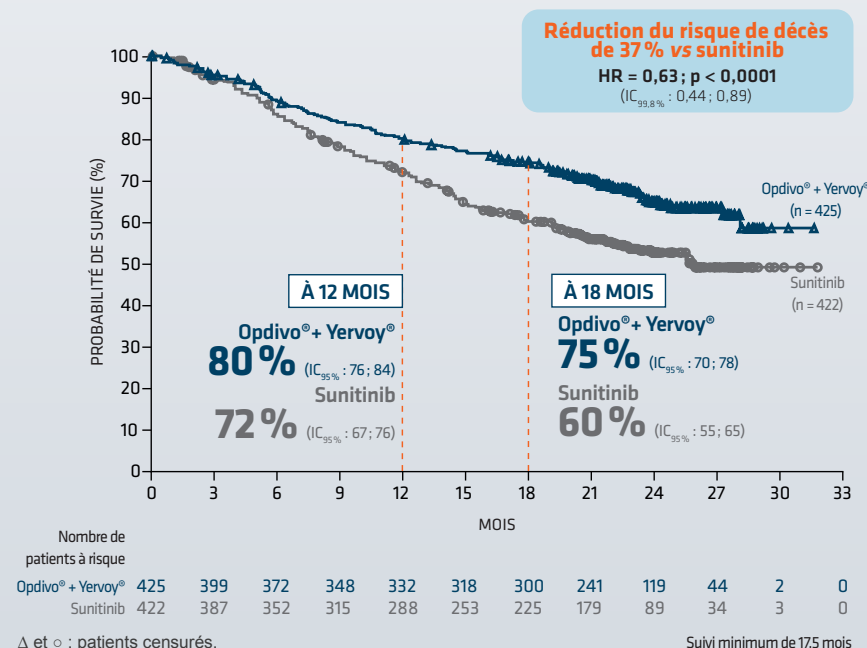
PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE⁶⁻¹⁰

- L'association Opdivo®/Yervoy® est un traitement de 1^{ère} ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires de pronostic intermédiaire ou défavorable. Sa supériorité a été établie vis-à-vis d'un comparateur acceptable dans cette situation (sunitinib) en termes de survie globale. La Commission souligne que l'apport de l'ipilimumab, autorisé pour la première fois dans le carcinome rénal, à l'efficacité et à la tolérance de cette bithérapie ne peut être déterminé sur la base des données disponibles. Une étude clinique comparant l'efficacité et la tolérance du nivolumab en association à l'ipilimumab à nivolumab en monothérapie chez des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé a été requise par l'EMA (voir paragraphe « Programme d'études » de l'Avis de la Commission de la Transparence)⁶.
 - Dans la sous-population ayant un pronostic intermédiaire ou défavorable et compte tenu du développement concomitant avec l'association Opdivo® (nivolumab)/Yervoy® (ipilimumab), la place de Keytruda® (pembrolizumab) associé à l'axitinib n'est pas connue vis-à-vis de cette autre association. Par conséquent, la Commission propose que le choix de traitement se fasse dans le cadre de la proposition d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, en fonction du profil de tolérance de ces médicaments et des préférences des patients⁷.
 - De même, pour le choix entre Bavencio® (avélumab)/axitinib et Opdivo® (nivolumab)/Yervoy® (ipilimumab) dans leur indication commune, à savoir chez les patients ayant un pronostic intermédiaire ou défavorable, dans l'attente des résultats de l'analyse finale sur la survie globale pour Bavencio® (avélumab)/axitinib, la Commission considère que le meilleur niveau de preuve de Opdivo® (nivolumab)/Yervoy® (ipilimumab) sur la survie globale devra être privilégié tout en tenant compte également des profils de tolérance de ces associations et des préférences des patients⁸.
 - Les données disponibles ne permettent pas de définir la place de l'association de Cabometyx® (cabozantinib) et Opdivo® (nivolumab) vis-à-vis des autres associations disponibles :
 - Opdivo®/Yervoy® (nivolumab/ipilimumab) dans la sous-population de patients avec un pronostic intermédiaire ou mauvais⁹.
 - Les données disponibles ne permettent pas de définir la place de l'association Kisplyx® (lenvatinib) et Keytruda® (pembrolizumab) vis-à-vis des autres associations disponibles :
 - Opdivo® / Yervoy® (nivolumab/ipilimumab) dans la sous-population de patients avec un pronostic intermédiaire ou mauvais.
- Par conséquent, la Commission propose que le choix de traitement se fasse dans le cadre de la proposition d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, en fonction du profil de tolérance de ces médicaments et des préférences des patients¹⁰.

**Opdivo® en association à Yervoy®
en 1^{ère} ligne du carcinome à cellules rénales
de pronostic intermédiaire/défavorable^{1,16}**

Une survie globale prolongée^{1,16}

Survie globale (SG, courbes de Kaplan-Meier) avec un suivi minimum de 17,5 mois - co-critère principal de l'étude
Patients de pronostic intermédiaire et défavorable selon les critères IMDC*

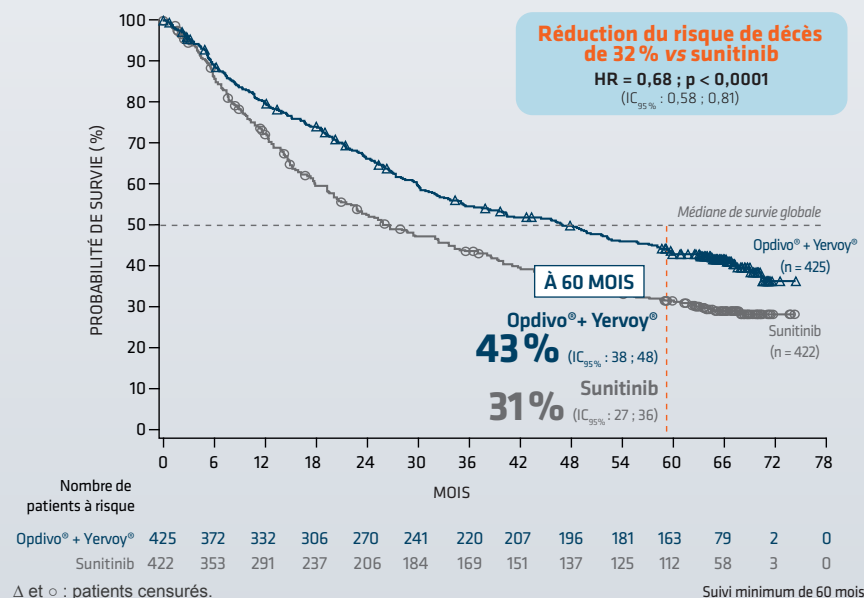


Une médiane de survie globale non atteinte
dans le bras Opdivo® + Yervoy® (IC_{95%} : 28,2 mois ; NE)
versus atteinte à 25,9 mois dans le bras sunitinib
(IC_{95%} : 22,1 mois ; NE)

* Pronostic intermédiaire : score IMDC entre 1 et 2, pronostic défavorable : score IMDC entre 3 et 6.
HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de Confiance ; IMDC : International Metastatic renal Cancer Database Consortium ; NE : Non Estimé.

Une survie globale prolongée^{1,25}

Survie globale (SG, courbes de Kaplan-Meier) avec un suivi minimum de 60 mois - co-critère principal de l'étude
Patients de pronostic intermédiaire et défavorable selon les critères IMDC*



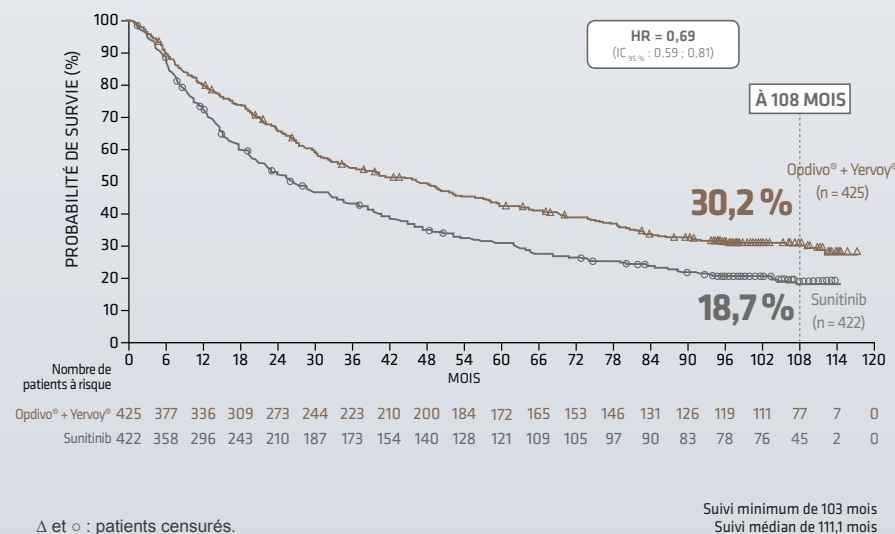
Une nouvelle perspective de vie à 5 ans pour plus de 4 patients sur 10
43 % des patients sont encore en vie à 5 ans dans le bras Opdivo® + Yervoy® vs 31 % dans le bras sunitinib.

Une réduction du risque de décès maintenu dans le temps avec Opdivo® + Yervoy®
HR = 0,63 (suivi minimum à 17,5 mois) ;
HR = 0,68 (suivi minimum à 60 mois).

Retrouvez en page 2 la place dans la stratégie thérapeutique complète de l'association Opdivo®/Yervoy® dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

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

Survie globale (SG, courbes de Kaplan-Meier) avec un suivi minimum de 103 mois - co-critère principal de l'étude²⁶
Patients de pronostic intermédiaire et défavorable selon les critères IMDC*



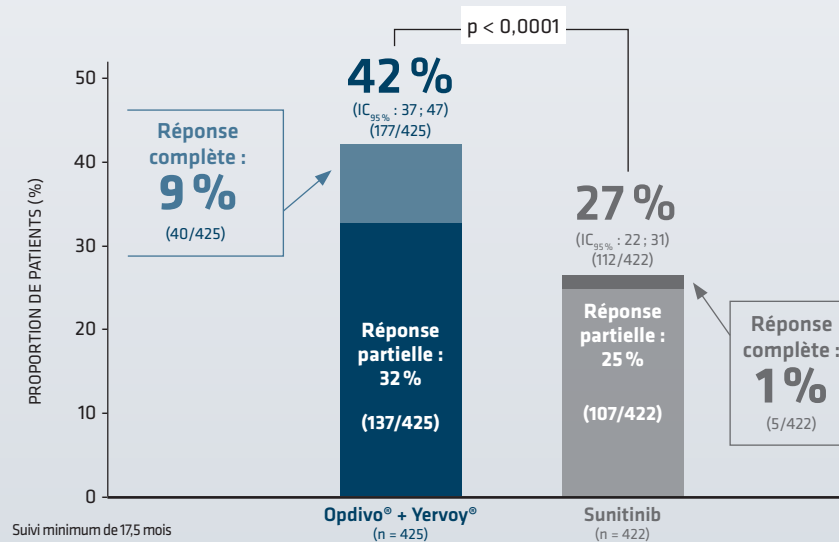
Suivi minimum de 103 mois
Suivi médian de 111,1 mois

	Médiane de SG (IC _{95%})
Opdivo® + Yervoy®	46,7 mois (35,0 ; 55,7)
Sunitinib	26,0 mois (21,8 ; 32,6)

* Pronostic intermédiaire : score IMDC entre 1 et 2, pronostic défavorable : score IMDC entre 3 et 6.
HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de Confiance ; IMDC : International Metastatic renal Cancer Database Consortium.

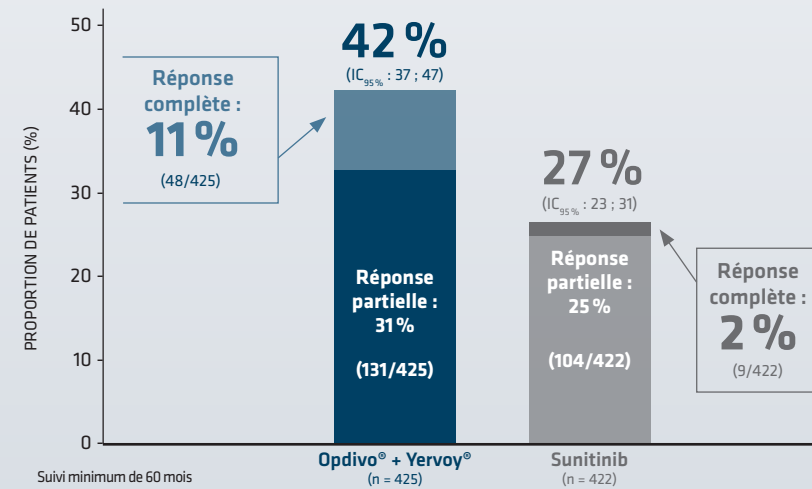
Taux de réponse objective et complète^{1,16,25}

- Taux de réponse objective confirmée avec un suivi minimum de 17,5 mois[#] - co-critère principal de l'étude
Patients de pronostic intermédiaire et défavorable selon les critères IMDC*



	Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable
Opdivo® + Yervoy® (n = 425)	9 %	32 %	31,3 %
Sunitinib (n = 422)	1 %	25 %	44,5 %

- Taux de réponse objective avec un suivi minimum de 60 mois[#] - co-critère principal de l'étude
Patients de pronostic intermédiaire et défavorable selon les critères IMDC*



	Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable
Opdivo® + Yervoy® (n = 425)	11 %	31 %	30,8 %
Sunitinib (n = 422)	2 %	25 %	44,3 %

* Pronostic intermédiaire : score IMDC entre 1 et 2 ; pronostic défavorable : score IMDC entre 3 et 6.
[#] La réponse a été évaluée conformément aux *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, version 1.1, par un comité indépendant de revue radiologique.

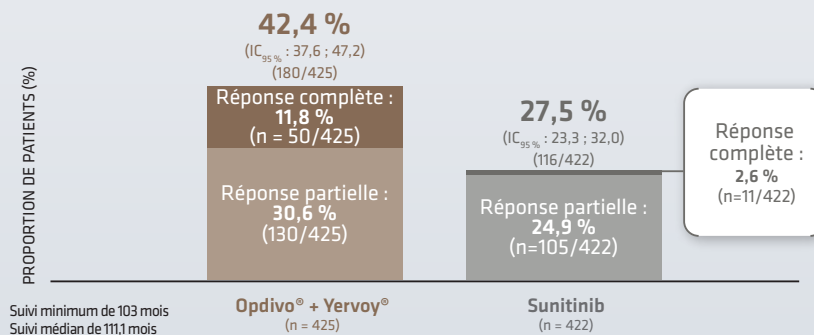
Retrouvez en page 2 la place dans la stratégie thérapeutique complète de l'association Opdivo®/Yervoy® dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

IC : Intervalle de Confiance.

Taux de réponse objective et complète²⁶

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

- **Taux de réponse objective avec un suivi minimum de 103 mois[#] – co-critère principal de l'étude**
Patients de pronostic intermédiaire et défavorable selon les critères IMDC*



	Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable
Opdivo® + Yervoy® (n = 425)	11,8 %	30,6 %	30,6 %
Sunitinib (n = 422)	2,6 %	24,9 %	44,1 %

Retrouvez en page 2 la place dans la stratégie thérapeutique complète de l'association Opdivo®/Yervoy® dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

* Pronostic intermédiaire : score IMDC entre 1 et 2 ; Pronostic défavorable : score IMDC entre 3 et 6.
[#] La réponse a été évaluée conformément aux Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1, par un comité indépendant de revue radiologique.
 IC : Intervalle de Confiance ; NE : Non Estimé.

Des réponses durables^{1,16,25}

- **Durée médiane de réponse en mois (IC_{95%}) avec un suivi minimum de 17,5 mois**
Patients de pronostic intermédiaire et défavorable selon les critères IMDC*

Opdivo® + Yervoy® Suivi minimum de 17,5 mois

UNE DURÉE MÉDIANE DE RÉPONSE NON ATTEINTE
(21,8 mois ; NE)

Sunitinib

UNE DURÉE MÉDIANE DE RÉPONSE ATTEINTE À 18,2 MOIS
(14,8 mois ; NE)

Une durée médiane de réponse non atteinte dans le bras Opdivo® + Yervoy®

- **Durée médiane de réponse en mois (IC_{95%}) avec un suivi minimum de 60 mois**
Patients de pronostic intermédiaire et défavorable selon les critères IMDC*

Opdivo® + Yervoy® Suivi minimum de 60 mois

UNE DURÉE MÉDIANE DE RÉPONSE NON ATTEINTE
(50,9 MOIS ; NE)

Sunitinib

UNE DURÉE MÉDIANE DE RÉPONSE ATTEINTE À 19,4 MOIS
(15,4 mois ; 25,1 mois)

Une durée médiane de réponse non atteinte dans le bras Opdivo® + Yervoy®

Durée de réponse²⁶

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

- **Durée médiane de réponse en mois (IC_{95%}) avec un suivi minimum de 103 mois**

Patients de pronostic intermédiaire et défavorable selon les critères IMDC*

Opdivo® + Yervoy®

Suivi minimum de 103 mois
Suivi médian de 111,1 mois

UNE DURÉE MÉDIANE DE RÉPONSE ATTEINTE À 82,8 MOIS
(54,1 ; NE)

Sunitinib

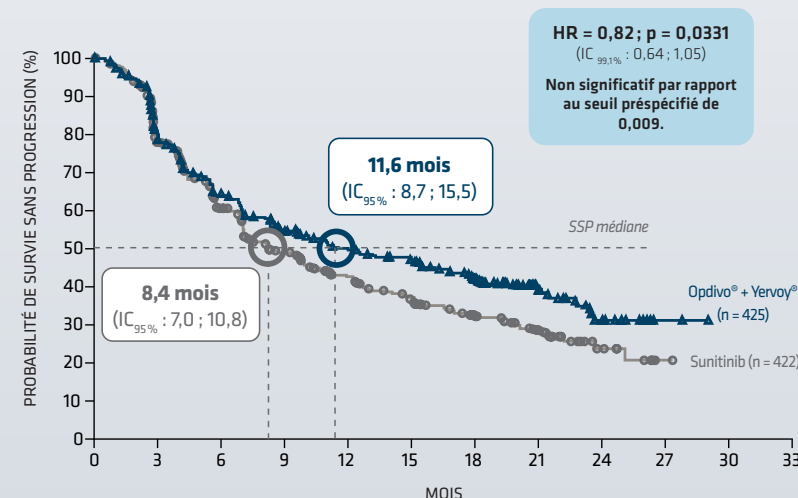
UNE DURÉE MÉDIANE DE RÉPONSE ATTEINTE À 19,8 MOIS
(16,4 ; 26,4)

ÉTUDE CHECKMATE-214^{16,26}

Survie sans progression^{1,16}

- **Survie sans progression (SSP, courbes de Kaplan-Meier) avec un suivi minimum de 17,5 mois : co-critère principal de l'étude**

Patients de pronostic intermédiaire et défavorable selon les critères IMDC*



Nombre de patients à risque

Opdivo® + Yervoy®	425	304	233	187	163	149	118	46	17	3	0
Sunitinib	422	282	191	139	107	86	57	33	11	1	0

Δ et ○ : patients censurés.

Suivi minimum de 17,5 mois

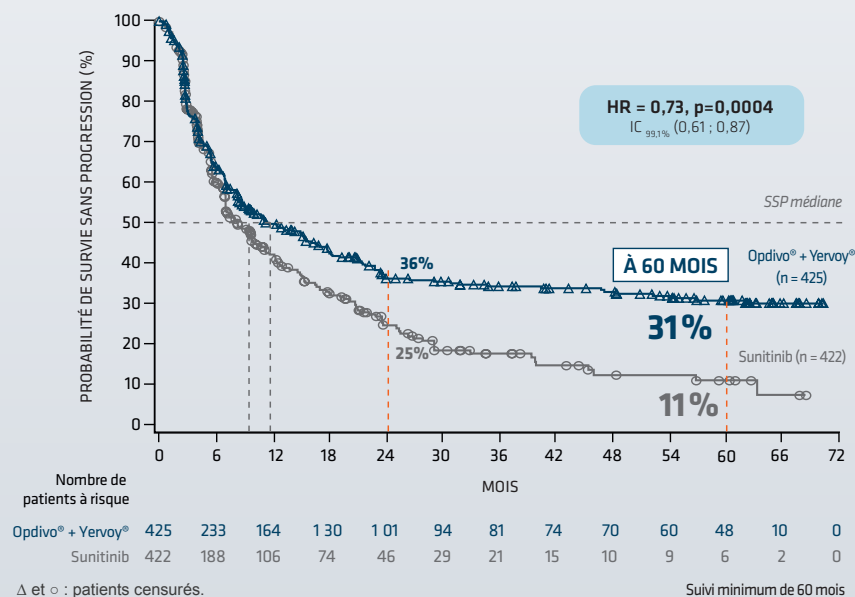
Une survie sans progression médiane de près d'un an

dans le bras de l'association Opdivo® + Yervoy®

Retrouvez en page 2 la place dans la stratégie thérapeutique complète de l'association Opdivo®/Yervoy® dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

Survie sans progression^{1,25}

- **Survie sans progression (SSP, courbes de Kaplan-Meier) avec un suivi minimum de 60 mois : co-critère principal de l'étude**
Patients de pronostic intermédiaire et défavorable selon les critères IMDC*



Une survie sans progression médiane de près d'un an

dans le bras de l'association Opdivo® + Yervoy®

Une survie sans progression qui se stabilise dans le temps avec Opdivo® + Yervoy®

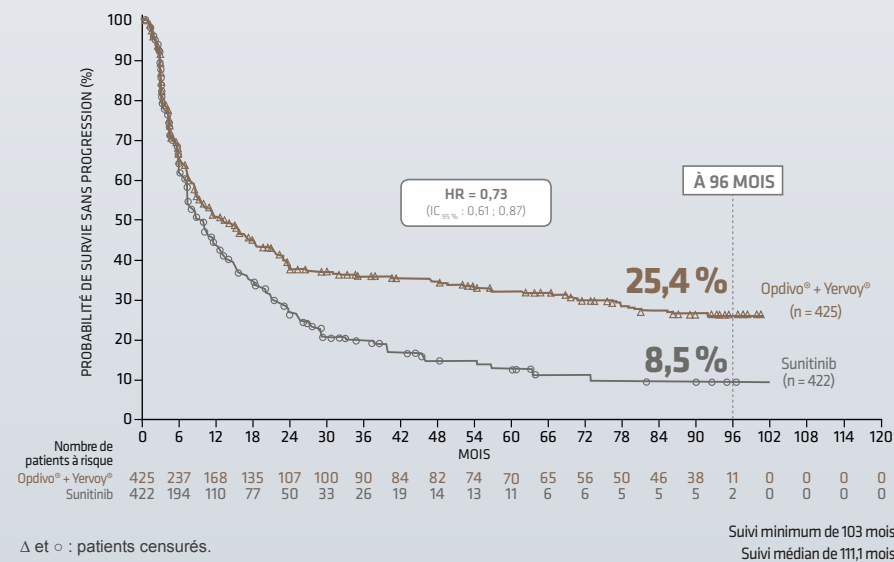
Taux de SSP à 24 mois = 36 % ;

Taux de SSP à 60 mois = 31 %.

Survie sans progression²⁶

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

- **Survie sans progression (SSP, courbes de Kaplan-Meier) avec un suivi minimum de 103 mois – co-critère principal de l'étude**
Patients de pronostic intermédiaire et défavorable selon les critères IMDC*

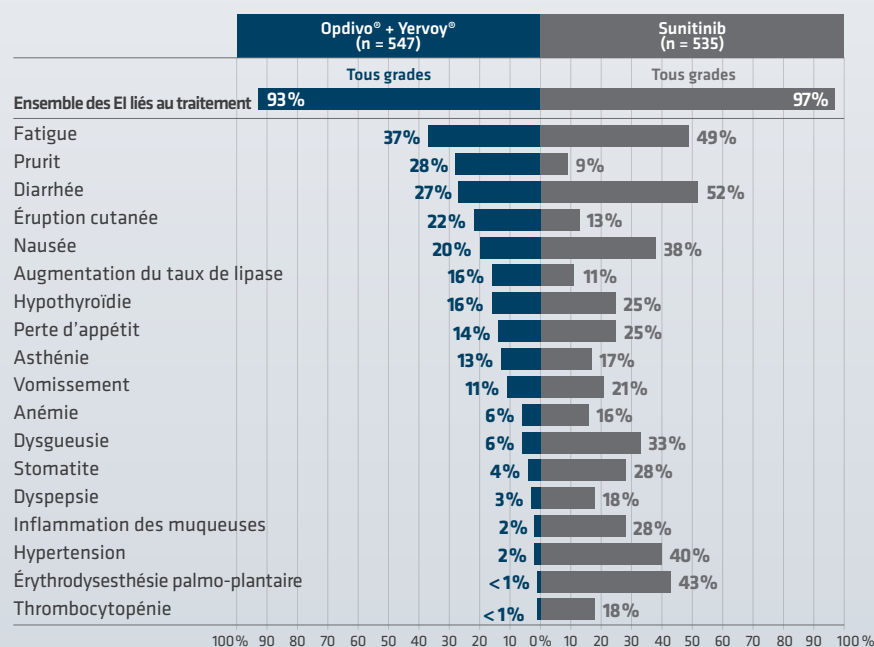


	Médiane de SSP (IC _{95%})
Opdivo® + Yervoy®	12,4 mois (8,7 ; 16,8)
Sunitinib	8,5 mois (7,0 ; 11,1)

Retrouvez en page 2 la place dans la stratégie thérapeutique complète de l'association Opdivo®/Yervoy® dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

Opdivo® en association à Yervoy® en 1^{ère} ligne : tolérance de l'étude^{16,25}

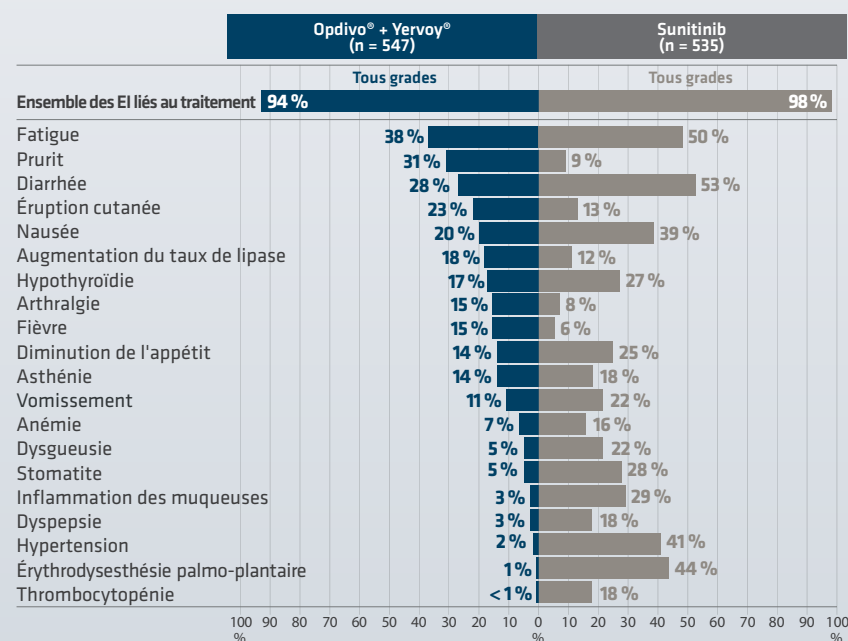
- Effets indésirables (EI) liés au traitement* survenus chez au moins 15% des patients (sur toute la population traitée) - **Tous Grades**
Données avec un suivi minimum de 17,5 mois¹⁶



* Ces événements ont été considérés par les investigateurs comme étant liés au traitement.

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

- Effets indésirables (EI) liés au traitement* survenus chez au moins 15% des patients (sur toute la population traitée) - **Tous Grades**
Données avec un suivi minimum de 60 mois²⁵

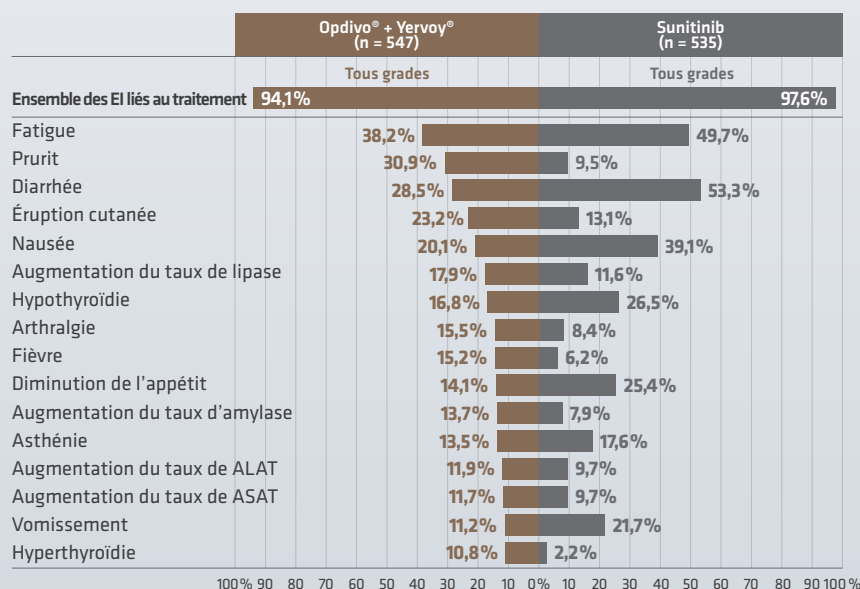


Pour plus d'informations, veuillez consulter les RCP d'Opdivo® et de Yervoy®.

Opdivo® en association à Yervoy® en 1^{ère} ligne : tolérance de l'étude²⁶

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

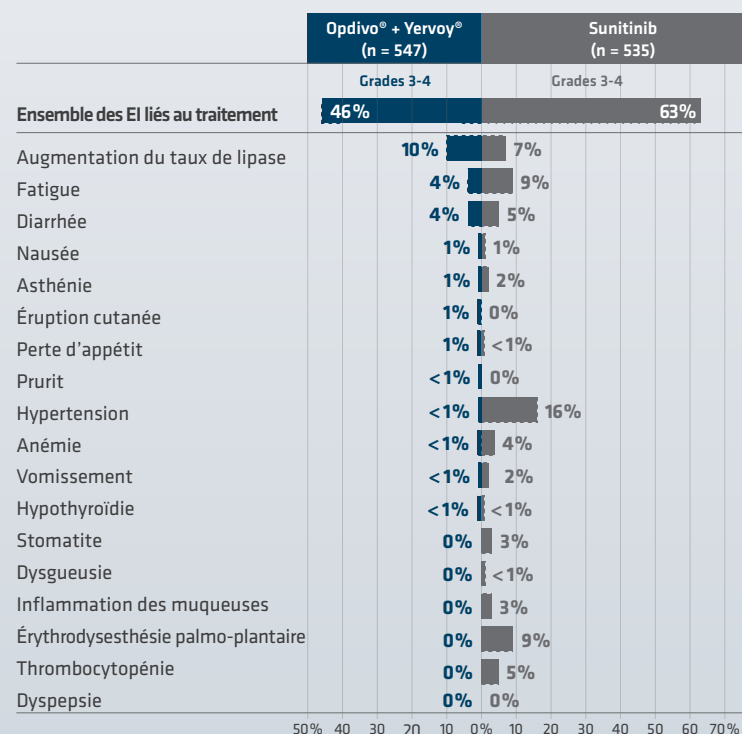
- Effets indésirables (EI) liés au traitement* survenus chez au moins 10 % des patients (sur toute la population traitée) – Tous Grades
Données avec un suivi minimum de 103 mois²⁶



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

Opdivo® en association à Yervoy® en 1^{ère} ligne : tolérance de l'étude¹⁶

- Effets indésirables (EI) liés au traitement* survenus chez au moins 15 % des patients (sur toute la population traitée) – Grades 3-4
Données avec un suivi minimum de 17,5 mois¹⁶



Opdivo® en association à Yervoy® en 1^{ère} ligne,
c'est **près d'1/3 d'effets indésirables de grades 3-4**
en moins versus sunitinib (46 % vs 63 %).

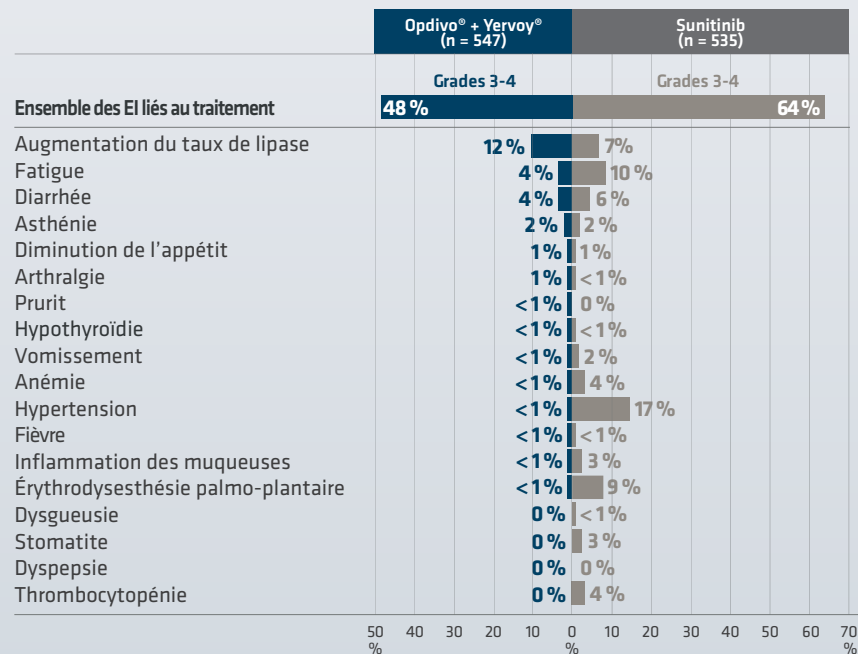
* Ces événements ont été considérés par les investigateurs comme étant liés au traitement.

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

Opdivo® en association à Yervoy® en 1^{ère} ligne : tolérance de l'étude ²⁵

■ Effets indésirables (EI) liés au traitement* survenus chez au moins 15 % des patients (sur toute la population traitée) - Grades 3-4

Données avec un suivi minimum de 60 mois ²⁵



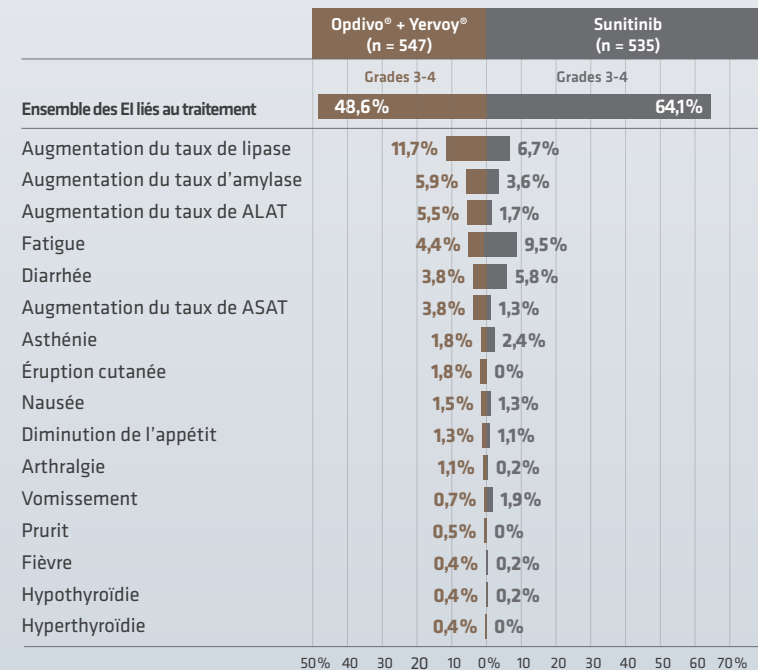
Pour plus d'informations, veuillez consulter les RCP d'Opdivo® et de Yervoy®.

Opdivo® en association à Yervoy® en 1^{ère} ligne : tolérance de l'étude ²⁶

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

■ Effets indésirables (EI) liés au traitement* survenus chez au moins 10 % des patients (sur toute la population traitée) - Grades 3-4

Données avec un suivi minimum de 103 mois ²⁶



* Ces événements ont été considérés par les investigateurs comme étant liés au traitement.

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

Opdivo® en association à Yervoy® en 1^{ère} ligne : tolérance de l'étude^{16,25,26}

■ Causes d'arrêt du traitement et décès liés au traitement¹⁶

Données avec un suivi minimum de 17,5 mois

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

22 % des patients
dans le bras Opdivo®
+ Yervoy® (118/547)

12 % des patients dans
le bras sunitinib
(63/535)

Décès liés au traitement

8 dans le bras Opdivo® + Yervoy®
(pneumopathie, pneumonie,
anémie aplasique, bronchite
à médiation immunitaire,
hémorragie gastro-
intestinale basse, syndrome
hémophagocytaire, mort subite,
effet toxique hépatique,
infection pulmonaire)

4 dans le bras sunitinib
(2 : arrêt cardiaque,
1 : insuffisance cardiaque,
1 : défaillance multiviscérale)

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

ÉTUDE
CHECKMATE-214^{16,25,26}

■ Causes d'arrêt du traitement et décès liés au traitement²⁵

Données avec un suivi minimum de 60 mois

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

23 % des patients
dans le bras Opdivo®
+ Yervoy® (127/547)

13 % des patients dans
le bras sunitinib
(70/535)

Décès liés au traitement

8 dans le bras Opdivo® + Yervoy®
(pneumopathie, pneumonie,
anémie aplasique, bronchite
à médiation immunitaire,
hémorragie gastro-
intestinale basse, syndrome
hémophagocytaire, mort subite,
effet toxique hépatique,
infection pulmonaire)

5 dans le bras sunitinib
(2 : arrêt cardiaque,
1 : insuffisance cardiaque,
1 : défaillance multiviscérale,
1 : crossover de Sunitinib à
Opdivo®+Yervoy®)

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

■ Causes d'arrêt du traitement et décès liés au traitement²⁶

Données avec un suivi minimum de 103 mois

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

23,8 % des patients
dans le bras Opdivo®
+ Yervoy® (130/547)

13,3 % des patients dans
le bras sunitinib
(71/535)

Décès liés au traitement

8 dans le bras Opdivo® + Yervoy®
(pneumopathie, pneumonie, anémie
aplasique, bronchite à médiation
immunitaire, hémorragie gastro-
intestinale basse, syndrome hémophagocytaire, mort subite, effet toxique
hépatique, infection pulmonaire)

5 dans le bras sunitinib
(2 : arrêt cardiaque,
1 : insuffisance cardiaque,
1 : défaillance multiviscérale,
1 : crossover de Sunitinib à
Opdivo®+Yervoy®)

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

Opdivo® en association à Yervoy® :
**en 1^{ère} ligne pour vos patients atteints d'un CCR avancé
de pronostic intermédiaire/défavorable**

ÉTUDE CHECKMATE-214^{1,16,25}



**DONNÉES À
5 ANS**

Une efficacité maintenue dans le temps

Une survie durable

**Une nouvelle perspective de vie à 5 ans
pour plus de 4 patients sur 10^a**
dans le bras Opdivo® + Yervoy® vs 31 % avec le sunitinib.

**Une réduction du risque de décès
maintenue dans le temps^b**
dans le bras Opdivo® + Yervoy®
HR = 0,63 (suivi minimum de 17,5 mois) ;
HR = 0,68 (suivi minimum à 60 mois).

**Une survie sans progression
qui se stabilise dans le temps**
dans le bras Opdivo® + Yervoy®
Taux de SSP à 24 mois = 36 % ;
Taux de SSP à 60 mois = 31 %.

a. Proportion de patients en survie globale à 60 mois (IC_{95%}) : Opdivo® + Yervoy® 43,0 % (38,1 ; 47,7) ; sunitinib : 31,3 % (26,8 ; 35,9). b. Survie globale avec Opdivo® + Yervoy®, Hazard Ratio (IC_{95%}) : avec un suivi médian de 25,2 mois ; avec un suivi minimum de 60 mois 0,68 (0,58 ; 0,81). c. Taux de réponse complète (IC_{95%}) : p < 0,0001 : Opdivo® + Yervoy® 11,3 % (n = 48) ; sunitinib 2,1 % (n = 9). d. Durée médiane de réponse (IC_{95%}) : Opdivo® + Yervoy® non atteinte (50,89 ; Non Estimé) ; sunitinib : 19,38 mois (15,38 ; 25,10).

ÉTUDE
CHECKMATE-214^{16,25}

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.

Des réponses durables

**56 % des répondeurs
le sont toujours à 5 ans**

A 5 ans,
11% de réponses complètes dans le bras Opdivo® + Yervoy®
vs 2 % avec le sunitinib^c.

Durée de réponse médiane
NON ATTEINTE
dans le bras Opdivo® + Yervoy® vs atteinte
à 19,4 mois dans le bras sunitinib
avec un suivi minimum de 60 mois^d.

Tolérance

**Effets indésirables
sévères (grades 3-4)
~ 30 % moins fréquents**
dans le bras Opdivo® + Yervoy® vs sunitinib
(46 % vs 63 %)

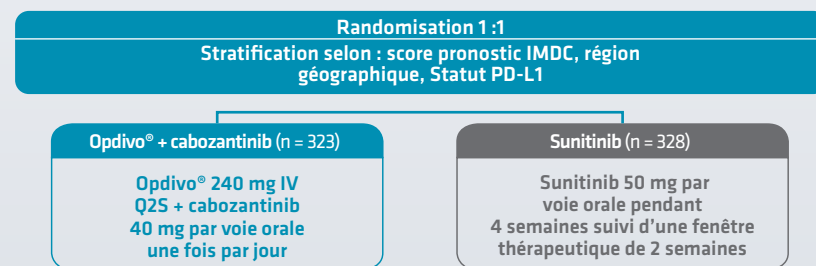
Retrouvez en page 2 la place dans la stratégie thérapeutique complète de l'association Opdivo®/Yervoy® dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

Méthodologie de l'étude CheckMate 9ER^{1,27,28}

Étude de phase III, randomisée, en ouvert comparant Opdivo® en association au cabozantinib *versus* sunitinib dans le carcinome à cellules rénales avancé en 1^{ère} ligne

POPULATION (N = 651)

Patients atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé ou métastatique avec une composante à cellules claires n'ayant reçu aucun traitement systémique antérieur



ÉVALUATION TUMORALE

Les premières évaluations tumorales ont été menées **12 semaines** après la randomisation. Les évaluations tumorales suivantes ont eu lieu toutes les **6 semaines** jusqu'à la semaine 60, puis toutes les **12 semaines** jusqu'à progression radiographique, confirmée par une RCIA.

CRITÈRES D'INCLUSION

- Patients âgés de 18 ans et plus.
- Patients atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé ou métastatique histologiquement confirmé avec une composante à cellules claires non précédemment traité.
- Patient inclus indépendamment du score pronostic IMDC.
- Indice de performance de Karnofsky : KPS $\geq$ 70 %.
- Maladie mesurable selon les critères RECIST version 1.1.

CRITÈRES D'EXCLUSION

- Patients précédemment traités par un anticorps anti-PD-1, anti PD-L1, anti PD-L2, anti CD137, ou anti CTLA-4 (une thérapie adjuvante ou néoadjuvante antérieure pour un carcinome rénal complètement résécable était autorisée).
- Patients présentant des métastases cérébrales actives.
- Maladie auto immune ou condition médicale nécessitant une immunosuppression systémique.
- Patients présentant une hypertension insuffisamment contrôlée malgré un traitement anti hypertenseur.
- Patients présentant une insuffisance surrénalienne non contrôlée.

CRITÈRE PRINCIPAL

- **Survie sans progression (SSP)**

CRITÈRE SECONDAIRES

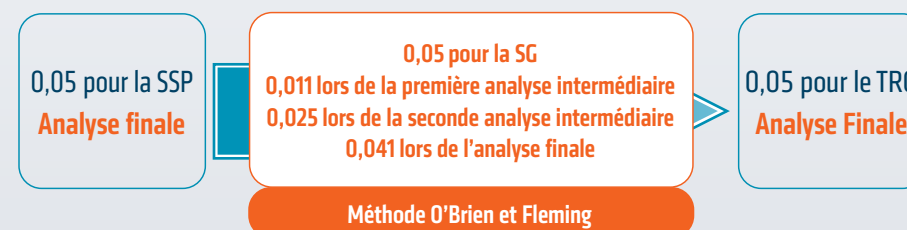
- Survie globale (SG)
- Taux de réponse objective (TRO)
- Tolérance

POURSUITE DU TRAITEMENT

Jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement, avec une administration d'Opdivo® jusqu'à 24 mois

Plan d'analyse statistique

- Le risque alpha global pour l'étude était de 0,05 (bilatéral) ; une procédure de test hiérarchique a été utilisée.



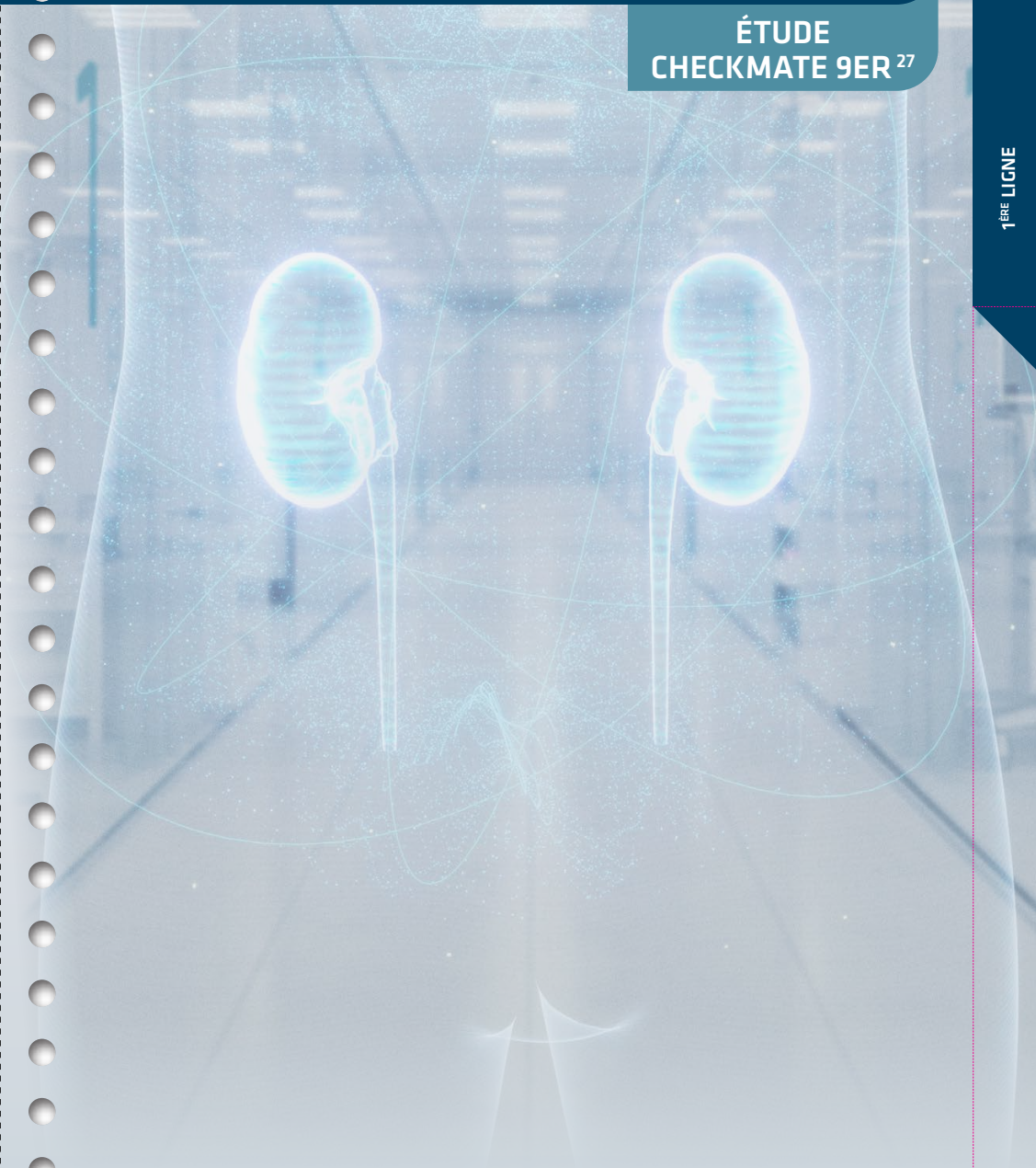
- La survie globale, la survie sans progression et la durée de réponse ont été estimées selon la méthode de Kaplan Meier.
- La survie globale et la survie sans progression ont été comparées entre les groupes selon un test de log rank stratifié et les Hazard Ratio (HR) ont été estimés par la régression de Cox (modèle à risque proportionnel).
- Les taux de réponse et les IC correspondants ont été estimés par la méthode de Clopper Pearson.
- Fin de collecte de l'ensemble des données de l'étude au 30 mars 2020.

CD137 : Cluster of Differentiation 137 ; CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-associated protein 4 ; IMDC : International Metastatic Renal Cancer Database Consortium ; IV : Voie intraveineuse ; PD-L1 : Programmed cell death ligand-1 ; PD-L2 : Programmed death-ligand 2 ; Q2S : Toutes les 2 semaines ; RCIA : Revue centralisée indépendante en aveugle ; RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumours ; SG : Survie globale ; SSP : Survie sans progression ; TRO : Taux de réponse objective.

Caractéristiques des patients à l'inclusion^{1,27}

A l'inclusion dans l'étude CheckMate-9ER, les caractéristiques des patients en ITT étaient généralement équilibrées entre les groupes de traitement¹

	Opdivo® + cabozantinib (n = 323)	Sunitinib (n = 328)
Âge médian, années (intervalle)	62 (29-90)	61 (28-86)
Homme, n (%)	249 (77,1)	232 (70,7)
Femme, n (%)	74 (22,9)	96 (29,3)
Région géographique, n (%)		
États-Unis ou Europe	158 (48,9)	161 (49,1)
Reste du monde	165 (51,1)	167 (50,9)
Indice de performance de Karnofsky[†], n(%)		
90 ou 100	257 (79,6)	241 (73,5)
70 ou 80	66 (20,4)	85 (25,9)
Non renseigné	0	2 (0,6)
Score pronostic IMDC, n (%)		
Favorable (IMDC = 0)	74 (22,9)	72 (22,0)
Intermédiaire (IMDC = 1 ou 2)	188 (58,2)	188 (57,3)
Défavorable (IMDC = 3 à 6)	61 (18,9)	68 (20,7)
Taux d'expression de PD-L1 de la tumeur, n (%)		
≥ 1%	83 (25,7)	83 (25,3)
< 1% ou indéterminé	240 (74,3)	245 (74,7)
Composante sarcomatoïde Nombre/nombre total[‡] n (%)		
Présence	34/313 (10,9)	41/319 (12,9)
Absence	279/313 (89,1)	278/319 (87,1)
Radiothérapie antérieure, n (%)	46 (14,2)	45 (13,7)
Néphrectomie antérieure, n (%)	222 (68,7)	233 (71,0)
Nombre de sites avec lésions cibles ou non cibles[§], n (%)		
1	63 (19,5)	69 (21,0)
≥ 2	259 (80,2)	256 (78,0)
Sites métastatiques les plus fréquents, n (%)		
Poumon	238 (73,7)	249 (75,9)
Ganglion lymphatique	130 (40,2)	131 (39,9)
Os	78 (24,1)	72 (22,0)
Foie	73 (22,6)	53 (16,2)
Glandes surrénales	36 (11,1)	36 (11,0)



ITT : Intention de traiter ; IMDC : International Metastatic Renal Cancer Database Consortium.

¹ Les scores d'indice de performance de Karnofsky vont de 0 à 100, les scores les plus faibles indiquant un plus faible état général.

[‡] La composante sarcomatoïde n'a pas été rapportée chez 10 patients du groupe Opdivo® + cabozantinib et chez 9 patients du groupe sunitinib.

[§] Les données des sites tumoraux sont définies à l'inclusion selon les critères RECIST version 1.1. Les nombres de sites avec lésions cibles ou non cibles n'étaient pas rapportés pour 1 patient dans le groupe Opdivo® en association au cabozantinib et pour 3 patients dans le groupe sunitinib.

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE^{9,10,34}

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

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

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

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

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

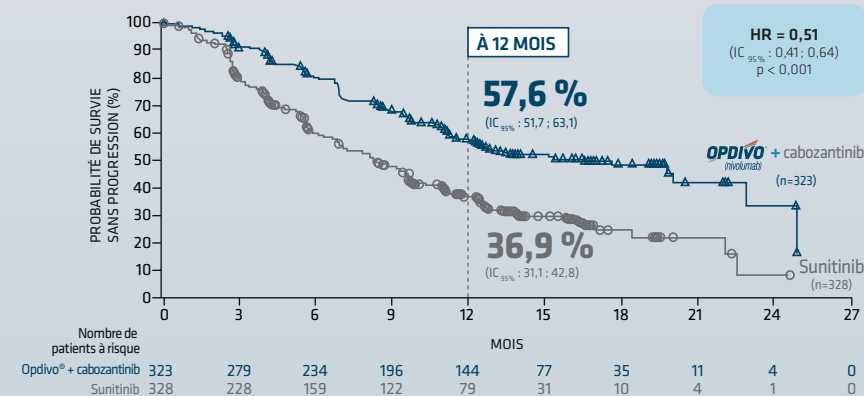
- Keytruda®/inlyta® (pembrolizumab/axitinib) et Opdivo®/Cabometyx® (nivolumab/cabozantinib) quel que soit le pronostic.

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

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

Survie sans progression (SSP, courbes de Kaplan Meier)* critère principal de l'étude^{1,27}

Population en ITT - médiane de suivi de 18,1 mois.



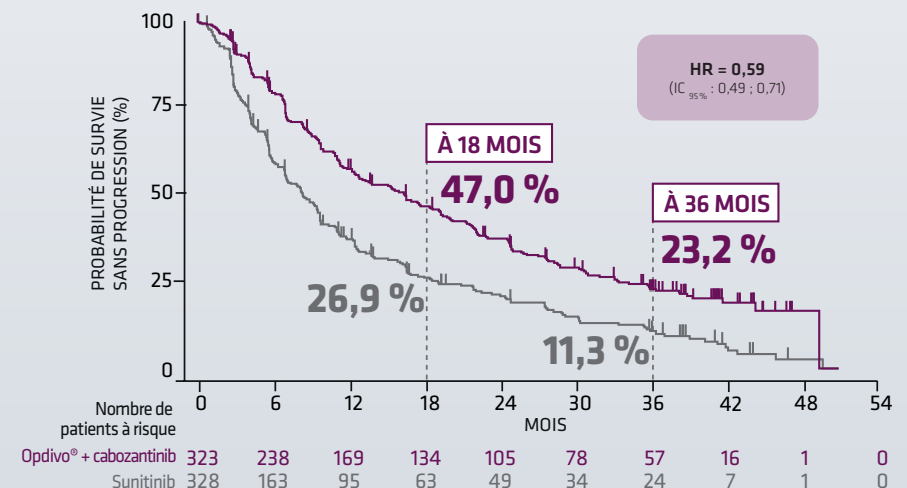
Une médiane de survie sans progression doublée dans le bras Opdivo® + cabozantinib versus sunitinib
 Opdivo® + cabozantinib 16,6 mois (IC_{95%} : 12,5 ; 24,9)
 vs sunitinib 8,3 mois (IC_{95%} : 7,0 ; 9,7)

ÉTUDE CHECKMATE 9ER^{27,29}

Survie sans progression (SSP, courbes de Kaplan Meier)* - critère principal de l'étude²⁹

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

Population en ITT - médiane de suivi de 44,0 mois.



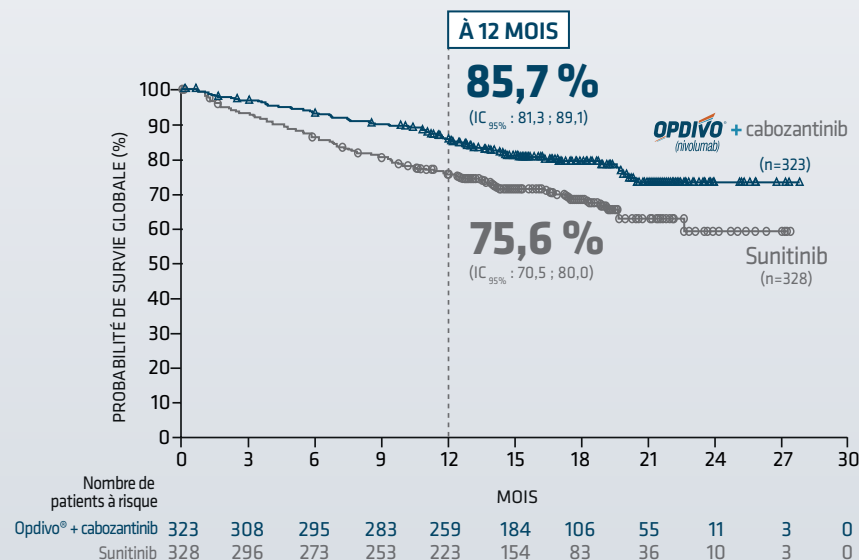
	Médiane de SSP (IC _{95%})
Opdivo® + cabozantinib	16,6 mois (12,8 ; 19,5)
Sunitinib	8,4 mois (7,0 ; 9,7)

* La survie sans progression était évaluée par une RCIA.

HR : Hazard ratio ; IC : Intervalle de confiance ; ITT : Intention de traiter ; RCIA : Revue centrale indépendante en aveugle.

Survie globale (SG, courbes de Kaplan Meier) critère secondaire de l'étude^{1,27}

Population en ITT - médiane de suivi de 18,1 mois.



-40 %

**Réduction du risque de décès de 40 %
vs sunitinib**

HR = 0,60 (IC_{98,89 %} : 0,40 ; 0,89), p = 0,0010

Médiane de survie globale

Non atteinte dans le bras Opdivo® + cabozantinib

(IC_{95 %} : NE ; NE)

VS

Non atteinte dans le bras sunitinib

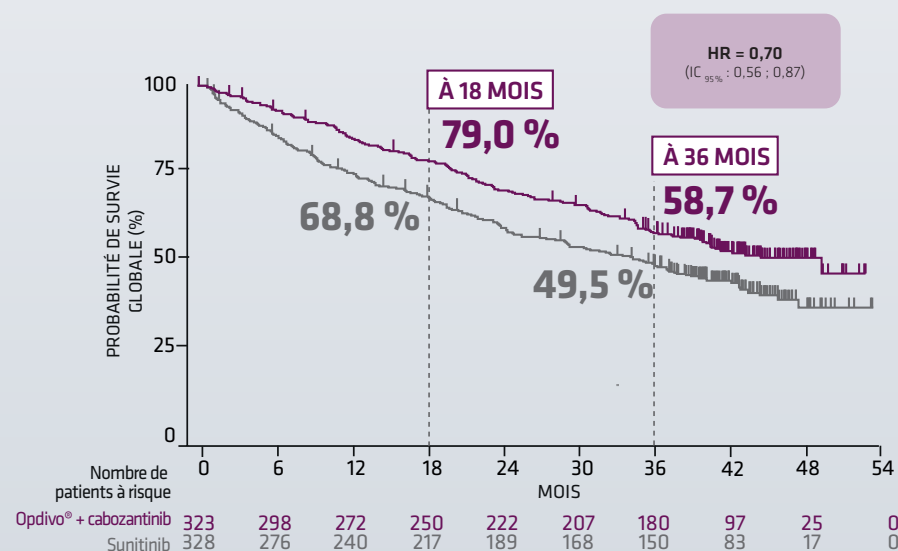
(IC_{95 %} : 22,6 ; NE)

Retrouvez en page 3 la place dans la stratégie thérapeutique complète de l'association Opdivo®/cabozantinib dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

Survie globale (SG, courbes de Kaplan Meier) critère secondaire de l'étude²⁹

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

Population en ITT - médiane de suivi de 44,0 mois.



Médiane de SG (IC_{95 %})

Opdivo® + cabozantinib

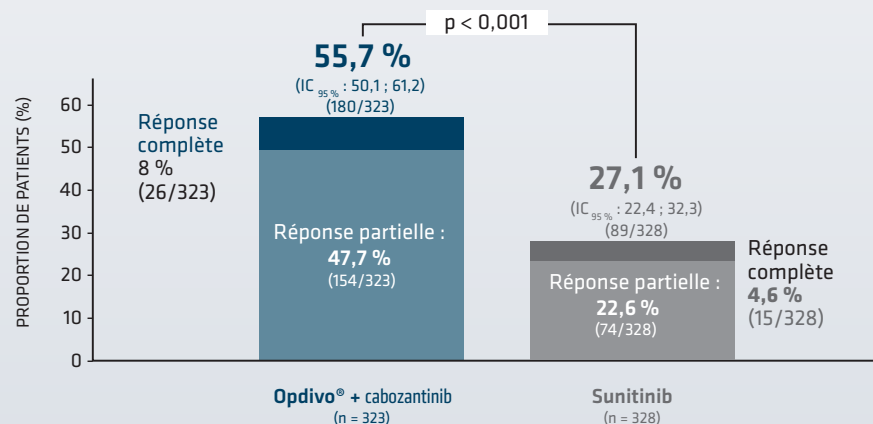
49,5 mois (40,3 ; NE)

Sunitinib

35,5 mois (29,2 ; 42,3)

Taux de réponse objective : critère secondaire de l'étude^{1,27}

Population en ITT - médiane de suivi de 18,1 mois.



La réponse a été évaluée conformément aux critères RECIST, version 1.1, par un comité indépendant de revue radiologique.

■ Suivi médian de 18,1 mois

	Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Progression d'emblée
Opdivo® + cabozantinib (n = 323)	8,0 %	47,7 %	32,2 %	5,6 %
Sunitinib (n = 328)	4,6 %	22,6 %	42,1 %	13,7 %

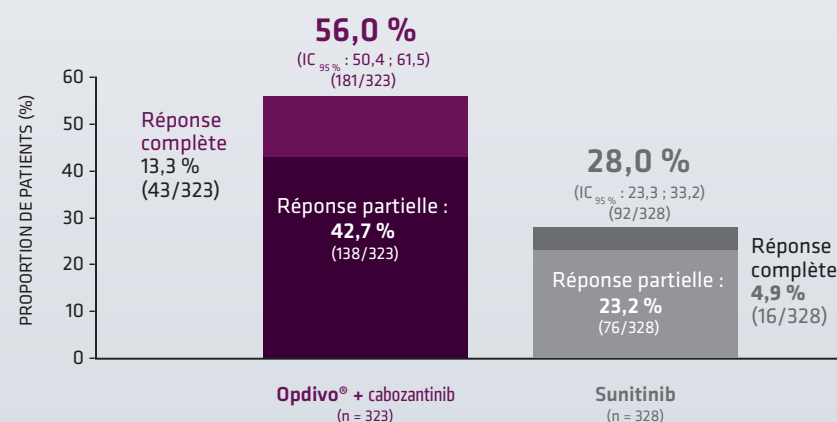
Un taux de réponse objective ≈ 2 fois supérieur dans le bras Opdivo® + cabozantinib *versus* sunitinib (55,7 % vs 27,1 %)

Retrouvez en page 3 la place dans la stratégie thérapeutique complète de l'association Opdivo®/cabozantinib dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

Taux de réponse objective : critère secondaire de l'étude²⁹

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

■ Population en ITT - médiane de suivi de 44,0 mois.

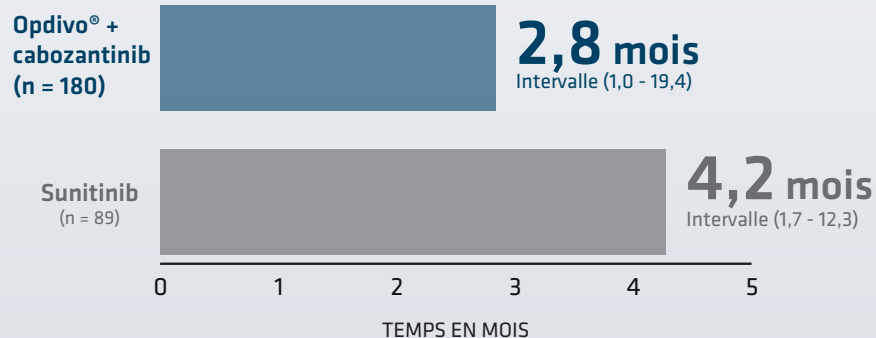


■ Suivi médian de 44,0 mois

	Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Progression d'emblée
Opdivo® + cabozantinib (n = 323)	13,3 %	42,7 %	31,9 %	6,5 %
Sunitinib (n = 328)	4,9 %	23,2 %	41,2 %	14,0 %

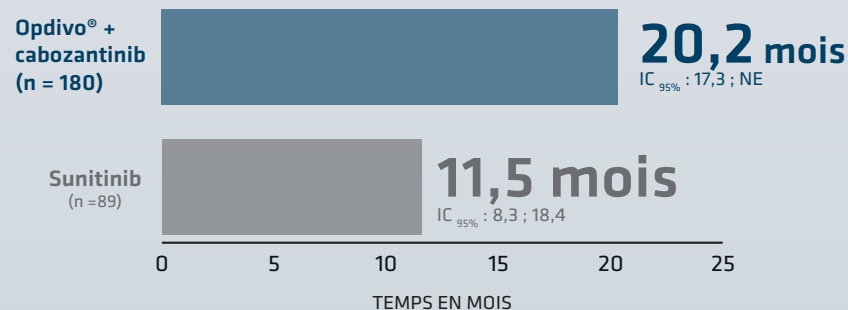
Délai médian de réponse en mois ²⁷

Population en ITT - médiane de suivi : 18,1 mois.



Durée médiane de réponse en mois (IC_{95%}) ²⁷

Population en ITT - médiane de suivi de 18,1 mois.



Retrouvez en page 3 la place dans la stratégie thérapeutique complète de l'association Opdivo®/cabozantinib dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

Le délai médian de réponse a été calculé uniquement pour les patients qui ont obtenu une réponse complète ou partielle (180 patients dans le groupe Opdivo® + cabozantinib et 89 patients dans le groupe sunitinib).

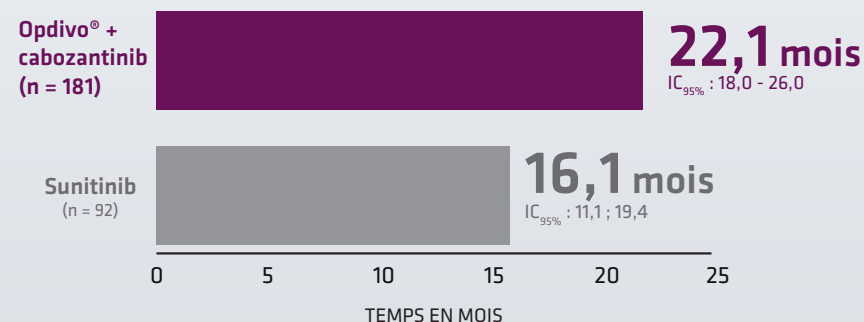
La durée médiane de réponse a été calculée uniquement pour les patients qui ont obtenu une réponse complète ou partielle (180 patients dans le groupe Opdivo® + cabozantinib et 89 patients dans le groupe sunitinib).

IC : Intervalle de confiance ; ITT : Intention de traiter ; NE : Non estimé.

Durée médiane de réponse en mois (IC_{95%}) ²⁹

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

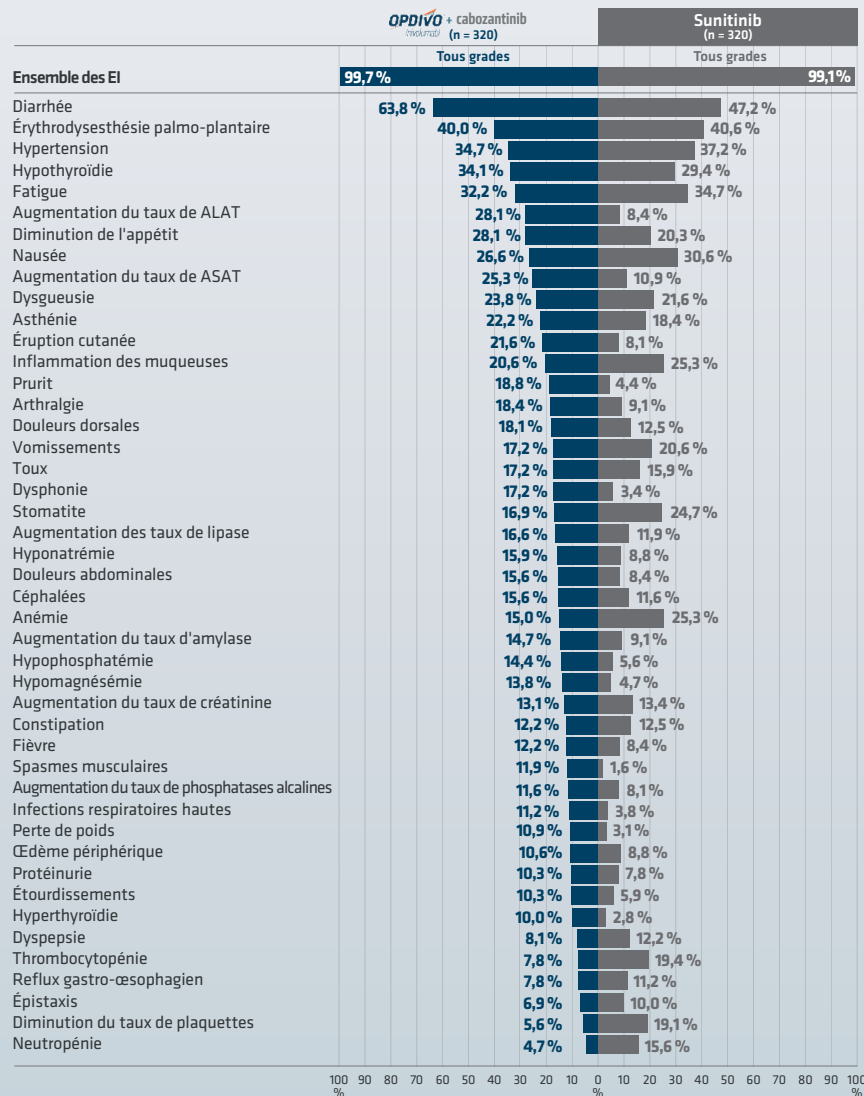
Population en ITT - médiane de suivi de 44,0 mois.



La durée médiane de réponse a été calculée uniquement pour les patients qui ont obtenu une réponse complète ou partielle (181 patients dans le groupe Opdivo® + cabozantinib et 92 patients dans le groupe sunitinib).

Opdivo® en association au cabozantinib en 1^{ère} ligne : tolérance de l'étude²⁷

- Effets indésirables (EI) toutes causes confondues* survenus chez au moins 10 % des patients - **Tous Grades**
Population en ITT - médiane de suivi de 18,1 mois.



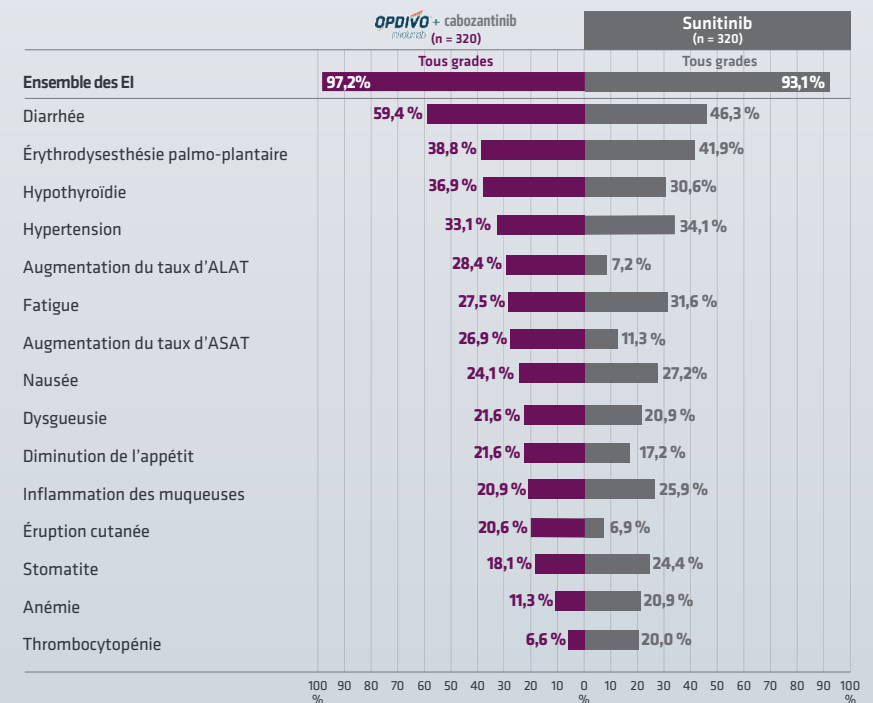
*Sont présentés les événements indésirables, toutes causes confondues, survenus chez au moins 10 % des patients des deux bras, pendant que les patients recevaient le traitement assigné ou dans les 30 jours suivant la fin de la période de traitement. La population en ITT comprend tous les patients qui ont été randomisés et ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude. Les événements indésirables sont classés selon le Medical Dictionary for Regulatory Activities, version 22.1

Opdivo® en association au cabozantinib en 1^{ère} ligne : tolérance de l'étude²⁹

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

- Effets indésirables (EI) toutes causes confondues** survenus chez au moins 20 % des patients - **Tous Grades**

Population en ITT - médiane de suivi de 44,0 mois.



**Sont présentés les événements indésirables, toutes causes confondues, survenus chez au moins 20 % des patients des deux bras, pendant que les patients recevaient le traitement assigné ou dans les 30 jours suivant la fin de la période de traitement.

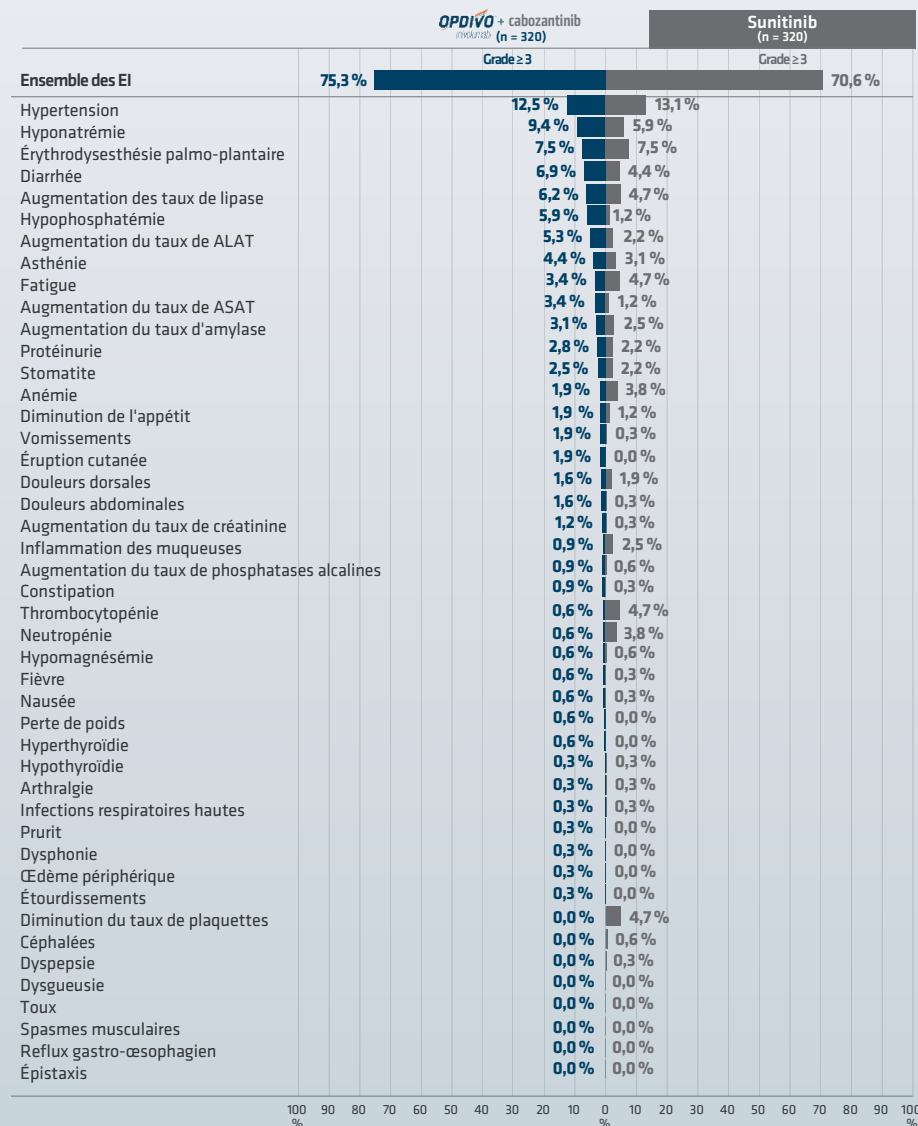
La population en ITT comprend tous les patients qui ont été randomisés et ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude.

ALAT : Alanine aminotransférase ; ASAT : Aspartate aminotransférase ; ITT : Intention de Traiter.

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

Opdivo® en association au cabozantinib en 1^{ère} ligne : tolérance de l'étude²⁷

- Effets indésirables (EI) toutes causes confondues* survenus chez au moins 10 % des patients - **Grade ≥ 3**
Population en ITT - médiane de suivi de 18,1 mois.



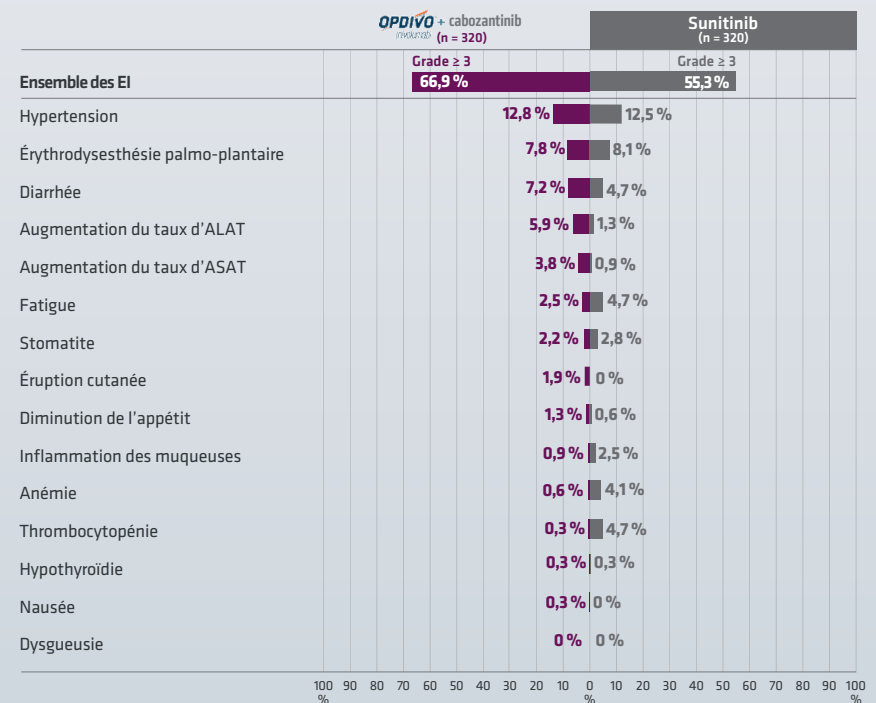
*Sont présentés les événements indésirables, toutes causes confondues, survenus chez au moins 10 % des patients des deux bras, pendant que les patients recevaient le traitement assigné ou dans les 30 jours suivant la fin de la période de traitement. La population en ITT comprend tous les patients qui ont été randomisés et ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude. Les événements indésirables sont classés selon le Medical Dictionary for Regulatory Activities, version 22.1

Opdivo® en association au cabozantinib en 1^{ère} ligne : tolérance de l'étude²⁹

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

- Effets indésirables (EI) toutes causes confondues** survenus chez au moins 20 % des patients - **Grade ≥ 3**

Population en ITT - médiane de suivi de 44,0 mois.



**Sont présentés les événements indésirables, toutes causes confondues, survenus chez au moins 20 % des patients des deux bras, pendant que les patients recevaient le traitement assigné ou dans les 30 jours suivant la fin de la période de traitement.

La population en ITT comprend tous les patients qui ont été randomisés et ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude.

ALAT : Alanine aminotransférase ; ASAT : Aspartate aminotransférase ; ITT : Intention de Traiter.

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

Opdivo® en association au cabozantinib en 1^{ère} ligne : tolérance de l'étude^{27,29}

■ Causes d'arrêt du traitement et décès liés au traitement - médiane de suivi : 18,1 mois²⁷

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

19,7 % des patients dans le bras
Opdivo® en association au
cabozantinib

vs 16,9 % des patients dans le
bras sunitinib

6,6 % des patients n'ont arrêté
qu'Opdivo®

7,5 % des patients n'ont arrêté
que cabozantinib

5,6 % des patients ont arrêté Opdivo®
et cabozantinib

Décès liés au traitement

1 dans le bras Opdivo®
en association au
cabozantinib (perforation
de l'intestin grêle)

2 dans le bras sunitinib
(pneumonie et détresse
respiratoire)

■ Causes d'arrêt du traitement et décès liés au traitement - médiane de suivi : 44,0 mois²⁹

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

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

27,5 % des patients dans le bras
Opdivo® en association au
cabozantinib
vs 10,6 % des patients dans le
bras sunitinib

9,7 % des patients n'ont arrêté
qu'Opdivo®

9,7 % des patients n'ont arrêté que
cabozantinib

6,6 % des patients ont arrêté Opdivo®
et cabozantinib simultanément

1,6 % des patients ont arrêté
Opdivo® et cabozantinib
séquentiellement

Décès liés au traitement

1 dans le bras Opdivo®
en association au
cabozantinib (perforation
de l'intestin grêle)

2 dans le bras sunitinib
(pneumonie et détresse
respiratoire)

ÉTUDE
CHECKMATE 9ER^{27,29}

Opdivo® en association au cabozantinib : en 1^{ère} ligne pour vos patients atteints d'un CCR avancé²⁷

OPDIVO® + cabozantinib
(nivolumab)

Une efficacité supérieure démontrée *versus* sunitinib

SURVIE SANS PROGRESSION

Une médiane de survie sans
progression doublée dans le
bras Opdivo® + cabozantinib
versus sunitinib
(16,6 mois vs 8,3 mois)^a

SURVIE GLOBALE

Une réduction du risque de décès
de 40 % dans le bras Opdivo®
+ cabozantinib *versus* sunitinib
(HR = 0,60 (IC_{98,89%} : 0,40 ; 0,89) ;
p = 0,0010)

TAUX DE RÉPONSE OBJECTIVE

Un taux de réponse objective
≈ 2 fois supérieur
dans le bras Opdivo®
+ cabozantinib *versus* sunitinib
(55,7 % vs 27,1 %) ^b

TOLÉRANCE

Patients présentant des EI liés au
traitement de grade 3 ou plus :
75,3 % dans le bras Opdivo® +
cabozantinib vs 70,6 % dans le
bras sunitinib.

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.

Retrouvez en page 3 la place dans la stratégie thérapeutique complète de
l'association Opdivo®/cabozantinib dans le carcinome rénal à cellules claires
ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

Données de l'étude CheckMate 9ER pour une durée médiane de suivi de 18,1 mois:

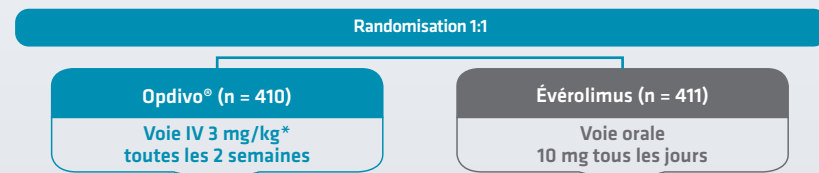
a. Médiane de survie sans progression (IC_{95%}) Opdivo® + cabozantinib 16,6 mois (12,5 ; 24,9) ;
Sunitinib 8,3 mois (7 ; 9,7) ; HR = 0,51 (IC_{95%} : 0,41 ; 0,64) ; p < 0,0001 ; b. Taux de réponse objective (IC_{95%})
Opdivo® + cabozantinib 55,7 % (IC_{95%} : 50,1 ; 61,2) ; Sunitinib 27,1 % (IC_{95%} : 22,4 ; 32,3) ; p < 0,001.

Méthodologie de l'étude CheckMate-025³⁰

Étude de phase III, randomisée, en ouvert, dans le carcinome rénal avancé en 2^{ème} ligne avec la survie globale en critère principal d'évaluation

POPULATION (N = 821)

Patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé avec une composante à cellules claires après au moins une ligne de traitement



CRITÈRES DE STRATIFICATIONS

Région géographique ; Groupe à risque pronostique (MSKCC) ; Nombre de traitements anti-angiogéniques antérieurs

ÉVALUATION TUMORALE

Réalisée selon les critères RECIST v1.1. Toutes les **8 semaines** au cours de la première année, puis toutes les **12 semaines** jusqu'à progression ou arrêt du traitement. Les évaluations tumorales ont été poursuivies après l'arrêt du traitement chez les patients qui avaient arrêté le traitement pour des raisons autres que la progression.

CRITÈRES D'INCLUSION

- 18 ans minimum.
- Patients atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé histologiquement confirmé avec une composante à cellules claires.
- Traitement antérieur par 1 ou 2 traitements antiangiogéniques.
- Pas plus de 3 traitements systémiques antérieurs.
- Progression de la maladie pendant ou après le traitement antérieur.
- Indice de performance de Karnovsky : KPS $\geq$ 70 %.
- Patients inclus indépendamment de leur statut PD-L1.

CRITÈRES D'EXCLUSION

- Antécédents ou présence de métastases cérébrales.
- Traitement antérieur par un inhibiteur de mTOR.
- Terrain nécessitant une immunosuppression systémique.
- Maladie auto-immune active.

CRITÈRE PRINCIPAL

- **Survie globale (SG)**

CRITÈRE SECONDAIRES

- Taux de réponse objective (ORR)
- Survie sans progression (SSP)
- SG selon l'expression de PD-L1
- Tolérance
- Progression des symptômes liés à la maladie (score FCSI-DRS)

Analyse en plan hiérarchique

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

* La posologie actuelle de l'AMM d'Opdivo® IV en monothérapie est de 240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes.

Plan d'analyse statistique

- Les analyses d'efficacité ont été menées sur la population en intention de traiter.
- Les analyses de tolérance ont été réalisées chez tous les patients ayant reçu au moins 1 dose de l'un des médicaments à l'étude.
- Analyse hiérarchique séquentielle des critères secondaires.
- Analyse intermédiaire prévue au protocole après observation de 398 décès (70 % de l'effectif de l'analyse finale).
- Le taux de survie globale SG (critère principal), le taux de survie sans progression SSP et la durée de réponse (critères secondaires) ont été estimés par la méthode de Kaplan-Meier.
- La SG et la SSP ont été comparées dans les 2 groupes par un test de Log-rank bilatéral stratifié sur les critères de stratification.
- Les médianes et les intervalles de confiance correspondants ont été estimés par le modèle de Brookmeyer et Crawley.
- Les taux de réponse objective ont été comparés par le test bilatéral de Cochran-Mantel-Haenszel.
- Les scores de qualité de vie ont été comparés par le test de Wilcoxon-Mann-Whitney.

FCSI-DRS : Functional Assessment Of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms ; **IV** : Intraveineuse ; **ORR** : Objective Response Rate ; **PD-L1** : Programmed cell death ligand-1 ; **RECIST** : Responses Evaluation Criteria in Solid Tumours.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient

équilibrées entre les groupes de traitement³⁰

	Opdivo® (n = 410)	Évérolimus (n = 411)
Âge médian, années (intervalle)	62 (23-88)	62 (18-86)
Homme, n (%)	315 (77)	304 (74)
Femme, n (%)	95 (23)	107 (26)
Ethnie, n (%)*		
Caucasienne	353 (86)	367 (89)
Asiatique	42 (10)	32 (8)
Noire	1 (< 1)	4 (1)
Autre	14 (3)	8 (2)
Groupe de risque MSKCC, n (%)†		
Favorable	145 (35)	148 (36)
Intermédiaire	201 (49)	203 (49)
Défavorable	64 (16)	60 (15)
Indice de performance de Karnofsky, n (%)‡		
< 70	2 (< 1)	1 (< 1)
70	22 (5)	30 (7)
80	110 (27)	116 (28)
90	150 (37)	130 (32)
100	126 (31)	134 (33)
Sites évaluables, n (%)		
1	68 (17)	71 (17)
≥ 2	341 (83)	338 (82)
Site des métastases, n (%)		
Poumon	278 (68)	273 (66)
Foie	100 (24)	87 (21)
Os	76 (19)	70 (17)
Néphrectomie antérieure, n (%)		
Oui	364 (89)	359 (87)
Non	46 (11)	52 (13)
Durée médiane entre le diagnostic et la randomisation, intervalle (mois)	31 (1-392)	31 (2-372)
Nombre de traitements angiogéniques antérieurs, n (%)		
1	294 (72)	297 (72)
2	116 (28)	114 (28)
Type de traitements systémiques antérieurs, n (%)§		
Sunitinib	246 (60)	242 (59)
Pazopanib	119 (29)	131 (32)
Axitinib	51 (12)	50 (12)
Patients avec expression de PD-L1 quantifiable, n (%)	370 (90)	386 (94)
Taux d'expression de PD-L1¶		
≥ 1 %	94 (25)	87 (23)
< 1 %	276 (75)	299 (77)
≥ 5 %	44 (12)	41 (11)
< 5 %	326 (88)	345 (89)
Patients sans expression de PD-L1 quantifiable, n (%)	40 (10)	25 (6)

* L'ethnie a été auto-déclarée - † Les groupes de risque du *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) sont basés sur la présence de 0 (favorable), 1 (intermédiaire), ou 2 ou 3 (défavorable) des facteurs pronostiques suivants : anémie, hypercalcémie, et statut de performance défavorable - ‡ Les indices de performance de Karnofsky varient de 0 à 100, les indices les plus élevés indiquant les meilleures performances.

Tous les patients avaient un indice de performance de Karnofsky de 70 ou plus au moment de l'entrée dans l'étude, ce qui pouvait avoir diminué à la randomisation - § Seuls les traitements qui ont été reçus par plus de 10 % des patients randomisés sont inclus - ¶ Le taux d'expression est exprimé par le pourcentage de coloration immunohistochimique de la membrane dans au moins 100 cellules tumorales.

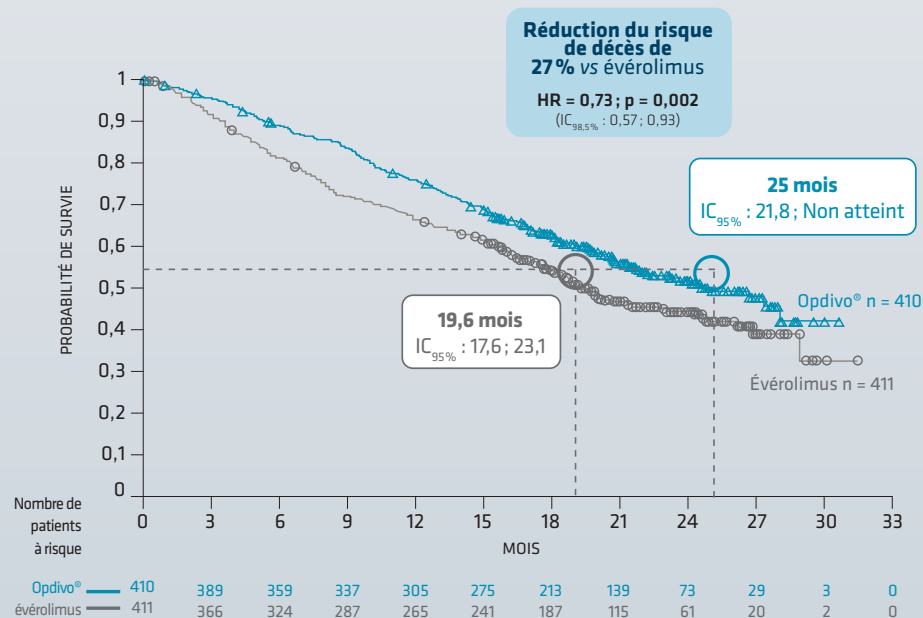
PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE^{11,34}

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

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

Résultats de l'étude CheckMate-025³⁰

Survie globale (courbes de Kaplan-Meier) - suivi minimum de 14 mois
Analyse en intention de traiter



Taux de survie globale à 1 an¹

76,0 % dans le groupe Opdivo® (IC_{95%} 71,5 ; 79,9) *versus* 66,7 % dans le groupe évérolimus (IC_{95%} 61,8 ; 71,0)

Plus de 3 patients sur 4 en vie à un an
dans le bras Opdivo®

Une médiane de survie globale de 25 mois
avec un gain absolu pour Opdivo® vs évérolimus
de plus de **5 mois** (IC_{95%} : 21,8 ; Non atteint)

Une réduction du risque de décès de 27 %
vs évérolimus (HR = 0,73 ; p = 0,002) (IC_{98,5%} : 0,57 ; 0,93)

Ces résultats ont conduit à l'arrêt précoce de l'étude par le comité de revue indépendant.

Principaux critères secondaires^{1,30}

	Opdivo® IV 3 mg/kg toutes les 2 semaines (n = 410)	Évérolimus Per os 10 mg/j (n = 411)
ORR Taux de réponse objective Odds ratio : 5,98 (IC _{95%} : 3,68 ; 9,72) p < 0,0001	25,1 % IC _{95%} : 21,0 ; 29,6	5,4 % IC _{95%} : 3,4 ; 8,0
Durée Durée médiane de réponse	12 mois Intervalle : 0,0 – 27,6 [†]	12 mois Intervalle : 0,0 [†] – 22,2 [†]
Délai Délai médian de réponse	3,5 mois Intervalle : 1,4 – 24,8	3,7 mois Intervalle : 1,5 – 11,2
SSP Médiane de survie sans progression HR : 0,88 (IC _{95%} : 0,75 ; 1,03) p = 0,11	4,6 mois IC _{95%} : 3,7 ; 5,4	4,4 mois IC _{95%} : 3,7 ; 5,5

**Un taux de réponse objective de 25,1% pour Opdivo®
vs 5,4 % pour évérolimus**

Retrouvez en page 3 la place dans la stratégie thérapeutique complète de l'association Opdivo®/cabozantinib dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

[†] Données censurées

HR : Hazard ratio ; IC : Intervalle de confiance ; IV : Intraveineux.

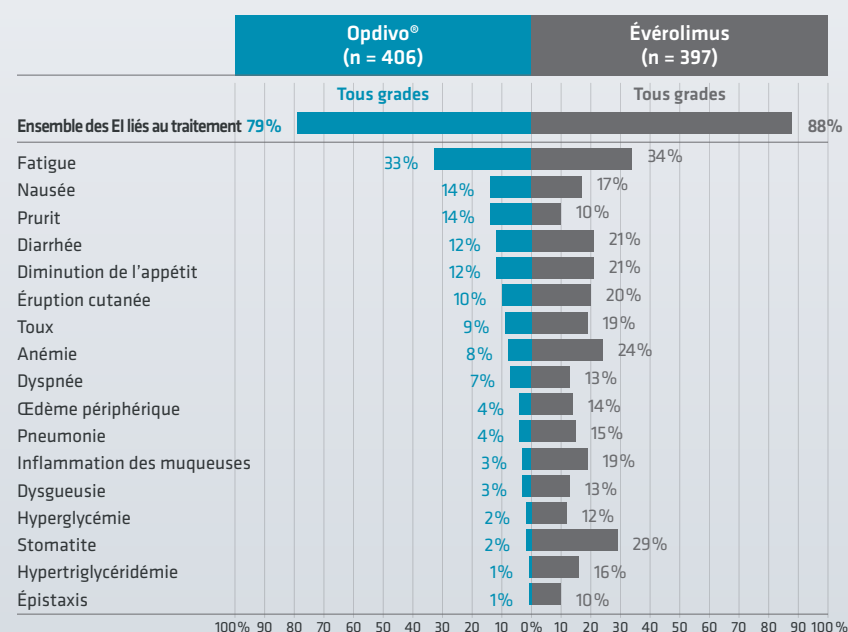
Scores de qualité de vie selon l'échelle FCSI-DRS^{1,31}

- Amélioration apparemment significative* des symptômes liés à la maladie chez 55 % des patients sous Opdivo® versus 37 % sous évérolimus (p < 0,001).
- Délai médian jusqu'à amélioration des symptômes sous Opdivo® versus évérolimus :
 - 4,7 mois (IC_{95%} : 3,7 ; 7,5) dans le bras Opdivo® ;
 - Médiane non-atteinte dans le bras évérolimus
 - ➔ (HR = 1,66 [1,33 ; 2,08] ; p < 0,001).
- Les données de qualité de vie doivent être interprétées dans le contexte d'une étude en ouvert et par conséquent être prises avec précaution.
- L'avis de la Commission de la Transparence du 5 octobre 2016 indique que le caractère ouvert de l'étude ne permet pas d'apprécier le gain en qualité de vie¹¹.

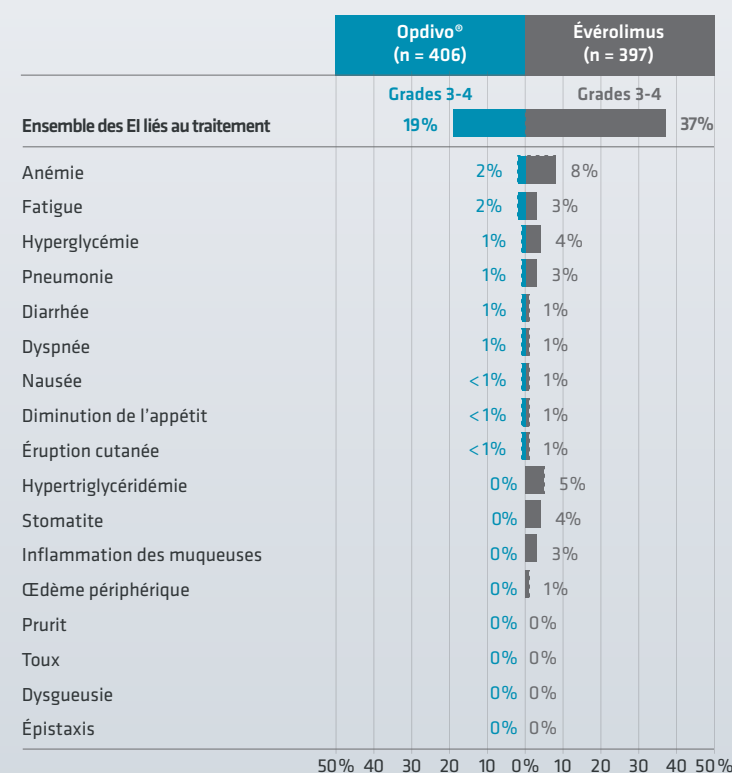
* Minimally Important Difference (MID) = au moins 2 points de changement dans le score de FCSI-DRS par rapport à la valeur avant traitement.

Opdivo® en monothérapie tolérance de l'étude³⁰

- Effets indésirables (EI) liés au traitement chez au moins 10% des patients - suivi minimum de 14 mois - **Tous grades**



- Effets indésirables (EI) liés au traitement chez au moins 10% des patients - suivi minimum de 14 mois - **Grades 3-4**



**Près de 2 fois moins d'effets indésirables
de grades 3-4 liés au traitement
pour Opdivo® que sous évérolimus (19 % vs 37%)**

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

Opdivo® en monothérapie tolérance de l'étude³⁰

- Causes d'arrêt du traitement et décès liés au traitement - suivi minimum : 14 mois³⁰

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

8 % des patients dans le bras Opdivo®

13 % des patients dans le bras évérolimus

Décès liés au traitement

Aucun des patients dans le bras Opdivo®

2 patients dans le bras évérolimus
(choc septique, ischémie intestinale aiguë)

Opdivo® en monothérapie, pour vos patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé dès la 2^{ème} ligne de traitement * 1,30

OPDIVO®
(nivolumab)

Efficacité prouvée*

SG



Plus de 3 patients sur 4
en vie à 1 an

25 mois
de survie globale (médiane)

27 % de réduction
du risque de décès vs évérolimus

ORR



de réponse objective
dans le bras Opdivo® vs évérolimus
(25,1 % vs 5,4 %)

Tolérance

**Près de
2x moins**
d'EI de grades 3-4
liés au traitement
dans le bras Opdivo® vs évérolimus
(19 % vs 37 %)

Flexibilité d'administration



**Dose fixe : Toutes les 2 semaines
ou 4 semaines**

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.

Retrouvez en page 3 la place dans la stratégie thérapeutique complète de Opdivo® dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

* AMM obtenue en 2^{ème} ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé le 04/04/2016.
EI : Effets Indésirables ; ORR : Objective Response Rate ; SG : Survie Globale.

Méthodologie de l'étude CheckMate-67T^{1,35}

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

POPULATION (N = 495)

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

Randomisation 1:1

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

Opdivo® SC (n = 248)

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

Opdivo® IV (n = 247)

Opdivo® 3 mg/kg IV
Q2S**†

POURSUITE DU TRAITEMENT

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

ÉVALUATION TUMORALE

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

CO-CRITÈRES PRINCIPAUX

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

CRITÈRE SECONDAIRE HIÉRARCHISÉ CLÉ

- Taux de réponse objective (ORR)^Δ

AUTRES CRITÈRES SECONDAIRES NON HIÉRARCHISÉS

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

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

Critères d'éligibilité^{1,35}

CRITÈRES D'INCLUSION

Hommes et femmes ≥ 18 ans présentant :

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

CRITÈRES D'EXCLUSION

- Métastases symptomatiques cérébrales non traitées ;
- Maladie auto-immune active, connue ou suspectée par des métastases leptoméningées ;
- Affection maligne concomitante nécessitant un traitement ou antécédents d'affection maligne active ≤ 2 ans ;
- Infection opportuniste (SIDA), SARS-CoV-2 ;
- Traitement par tout vaccin vivant atténué ≤ 30 jours après le premier traitement à l'étude.

Caractéristiques des patients à l'inclusion^{1,35}

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

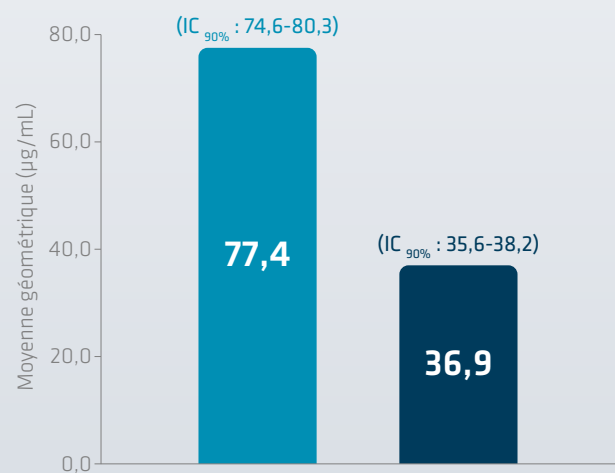
PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE^{11,34}

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

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

Concentration sérique moyenne au cours des 28 premiers jours (C_{moy28}) - Co-critères principaux^{1,35}

Durée minimale de suivi de 8,0 mois



■ Opdivo® 1 200 mg SC toutes les 4 semaines (n = 242)
■ Opdivo® 3 mg/kg IV toutes les 2 semaines (n = 245)

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

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

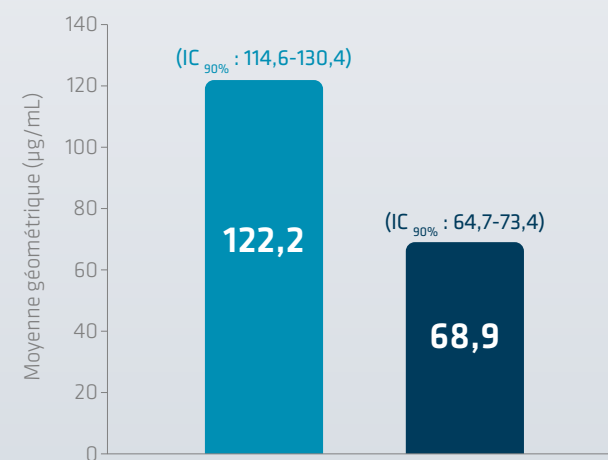


Non-infériorité de ce paramètre
pharmacocinétique pour
Opdivo® SC vs Opdivo® IV

Retrouvez en page 3 la place dans la stratégie thérapeutique complète
de Opdivo® dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un
contingent de cellules claires au stade avancé.

Concentration sérique minimale à l'état d'équilibre (C_{minee}) Co-critères principaux^{1,35}

Durée minimale de suivi de 8,0 mois



■ Opdivo® 1 200 mg SC toutes les 4 semaines (n = 242)
■ Opdivo® 3 mg/kg IV toutes les 2 semaines (n = 245)

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

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

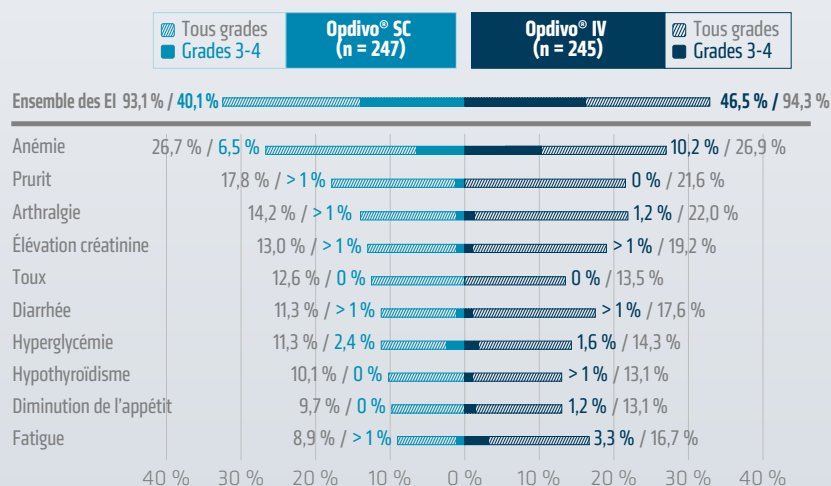


Non-infériorité de ce paramètre
pharmacocinétique pour
Opdivo® SC vs Opdivo® IV

Effets indésirables³⁵

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

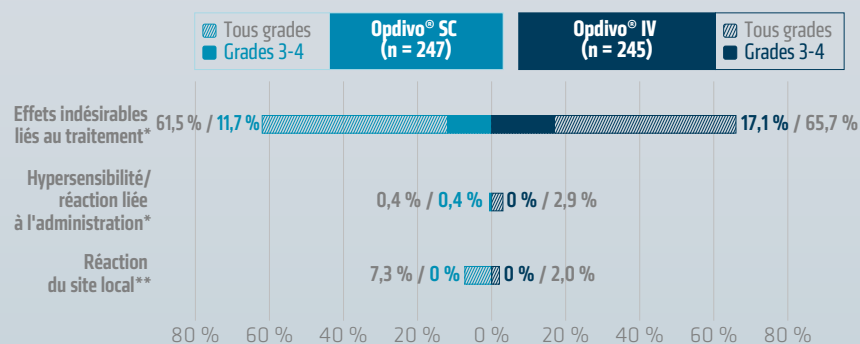
Tous Grades et Grades 3-4 - Suivi minimum de 15,0 mois



Le profil de tolérance d'Opdivo® SC était cohérent avec celui d'Opdivo® IV, sans nouveau signal de sécurité identifié.***

■ Effets indésirables liés au traitement

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

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

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

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

Effets indésirables³⁵

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

Suivi minimum de 15,0 mois

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

4,5 %
des patients
dans le bras Opdivo® SC
(11/247)

5,3 %
des patients dans le bras Opdivo® IV
(13/245)

Décès liés au traitement

3
dans le bras Opdivo® SC
(myocardite, myasthénie,
complications de la colite)

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

Retrouvez en page 3 la place dans la stratégie thérapeutique complète de Opdivo® dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

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

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

Formulation sous-cutanée

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

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

OPDIVO®
(nivolumab)
pour injection intraveineuse

OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

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



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



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

Opdivo® SC en monothérapie dans le traitement d'un carcinome à cellules rénales avancé^{1,35}

OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

Paramètres pharmacocinétiques

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

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

Tolérance

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



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

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

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

Retrouvez en page 3 la place dans la stratégie thérapeutique complète de Opdivo® dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

- a. Concentrations sériques moyennes sur les 28 premiers jours (C_{moy28}) démontrant la non-infériorité d'Opdivo® SC (77,4 µg/mL) par rapport à Opdivo® IV (36,9 µg/mL), avec un rapport des moyennes géométriques de 2,098 (IC à 90 % : 2,001, 2,200).
- b. Concentrations sériques minimales à l'état d'équilibre (C_{minee}) démontrant la non-infériorité d'Opdivo® SC (122,2 µg/mL) par rapport à Opdivo® IV (68,9 µg/mL), avec un rapport des moyennes géométriques de 1,774 (IC à 90 % : 1,633, 1,927).

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

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

Opdivo® 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.

Profil de tolérance d'Opdivo® en monothérapie

Dans l'ensemble des données poolées d'Opdivo® en monothérapie dans différents types de tumeur (n = 4646) avec un suivi minimum de 2,3 à 28 mois, les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$ des patients) 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.

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

Effets indésirables (EI)	Opdivo® en monothérapie	
	Très fréquents ($\geq 1/10$)	Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
Infections et infestations	Infection des voies aériennes supérieures	Pneumonie*, bronchite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphopénie ^Δ , anémie ^Δ , leucopénie ^Δ , neutropénie ^Δ , thrombopénie ^Δ	
Affections du système immunitaire		Réaction liée à la perfusion (incluant syndrome de libération de cytokines), hypersensibilité (incluant réaction anaphylactique)
Affections endocriniennes		Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, thyroïdite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit, hyperglycémie ^Δ	Déshydratation, perte de poids, hypoglycémie ^Δ
Affections du système nerveux	Céphalée	Neuropathie périphérique, sensation vertigineuse
Affections oculaires		Vision trouble, sécheresse oculaire
Affections cardiaques		Tachycardie, fibrillation auriculaire
Affections vasculaires		Hypertension

Effets indésirables (EI)	Opdivo® en monothérapie	
	Très fréquents ($\geq 1/10$)	Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée*, toux	Pneumopathie inflammatoire*, épanchement pleural
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, vomissements, nausée, douleurs abdominales, constipation	Colite*, stomatite, sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée ^Δ , prurit	Vitiligo, peau sèche, érythème, alopecie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur musculo-squelettique ^Δ , arthralgie	Arthrite
Affection 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, oedème ^Δ Réaction au site d'injection (uniquement pour la forme SC) ^Δ
Investigations ^Δ	Augmentation du taux d'ASAT, hyponatrémie, hypoalbuminémie, augmentation du taux des phosphatases alcalines, augmentation du taux de créatinine, augmentation du taux d'ALAT, augmentation de la lipase, hyperkaliémie, augmentation de l'amylase, hypocalcémie, hypomagnésémie, hypokaliémie, hypercalcémie	Augmentation du taux de bilirubine totale, hypernatrémie, hypermagnésémie

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

ALAT : Alanine aminotransférase ; ASAT : Aspartate aminotransférase.

Pour plus d'informations sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez 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 monothérapie » dans la rubrique « Effets indésirables » du RCP d'Opdivo®.

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

Effets indésirables de grades 3 à 5 – Données poolées¹

Effets indésirables de grades 3 à 5 dans l'ensemble des données poolées d'Opdivo® en monothérapie.

- 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®.
- Des réactions sévères liées à la perfusion ont été rapportées dans les essais cliniques d'Opdivo® (voir rubrique « Effets indésirables » du RCP d'Opdivo®).
- En cas de réaction sévère liée à la perfusion ou pouvant menacer le pronostic vital, la perfusion d'Opdivo® 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® sous surveillance étroite et avec l'utilisation d'une prémédication suivant les recommandations locales de traitement pour la prophylaxie des réactions liées à la perfusion.
- Chez les patients traités par Opdivo® en monothérapie, l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 4,0% (188/4646), incluant 9 cas de Grade 3 et 3 cas de Grade 4.

Effets indésirables (EI)	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 (incluant hypothyroïdie et hyperthyroïdie)	0,2	-	-
- Hypophysite	0,2	< 0,1	-
- Hypopituitarisme	< 0,1	-	-
- Insuffisance surrénalienne (incluant une insuffisance corticosurrénalienne secondaire et 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	-

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

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

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

Effets indésirables (EI)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Grade 5 (%)
Effets indésirables cutanés d'origine immunologique	1,3	-	- ^Δ
Hypersensibilités / Réactions liées à la perfusion	0,2	0,1	-

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

* 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.

ALAT : Alanine aminotransférase ; ASAT : Aspartate aminotransférase.

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

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

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

Tolérance générale d'Opdivo® en association à Yervoy® dans différents types de tumeurs

Dans l'ensemble des données poolées d'Opdivo® administré en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) dans différents types de tumeurs (n = 2 626), avec un suivi minimum allant de 6 à 47 mois, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %) ont été : fatigue (47 %), éruption cutanée (37 %), diarrhée (35 %), prurit (29 %), nausée (27 %), douleur musculo squelettique (26 %), fièvre (23 %), diminution de l'appétit (22 %), toux (21 %), douleurs abdominales (18 %), vomissements (18 %), constipation (18 %), arthralgie (18 %), dyspnée (17 %), hypothyroïdie (16 %), céphalée (15 %), infection des voies aériennes supérieures (13 %), œdème (13 %) et sensation vertigineuse (10 %). L'incidence des effets indésirables de Grades 3 à 5 était de 66 % pour le nivolumab en association à l'ipilimumab (avec ou sans chimiothérapie), dont 1,0 % de cas d'effets indésirables d'issue fatale attribués au traitement à l'étude. Les fréquences des effets indésirables peuvent ne pas être attribuables en totalité à Opdivo® seul ou en association à d'autres agents thérapeutiques, mais peuvent être en partie dues à la maladie sous-jacente.

	Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie)	
	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)
Infections et infestations	infection des voies aériennes supérieures	pneumonie, bronchite, conjonctivite
Affections hématologiques et du système lymphatique	anémie ^Δ , thrombopénie ^Δ , leucopénie ^Δ , lymphopénie ^Δ , neutropénie ^Δ	éosinophilie
Affections du système immunitaire	réaction liée à la perfusion (dans le MPM)	réaction liée à la perfusion (incluant syndrome de libération de cytokines), hypersensibilité
Affections endocriniennes	hypothyroïdie	hyperthyroïdie, thyroïdite, insuffisance surrénalienne, hypophysite, hypopituitarisme, diabète sucré
Troubles du métabolisme et de la nutrition	diminution de l'appétit, hyperglycémie ^Δ , hypoglycémie ^Δ	déshydratation, hypoalbuminémie, hypophosphatémie, perte de poids

	Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie)	
	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)
Affections du système nerveux	céphalées	sensation vertigineuse, neuropathie périphérique
Affections oculaires		vision trouble, sécheresse oculaire
Affections cardiaques		tachycardie, fibrillation auriculaire
Affections vasculaires		hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	toux, dyspnée	pneumopathie inflammatoire*, embolie pulmonaire*, épanchement pleural
Affections gastro-intestinales	diarrhée, vomissements, nausée, douleurs abdominales, constipation	colite*, pancréatite, stomatite, gastrite, sécheresse buccale
Affections hépatobiliaires		hépatite
Affections de la peau et du tissu-sous cutané	éruption cutanée ^Δ , prurit	alopécie, vitiligo, urticaire, peau sèche, érythème
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	douleur musculo-squelettique ^Δ , arthralgie	spasmes musculaires, faiblesse musculaire, arthrite
Affections du rein et des voies urinaires		insuffisance rénale (incluant insuffisance rénale aiguë)*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue, fièvre, œdème (incluant œdème périphérique)	douleur thoracique, douleur, frissons
Investigations	augmentation du taux de phosphatases alcalines ^Δ , augmentation du taux d'ASAT ^Δ , augmentation du taux d'ALAT ^Δ , augmentation du taux de bilirubine totale ^Δ , augmentation du taux de créatinine ^Δ , augmentation de l'amylase ^Δ , augmentation de la lipase ^Δ , hyponatrémie ^Δ , hyperkaliémie ^Δ , hypokaliémie ^Δ , hypercalcémie ^Δ , hypocalcémie ^Δ , hypomagnésémie ^Δ	hypernatrémie ^Δ , hypermagnésémie ^Δ , augmentation du taux de la thyroïdostimuline, augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase

ALAT : Alanine aminotransférase ; ASAT : Aspartate aminotransférase ; MPM : Mésothéliome Pleural Malin.

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

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

* 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 d'Opdivo®.

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

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

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

Effets indésirables de grades 3 à 5 – Données poolées des études cliniques^{1,2}

Effets indésirables (EI) de grade 3 à 5 dans l'ensemble des données poolées d'Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) dans différents types de tumeurs (n = 2 626).

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® ou Opdivo® en association à Yervoy®.

Des cas de syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave (se présentant comme un chevauchement de deux ou des trois affections), dont certains d'issue fatale, ont été rapportés avec Opdivo® et Opdivo® en association à d'autres agents thérapeutiques.

Effets indésirables	Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie)		
	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Grade 5 (%)
Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique (incluant pneumopathie interstitielle diffuse)	1,0	0,3	0,2
Diarrhées ou colites d'origine immunologique^a	6,4	0,2	< 0,1
Hépatite d'origine immunologique^b	8,3	1,3	0,3
Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique	0,8	0,4	< 0,1

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

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

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

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

ALAT : Alanine aminotransférase ; ASAT : Aspartate aminotransférase.

Effets indésirables	Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie)		
	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Grade 5 (%)
Endocrinopathies d'origine immunologique			
- Troubles thyroïdiens	1,0	-	-
- Hypophysite (incluant une hypophysite lymphocytaire)	1,5	-	-
- Hypopituitarisme	0,5	-	-
- Insuffisance surrénalienne (incluant une insuffisance corticosurrénalienne secondaire, une insuffisance corticosurrénalienne aiguë, une corticotrophine sanguine diminuée et une insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire)	1,6	0,2	-
- Diabète sucré (incluant un diabète sucré de type 1 et une acidocétose diabétique)	0,3	0,2	-
Effets indésirables cutanés d'origine immunologique^c	4,6	0,1	- ^Δ
Hypersensibilités / Réactions liées à la perfusion	0,2	< 0,1	-

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

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

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

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

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

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

Tolérance générale d'Opdivo® en association au cabozantinib dans le CCR¹

Dans l'ensemble des données concernant Opdivo® 240 mg toutes les 2 semaines en association au cabozantinib 40 mg une fois par jour dans le CCR (n = 320), avec un suivi minimum de 16,0 mois les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %) ont été : diarrhée (64,7 %), fatigue (51,3 %), syndrome d'érythrodysesthésie palmo plantaire (40,0 %), stomatite (38,8 %), douleurs musculo squelettiques (37,5 %), hypertension (37,2 %), éruption cutanée (36,3 %), hypothyroïdie (35,6 %), diminution de l'appétit (30,3 %), nausée (28,8 %), douleurs abdominales (25,0 %), dysgueusie (23,8 %), infection des voies respiratoires supérieures (20,6 %), toux (20,6 %), prurit (20,6 %), arthralgie (19,4 %), vomissements (18,4 %), dysphonie (17,8 %), céphalées (16,3 %), dyspepsie (15,9 %), vertiges (14,1 %), constipation (14,1 %), fièvre (14,1 %), œdème (13,4 %), spasmes musculaires (12,2 %), dyspnée (11,6 %), protéinurie (10,9 %) et hyperthyroïdie (10,0 %). L'incidence des effets indésirables de Grades 3 à 5 était de 78 %, dont 0,3 % de cas d'effets indésirables d'issue fatale attribués au traitement à l'étude.

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

Les effets indésirables présentés dans ce tableau peuvent ne pas être entièrement attribuables à Opdivo® seul mais peuvent être dus en partie à la maladie sous-jacente ou au médicament utilisé en association.

	Opdivo® en association au cabozantinib	
	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)
Infections et infestations	Infection des voies aériennes supérieures	Pneumonie
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie ^Δ , thrombopénie ^Δ , leucopénie ^Δ , lymphopénie ^Δ , neutropénie ^Δ	Eosinophilie
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (incluant réaction anaphylactique)
Affections endocriniennes	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie	Insuffisance surrénalienne

	Opdivo® en association au cabozantinib	
	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit, hypoglycémie ^Δ , hyperglycémie ^Δ , perte de poids	Déshydratation
Affections du système nerveux	Dysgueusie, sensation vertigineuse, céphalées	Neuropathie périphérique
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Acouphènes
Affections oculaires		Sécheresse oculaire, vision trouble
Affections cardiaques		Fibrillation auriculaire, tachycardie
Affections vasculaires	Hypertension	Thrombose ^Δ
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dysphonie, dyspnée, toux	Pneumopathie inflammatoire, embolie pulmonaire, épanchement pleural, épistaxis
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, vomissements, nausée, constipation, stomatite, douleurs abdominales, dyspepsie	Colite, gastrite, douleur buccale, sécheresse buccale, hémorroïdes
Affections hépatobiliaires		Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo -plantaire, éruption cutanée ^Δ , prurit	Alopécie, sécheresse cutanée, érythème, changement de la couleur des cheveux
Affections musculo squelettiques et du tissu conjonctif	Douleur musculo-squelettique ^Δ , arthralgie, spasmes musculaires	Arthrite
Affections du rein et des voies urinaires	Protéinurie	Insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, fièvre, oedème	Douleur, douleur thoracique
Investigations	Augmentation du taux de phosphatases alcalines ^Δ , augmentation du taux d'ALAT ^Δ , augmentation du taux d'ASAT ^Δ , augmentation du taux de bilirubine totale ^Δ , augmentation du taux de créatinine ^Δ , augmentation de l'amylase ^Δ , augmentation de la lipase ^Δ , hypokaliémie ^Δ , hypomagnésémie ^Δ , hyponatrémie ^Δ , hypocalcémie ^Δ , hypercalcémie ^Δ , hypophosphatémie ^Δ , hyperkaliémie ^Δ , hypermagnésémie ^Δ , hypernatrémie ^Δ	Augmentation de la cholestérolémie, hypertriglycéridémie

Effet indésirable rare d'issue fatale* : perforation de l'intestin grêle.

Pour plus d'informations sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, veuillez vous référer au RCP d'Opdivo®. Lorsque Opdivo® est administré en association au cabozantinib, se référer au RCP du cabozantinib avant l'initiation du traitement. Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du cabozantinib administré en monothérapie, se référer au RCP du cabozantinib.

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

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

ALAT : Alanine aminotransférase ; ASAT : Aspartate aminotransférase ; CCR : Carcinome à Cellules Rénales.

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

Effets indésirables de grade 3 ou 4 –
Données des études cliniques¹

Ensemble des données chez les patients traités par nivolumab en association au cabozantinib (n=320).

Effets indésirables	Opdivo® en association au cabozantinib	
	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique (incluant pneumopathie interstitielle diffuse)	1,6	-
Colite d'origine immunologique (diarrhées, colites, selles fréquentes ou entérites)	6,3	0,6
Hépatite d'origine immunologique	10,3	0,6
Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique (des néphrites, des néphrites immuno-médiées, d'insuffisance rénale, d'insuffisance rénale aiguë, de l'augmentation du taux de créatinine ou d'urée dans le sang)	1,3	-
Endocrinopathies d'origine immunologique - Troubles thyroïdiens - Insuffisance surrénalienne (incluant des insuffisances cortico-surrénaliennes secondaires)	0,9 1,9	- -
Effets indésirables cutanés d'origine immunologique	10,6	-

Élévation des enzymes hépatiques lorsque nivolumab est associé au cabozantinib dans le CCR :

Les données d'étude ont montré une incidence plus élevée d'augmentation des taux d'ALAT (10,1 %) et des taux d'ASAT (8,2%) de Grade 3 et Grade 4, comparé au nivolumab administré en monothérapie chez les patients atteints de CCR avancé. Parmi les 45 patients présentant une augmentation des taux d'ALAT ou d'ASAT de Grade ≥2, qui ont reçu à nouveau soit nivolumab (n = 10) soit cabozantinib (n = 10) administrés en monothérapie ou en association (n = 25), une réapparition de l'augmentation des taux d'ALAT ou d'ASAT de Grade ≥2 a été observée chez 3 patients recevant Opdivo®, 4 patients recevant cabozantinib et 8 patients recevant l'association nivolumab et cabozantinib.

Pour plus d'informations, veuillez vous référer au RCP d'Opdivo®.
ALAT : Alanine amino-transférase ; ASAT : Aspartate amino-transférase ; CCR : Carcinome à Cellules Rénale.

Aggravation des paramètres biologiques	Opdivo® en association au cabozantinib
	Grades 3-4 (%)
Anémies*, thrombopénies, leucopénies, lymphopénies, neutropénies, augmentation du taux de phosphatases alcalines, augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT, augmentation du taux de bilirubine totale, augmentation du taux de créatinine, augmentation de l'amylase, augmentation de la lipase, hyperglycémies, hypoglycémies, hypocalcémies, hypercalcémies, hyperkaliémies, hypermagnésémies, hypomagnésémies, hypokaliémies, hyponatrémies et hypophosphatémie	Pour plus d'informations sur les anomalies biologiques de grade 3 et 4, veuillez-vous référer au RCP d'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.
Lorsque nivolumab est administré en association au cabozantinib, se référer au RCP du cabozantinib avant l'initiation du traitement. Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du cabozantinib administré en monothérapie, se référer au RCP du cabozantinib.

MODIFICATIONS DE TRAITEMENT : RECOMMANDATIONS SELON LES EFFETS INDÉSIRABLES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE (EII)^{1,2}

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	 * : Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes.
	* : Opdivo®	 # : Arrêt définitif du traitement.
	# : Opdivo® + Yervoy® ^a	 Arrêt définitif du traitement.
	Diarrhée ou colite de Grade 4	 Arrêt définitif du traitement.

- a. Durant la seconde phase de traitement (Opdivo® en monothérapie) faisant suite au traitement en association, il est recommandé d'arrêter définitivement le traitement en cas de survenue d'une diarrhée ou d'une colite de Grade 3.
- b. La recommandation pour l'utilisation d'un traitement substitutif hormonal est fournie en rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP Opdivo®.
- c. La tolérance de la reprise du traitement par Opdivo® ou par Opdivo® en association à Yervoy®, chez les patients ayant présenté précédemment une myocardite d'origine immunologique, n'est pas connue.

Les effets indésirables d'origine immunologique sont apparus à des fréquences similaires lorsque Opdivo® était administré en association au cabozantinib comparé à nivolumab administré en monothérapie.

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.

La prise en charge détaillée de chaque effet indésirable d'origine immunologique est décrit dans les mises en garde spéciales et précaution d'emploi du RCP d'Opdivo®, de Yervoy® ou de cabozantinib.

**Lorsque Opdivo® est administré en association au cabozantinib, se référer au RCP du cabozantinib avant l'initiation du traitement.
Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du cabozantinib administré en monothérapie, se référer au RCP du cabozantinib.**

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.

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)³²

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.

Lorsque Opdivo® est administré en association au cabozantinib, les modifications de traitement présentées ci-dessus s'applique également au traitement Opdivo®.

Opdivo® en monothérapie ou Opdivo® en association à d'autres agents thérapeutiques doit être définitivement arrêté en cas de :

- Effets indésirables de Grade 4 ou de Grade 3 récidivants
- Effets indésirables de Grade 2 ou 3 persistants malgré leur prise en charge.

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® ou par Opdivo® en association à Yervoy® ou en association au cabozantinib doit être interrompu et le patient adressé à un service spécialisé pour évaluation et traitement.

Chez les patients atteints de carcinome à cellules rénales traités par Opdivo® en association au cabozantinib et présentant une élévation des enzymes hépatiques, voir les recommandations sur la page concernée.

MODIFICATIONS DE TRAITEMENT : RECOMMANDATIONS SELON LES EFFETS INDÉSIRABLES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE (EII)^{1,2}

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

- a. Durant la seconde phase de traitement (Opdivo® en monothérapie) faisant suite au traitement en association, il est recommandé d'arrêter définitivement le traitement en cas de survenue d'une diarrhée ou d'une colite de Grade 3.
- b. La recommandation pour l'utilisation d'un traitement substitutif hormonal est fournie en rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP Opdivo®.
- c. La tolérance de la reprise du traitement par Opdivo® ou par Opdivo® en association à Yervoy®, chez les patients ayant présenté précédemment une myocardite d'origine immunologique, n'est pas connue.

Les effets indésirables d'origine immunologique sont apparus à des fréquences similaires lorsque Opdivo® était administré en association au cabozantinib comparé à nivolumab administré en monothérapie.

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.

La prise en charge détaillée de chaque effet indésirable d'origine immunologique est décrit dans les mises en garde spéciales et précaution d'emploi du RCP d'Opdivo®, de Yervoy® ou de cabozantinib.

Lorsque Opdivo® est administré en association au cabozantinib, se référer au RCP du cabozantinib avant l'initiation du traitement.
Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du cabozantinib administré en monothérapie, se référer au RCP du cabozantinib.

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

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

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)³²

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.

Lorsque Opdivo® est administré en association au cabozantinib, les modifications de traitement présentées ci-dessus s'applique également au traitement Opdivo®.

Opdivo® en monothérapie ou Opdivo® en association à d'autres agents thérapeutiques doit être définitivement arrêté en cas de :

- Effets indésirables de Grade 4 ou de Grade 3 récidivants
- Effets indésirables de Grade 2 ou 3 persistants malgré leur prise en charge.

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® ou par Opdivo® en association à Yervoy® ou en association au cabozantinib doit être interrompu et le patient adressé à un service spécialisé pour évaluation et traitement.

Chez les patients atteints de carcinome à cellules rénales traités par Opdivo® en association au cabozantinib et présentant une élévation des enzymes hépatiques, voir les recommandations sur la page concernée.

MODIFICATIONS DE TRAITEMENT : RECOMMANDATIONS SELON LES EFFETS INDÉSIRABLES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE (EII)^{1,2}

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.

- a. Durant la seconde phase de traitement (Opdivo® en monothérapie) faisant suite au traitement en association, il est recommandé d'arrêter définitivement le traitement en cas de survenue d'une diarrhée ou d'une colite de Grade 3.
- b. La recommandation pour l'utilisation d'un traitement substitutif hormonal est fournie en rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP Opdivo®.
- c. La tolérance de la reprise du traitement par Opdivo® ou par Opdivo® en association à Yervoy®, chez les patients ayant présenté précédemment une myocardite d'origine immunologique, n'est pas connue.

Les effets indésirables d'origine immunologique sont apparus à des fréquences similaires lorsque Opdivo® était administré en association au cabozantinib comparé à nivolumab administré en monothérapie.

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.

La prise en charge détaillée de chaque effet indésirable d'origine immunologique est décrit dans les mises en garde spéciales et précaution d'emploi du RCP d'Opdivo®, de Yervoy® ou de cabozantinib.

**Lorsque Opdivo® est administré en association au cabozantinib, se référer au RCP du cabozantinib avant l'initiation du traitement.
Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du cabozantinib administré en monothérapie, se référer au RCP du cabozantinib.**

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.

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)³²

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.

Lorsque Opdivo® est administré en association au cabozantinib, les modifications de traitement présentées ci-dessus s'applique également au traitement Opdivo®.

Opdivo® en monothérapie ou Opdivo® en association à d'autres agents thérapeutiques doit être définitivement arrêté en cas de :

- Effets indésirables de Grade 4 ou de Grade 3 récidivants
- Effets indésirables de Grade 2 ou 3 persistants malgré leur prise en charge.

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® ou par Opdivo® en association à Yervoy® ou en association au cabozantinib doit être interrompu et le patient adressé à un service spécialisé pour évaluation et traitement.

Chez les patients atteints de carcinome à cellules rénales traités par Opdivo® en association au cabozantinib et présentant une élévation des enzymes hépatiques, voir les recommandations sur la page concernée.

MODIFICATIONS DE TRAITEMENT : RECOMMANDATIONS SELON LES EFFETS INDÉSIRABLES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE (EII)^{1,2}

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 ^a .
	Myocardite de Grade 3 ou 4	 Arrêt définitif du traitement.

- a. Durant la seconde phase de traitement (Opdivo® en monothérapie) faisant suite au traitement en association, il est recommandé d'arrêter définitivement le traitement en cas de survenue d'une diarrhée ou d'une colite de Grade 3.
- b. La recommandation pour l'utilisation d'un traitement substitutif hormonal est fournie en rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP Opdivo®.
- c. La tolérance de la reprise du traitement par Opdivo® ou par Opdivo® en association à Yervoy®, chez les patients ayant présenté précédemment une myocardite d'origine immunologique, n'est pas connue.

Les effets indésirables d'origine immunologique sont apparus à des fréquences similaires lorsque Opdivo® était administré en association au cabozantinib comparé à nivolumab administré en monothérapie.

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.

La prise en charge détaillée de chaque effet indésirable d'origine immunologique est décrit dans les mises en garde spéciales et précaution d'emploi du RCP d'Opdivo®, de Yervoy® ou de cabozantinib.

Lorsque Opdivo® est administré en association au cabozantinib, se référer au RCP du cabozantinib avant l'initiation du traitement. Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du cabozantinib administré en monothérapie, se référer au RCP du cabozantinib.

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.

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)³²

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.

Lorsque Opdivo® est administré en association au cabozantinib, les modifications de traitement présentées ci-dessus s'applique également au traitement Opdivo®.

Opdivo® en monothérapie ou Opdivo® en association à d'autres agents thérapeutiques doit être définitivement arrêté en cas de :

- Effets indésirables de Grade 4 ou de Grade 3 récidivants
- Effets indésirables de Grade 2 ou 3 persistants malgré leur prise en charge.

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® ou par Opdivo® en association à Yervoy® ou en association au cabozantinib doit être interrompu et le patient adressé à un service spécialisé pour évaluation et traitement.

Chez les patients atteints de carcinome à cellules rénales traités par Opdivo® en association au cabozantinib et présentant une élévation des enzymes hépatiques, voir les recommandations sur la page concernée.

MODIFICATIONS DE TRAITEMENT : RECOMMANDATIONS SELON LES EFFETS INDÉSIRABLES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE (EII)^{1,2}

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 grade 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.

- a. Durant la seconde phase de traitement (Opdivo® en monothérapie) faisant suite au traitement en association, il est recommandé d'arrêter définitivement le traitement en cas de survenue d'une diarrhée ou d'une colite de Grade 3.
- b. La recommandation pour l'utilisation d'un traitement substitutif hormonal est fournie en rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP Opdivo®.
- c. La tolérance de la reprise du traitement par Opdivo® ou par Opdivo® en association à Yervoy®, chez les patients ayant présenté précédemment une myocardite d'origine immunologique, n'est pas connue.
- d. Se présentant comme un chevauchement de deux ou des trois affections. Le grade le plus sévère du CTCAE pour les événements individuels doit être pris en compte pour évaluer la recommandation de modification du traitement par Opdivo® ou Opdivo® en association.

Les effets indésirables d'origine immunologique sont apparus à des fréquences similaires lorsque Opdivo® était administré en association au cabozantinib comparé à nivolumab administré en monothérapie.

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.

La prise en charge détaillée de chaque effet indésirable d'origine immunologique est décrit dans les mises en garde spéciales et précaution d'emploi du RCP d'Opdivo®, de Yervoy® ou de cabozantinib.

Lorsque Opdivo® est administré en association au cabozantinib, se référer au RCP du cabozantinib avant l'initiation du traitement. Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du cabozantinib administré en monothérapie, se référer au RCP du cabozantinib.

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

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

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)³²

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.

Lorsque Opdivo® est administré en association au cabozantinib, les modifications de traitement présentées ci-dessus s'applique également au traitement Opdivo®.

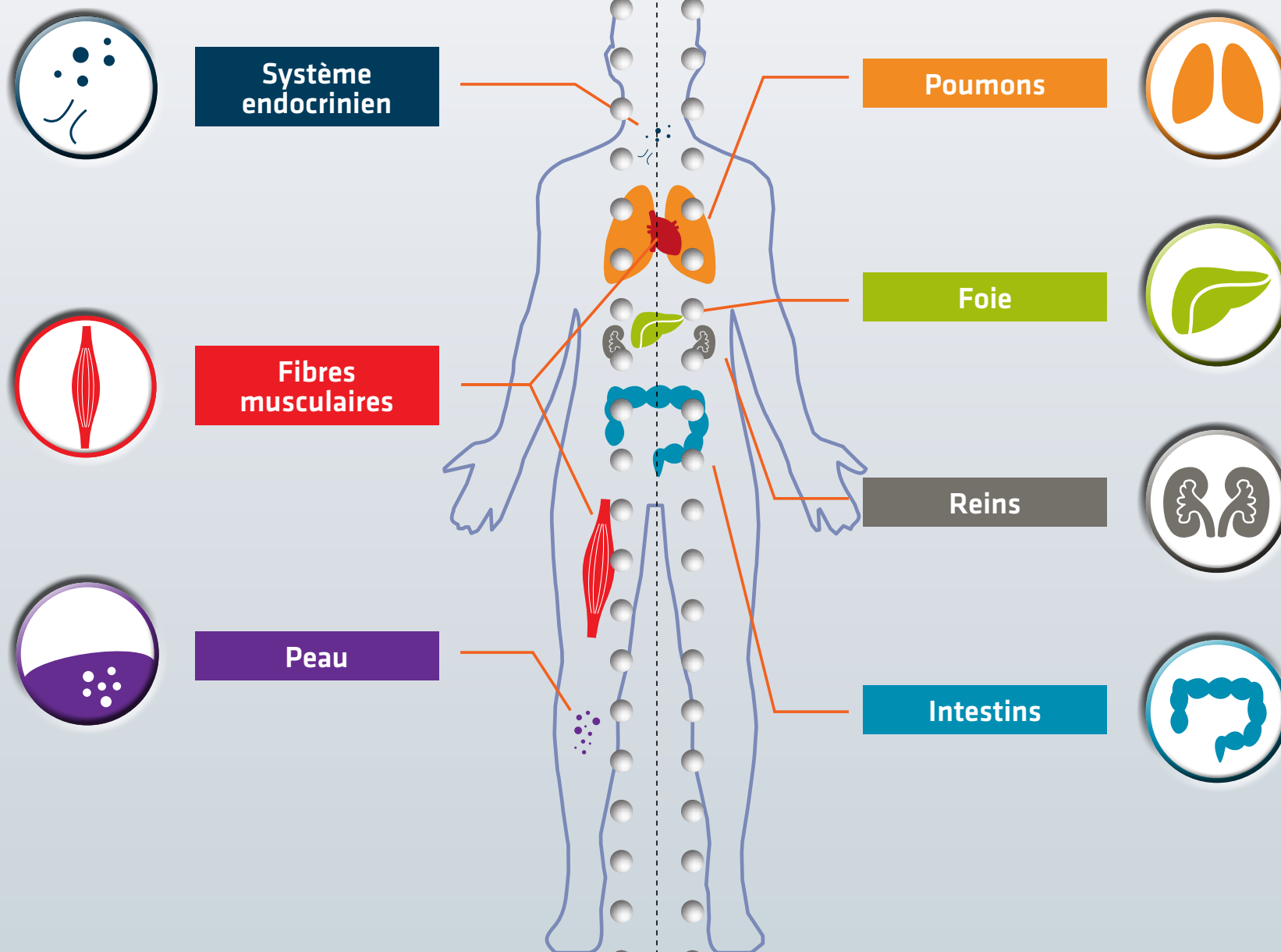
Opdivo® en monothérapie ou Opdivo® en association à d'autres agents thérapeutiques doit être définitivement arrêté en cas de :

- Effets indésirables de Grade 4 ou de Grade 3 récidivants
- Effets indésirables de Grade 2 ou 3 persistants malgré leur prise en charge.

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® ou par Opdivo® en association à Yervoy® ou en association au cabozantinib doit être interrompu et le patient adressé à un service spécialisé pour évaluation et traitement.

Chez les patients atteints de carcinome à cellules rénales traités par Opdivo® en association au cabozantinib et présentant une élévation des enzymes hépatiques, voir les recommandations sur la page concernée.



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

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



Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique^{1,2,32}

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.



Colite et diarrhée d'origine immunologique^{1,2,32}

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

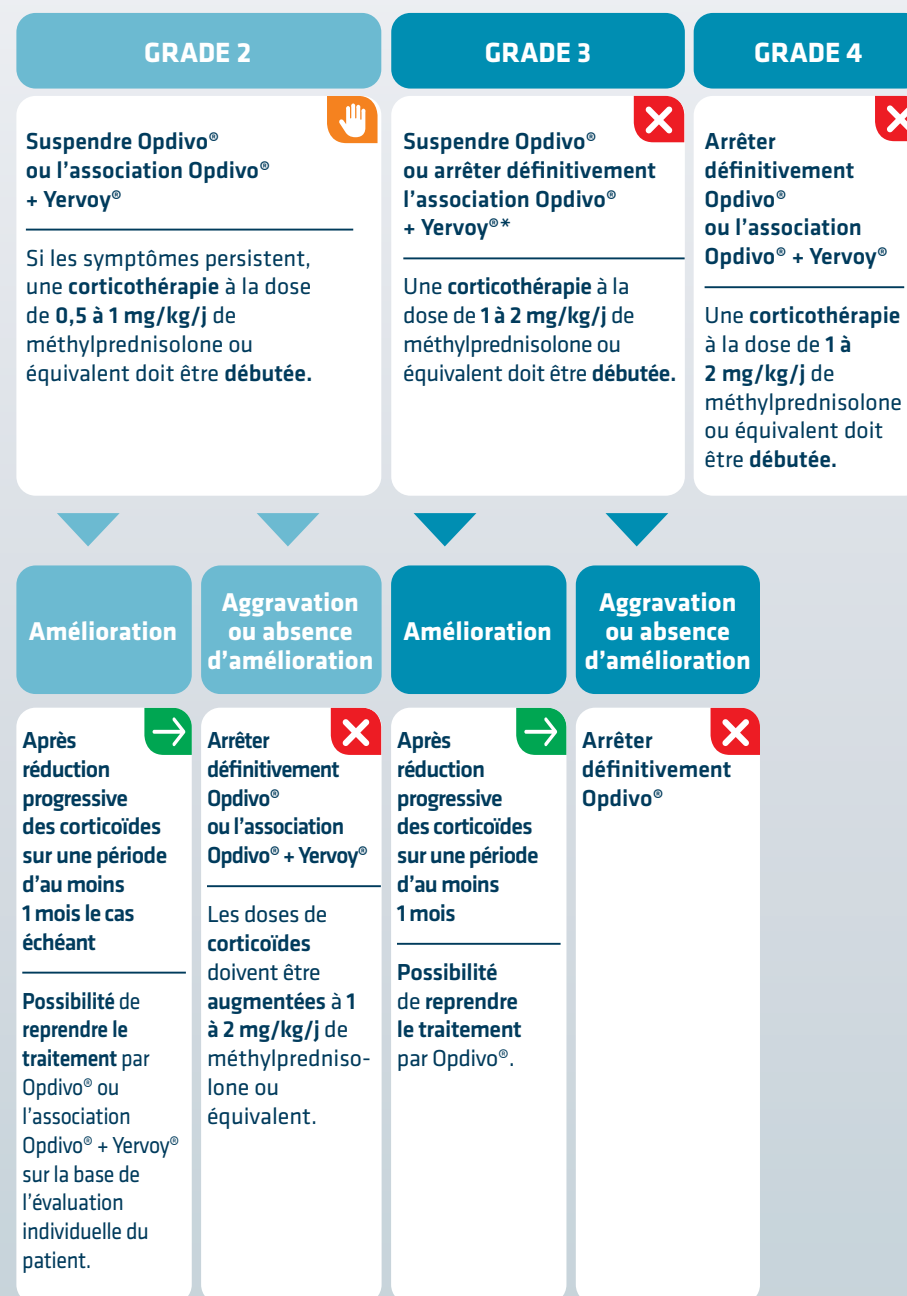
En cas de suspicion d'effets indésirables d'origine immunologique, une évaluation appropriée doit être effectuée afin de confirmer l'étiologie ou d'exclure d'autres causes.

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.

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

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





Hépatite d'origine immunologique^{1,2,32}

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.

GRADE 3 OU 4

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



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

Amélioration

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



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

Aggravation ou absence d'amélioration

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



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



Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique^{1,2,32}

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.



Endocrinopathies d'origine immunologique^{1,2,32}

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

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



Un traitement substitutif en hormone thyroïdienne doit être débuté, si nécessaire.
Une **corticothérapie** à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit également être envisagée, en cas de suspicion d'une inflammation aiguë de la thyroïde.

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



Hyperthyroïdie symptomatique

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



Un traitement par antithyroïdiens doit être débuté, si nécessaire.
Une **corticothérapie** à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit également être envisagée, en cas de suspicion d'une inflammation aiguë de la thyroïde.

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



Amélioration

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

La surveillance de la fonction thyroïdienne doit être poursuivie afin de s'assurer que le traitement substitutif hormonal utilisé soit approprié.





Endocrinopathies d'origine immunologique^{1,2,32} suite

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

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 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®

Amélioration

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

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



Effets indésirables cutanés d'origine immunologique^{1,2,32}

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

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



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

GRADE 4

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



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

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

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



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



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

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



Myotoxicités d'origine immunologique^{1,2,32}

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



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

GRADE 3



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

GRADE 4



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

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

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

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



Syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave^{1,2,32}

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 nivolumab et nivolumab 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
indiqué.

**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
indiqué.

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 indiqué.

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

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

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

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.

MISES EN GARDE SPÉCIALES¹

- Opdivo® ou Opdivo® en association à d'autres agents thérapeutiques est associé à des effets indésirables d'origine immunologique (EII).
- La plupart des effets indésirables d'origine immunologique se sont améliorés ou résolus avec une prise en charge appropriée, incluant l'initiation de corticoïdes et des modifications de traitement (incluant la suspension ou l'arrêt du traitement).
- 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.
- Lorsque Opdivo® est administré en association au cabozantinib, des fréquences plus élevées d'augmentations des taux d'ALAT et d'ASAT de Grades 3 et 4 ont été rapportées comparé à Opdivo® administré en monothérapie chez les patients atteints de CCR avancé (voir rubrique « Effets indésirables » du RCP Opdivo®). Les enzymes hépatiques doivent être surveillées avant l'initiation du traitement et de façon régulière pendant le traitement. Les recommandations de surveillance médicale pour les deux médicaments doivent être respectées (voir rubrique « Posologie et mode d'administration » du RCP Opdivo® et se référer au RCP du cabozantinib).
- Les effets indésirables d'origine immunologique sont survenus à des fréquences plus élevées lorsque Opdivo® était administré en association à Yervoy® comparativement à nivolumab en monothérapie. Les effets indésirables d'origine immunologique sont apparus à des fréquences similaires lorsqu'Opdivo® était administré en association au cabozantinib comparé à nivolumab administré en monothérapie. Les recommandations concernant les effets indésirables d'origine immunologique s'appliquent au traitement par Opdivo® dans l'association, sauf en cas de mention contraire.
- Des effets indésirables d'origine immunologique affectant plus d'un système d'organes peuvent survenir simultanément.
- Les patients doivent être continuellement surveillés (au moins jusqu'à 5 mois après la dernière perfusion), un effet indésirable avec Opdivo® en monothérapie, Opdivo® en association à Yervoy® ou Opdivo® en association au cabozantinib 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 cardiaques et pulmonaires, notamment des embolies pulmonaires ont aussi été rapportés avec le traitement en association. Les patients doivent être continuellement surveillés pour des effets indésirables cardiaques et pulmonaires, ainsi que pour des signes cliniques, des symptômes et des anomalies biologiques indiquant des troubles électrolytiques et une déshydratation, avant l'initiation et à intervalles réguliers au cours du traitement. Opdivo® en association à Yervoy® doit être arrêté en cas d'effets indésirables sévères cardiaques et pulmonaires récurrents ou pouvant menacer le pronostic vital.
- 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® en monothérapie, Opdivo® en association à Yervoy® ou Opdivo® en association au cabozantinib 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 nivolumab et le risque de rejet d'organe chez ces patients.
- Les données d'étude clinique chez des patients atteints de CCR n'ayant pas reçu de traitement au préalable et recevant du nivolumab en association au cabozantinib, ont montré une incidence plus élevée d'augmentation des taux d'ALAT (10,1%) et des taux d'ASAT (8,2%) de Grade 3 et Grade 4 comparé à nivolumab administré en monothérapie chez les patients atteints de CCR avancé.
- Les enzymes hépatiques doivent être surveillées avant l'initiation du traitement et de façon régulière pendant le traitement. Les recommandations de surveillance médicale pour les deux médicaments doivent être respectées (voir rubrique « Posologie et mode d'administration » du RCP Opdivo® et se référer au RCP du cabozantinib).

**Lorsque Opdivo® est administré en association au cabozantinib, se référer au RCP du cabozantinib avant l'initiation du traitement.
Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du cabozantinib administré en monothérapie, se référer au RCP du cabozantinib.**

MISES EN GARDE SPÉCIALES¹

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

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

En cas de suspicion d'EI d'origine immunologique

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

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

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

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

- Des traitements immunosuppresseurs non stéroïdiens doivent être ajoutés en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'utilisation de corticoïdes¹.
- Une prophylaxie antibiotique doit être utilisée pour prévenir les infections opportunistes chez les patients recevant des médicaments immunosuppresseurs.
- En cas de myotoxicité, un traitement approprié doit être instauré.

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

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

- En cas d'EI sévère, récurrent ou pouvant menacer le pronostic vital
- En cas d'EI de grade 4 ou de grade 3 récidivant
- En cas d'EI 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 récurrence de l'effet indésirable.
- Le traitement par Opdivo® ou par l'association Opdivo® + Yervoy® ne doit pas être repris tant que le patient reçoit des doses immunosuppressives de corticoïdes ou d'autres médicaments immunosuppresseurs.

Lorsque Opdivo® est administré en association au cabozantinib, se référer au RCP du cabozantinib avant l'initiation du traitement.
Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du cabozantinib administré en monothérapie, se référer au RCP du cabozantinib.

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

OPDIVO® : BON USAGE¹

	Population pédiatrique	• Opdivo® IV : La sécurité et l'efficacité d'Opdivo® ou de Yervoy® chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies, sauf chez les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome 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 d'Opdivo® chez les adolescents âgés de 12 ans et plus. • Opdivo® SC : la sécurité et l'efficacité chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.
	Patients âgés ≥ 65 ans	• Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
	Patients âgés ≥ 75 ans	• Chez les patients traités par Opdivo® en association au cabozantinib dans le CCR : données trop limitées pour tirer des conclusions
	Insuffisance rénale	• Insuffisance rénale légère ou modérée : aucune adaptation posologique n'est nécessaire sur la base des résultats de pharmacocinétique (PK) de population pour Opdivo® par IV. • Insuffisance rénale sévère : données trop limitées à ce jour.
	Insuffisance hépatique	• Insuffisance hépatique légère (bilirubine totale 1,0 à 1,5 x la LSN ou ASAT > la LSN) ou modérée (bilirubine totale > 1,5 à 3 x la LSN, quel que soit le taux des ASAT) : aucune adaptation posologique n'est nécessaire. • Insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale > 3 x la LSN, quel que soit le taux des ASAT) : Opdivo® doit être administré avec précaution.
	Femme enceinte, allaitante ou susceptible de procréer	• Grossesse L'utilisation d'Opdivo® n'est pas recommandée chez la femme enceinte ou en âge de procréer n'utilisant pas de méthode efficace de contraception, à moins que le bénéfice clinique attendu dépasse le risque potentiel. Une méthode efficace de contraception doit être utilisée pendant toute la durée du traitement et poursuivie pendant 5 mois après la dernière perfusion de Opdivo® IV. • Allaitement Ne pas utiliser pendant l'allaitement.
	Fertilité	L'effet d'Opdivo® sur la fertilité masculine et féminine n'est pas connu.
	Aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	Opdivo® ou Opdivo® en association à Yervoy® peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La prudence est donc requise lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.
	Patients bénéficiaires d'une greffe d'organe solide	Prendre en compte les bénéfices du traitement par Opdivo® par rapport au risque potentiel de rejet d'organe.
	Patients ayant reçu une GCSH allogénique	Prendre en compte les bénéfices du traitement par Opdivo® par rapport au risque potentiel de réaction aiguë du greffon contre l'hôte (GVHD : Graft Versus Host Disease) chez les patients.

ASAT : Aspartate aminotransférase ; GCSH : Greffe de cellules souches hématopoïétiques ;
LSN : Limite Supérieure de la Normale.



Populations spéciales

Précautions spécifiques à la maladie

- Les patients présentant :
 - des antécédents de métastases cérébrales,
 - une maladie auto-immune active,
 - des conditions médicales nécessitant une immunosuppression systémique,
 - un indice de performance Karnovsky inférieur à 70 %,
 ont été exclus des essais cliniques portant sur Opdivo® en monothérapie ou Opdivo® en association à Yervoy®.
- Les patients ayant reçu un traitement antérieur avec un inhibiteur mTOR ont été exclus de l'étude CM025, en 2^{ème} ligne du CCR.
- Les patients présentant :
 - des métastases cérébrales actives,
 - une maladie auto-immune,
 - ou des conditions médicales nécessitant une immunosuppression systémique ont été exclus des essais cliniques portant sur Opdivo® en association au cabozantinib.
- Lorsque Opdivo® est administré en association au cabozantinib, des fréquences plus élevées d'augmentations des taux d'ALAT et d'ASAT de Grades 3 et 4 ont été rapportées comparé à nivolumab administré en monothérapie chez les patients atteints de CCR avancé. Les enzymes hépatiques doivent être surveillées avant l'initiation du traitement et de façon régulière pendant le traitement. Les recommandations de surveillance médicale pour les deux médicaments doivent être respectées.

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.



Contre-indication

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



Excipients à effet notoire

- Opdivo® IV contient 0,1 mmol (ou 2,5 mg) de sodium pour 1 mL de solution à diluer. À prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé contrôlé.
- Polysorbate 80 :
Opdivo® IV contient :
 - 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 par flacon de 5 mL.**
Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.



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®.

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

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

OPDIVO® : BON USAGE¹

Immunosuppression systémique

- L'utilisation au préalable de corticoides systémiques et d'autres immunosuppresseurs doit être évitée avant de commencer Opdivo®.
- Les corticoides 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®.



Surdosage

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



Incompatibilités

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



Réactions liées à la perfusion d'Opdivo® IV

- Des réactions liées à la perfusion, incluant des réactions sévères, ont été rapportées dans les essais cliniques d'Opdivo® ou d'Opdivo® en association à Yervoy® ou d'autres agents thérapeutiques (voir rubrique « Effets indésirables » du RCP d'Opdivo® et du RCP Yervoy®).
- En cas de réaction sévère liée à la perfusion ou pouvant menacer le pronostic vital, la perfusion d'Opdivo® en monothérapie, d'Opdivo® en association à Yervoy® ou d'Opdivo® en association au cabozantinib 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® en monothérapie, Opdivo® en association à Yervoy® ou Opdivo® en association au cabozantinib sous surveillance étroite et avec l'utilisation d'une prémédication suivant les recommandations locales de traitement pour la prophylaxie des réactions liées à la perfusion.

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

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

PLAN DE GESTION DES RISQUES¹

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.



Une carte patient

Nous vous incitons à remettre à vos patients traités par Opdivo® la carte patient qui leur est destinée. Cette Mesure Additionnelle de Réduction du Risque (MARR) est également consultable sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/nivolumab>

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



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

➤ Vous signalent immédiatement tout effet indésirable

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



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

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

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

YERVOY® : BON USAGE²

POPULATIONS SPÉCIALES

	Population pédiatrique	La sécurité et l'efficacité de Yervoy® en association avec le nivolumab chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies, sauf chez les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome. Les données 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 ≥ 65 ans	Aucune différence en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été rapportée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans) traités par Yervoy®.
	Patients âgés ≥ 75 ans	Patients ≥ 75 ans en première ligne dans le CCR : les données sont trop limitées pour tirer des conclusions : aucune adaptation posologique n'est nécessaire dans cette population.
	Insuffisance rénale	Insuffisance rénale légère à modérée : aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Insuffisance rénale sévère préexistante : les données cliniques et pharmacocinétiques sont limitées : la nécessité d'un potentiel ajustement de dose ne peut pas être déterminé.
	Insuffisance hépatique	Insuffisance hépatique légère : aucun ajustement posologique. Insuffisance hépatique modérée : taux de transaminases ≥ 5xLSN ou taux de bilirubine > 3xLSN à l'état de base : Yervoy® doit être administré avec prudence.
	Femme enceinte, allaitant ou susceptible de procréer	Grossesse Ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez les femmes susceptibles de procréer n'utilisant pas une méthode de contraception efficace, à moins que le bénéfice clinique attendu soit supérieur au risque potentiel. Allaitement Ne pas utiliser pendant l'allaitement.
	Fertilité	L'effet de Yervoy® sur la fertilité masculine et féminine n'est pas connu.
	Aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	Yervoy® a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La prudence est donc requise lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

Contre-indication

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients.

**Excipient à effet notoire**

- Chaque mL de solution à diluer contient 0,1 mmol (ou 2,3 mg) de sodium.
- À prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé contrôlé.

**Immunosuppression systémique**

- Corticostéroïdes systémiques à éviter avant l'instauration d'un traitement. Leur utilisation est possible après instauration du traitement.

**Interactions médicamenteuses**

- Aucune interaction pharmacocinétique médicamenteuse cliniquement pertinente n'a été observée entre Yervoy® et paclitaxel/carboplatine, dacarbazine ou son métabolite.
- Anticoagulant concomitant : surveiller étroitement.

**Surdosage**

- La dose maximale tolérée de Yervoy® n'a pas été déterminée. Dans les essais cliniques, les patients ont reçu jusqu'à 20 mg/kg sans effet toxique apparent.
- En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes évocateurs d'effets indésirables, et un traitement symptomatique approprié doit être instauré.

**Incompatibilités**

- En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Mises en garde spéciales de Yervoy®

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

Pour plus d'informations sur le bon usage de Yervoy®, veuillez consulter le RCP de Yervoy®.

POSOLOGIE D'OPDIVO® EN ASSOCIATION À YERVOY® EN 1^{ÈRE} LIGNE^{1,2}



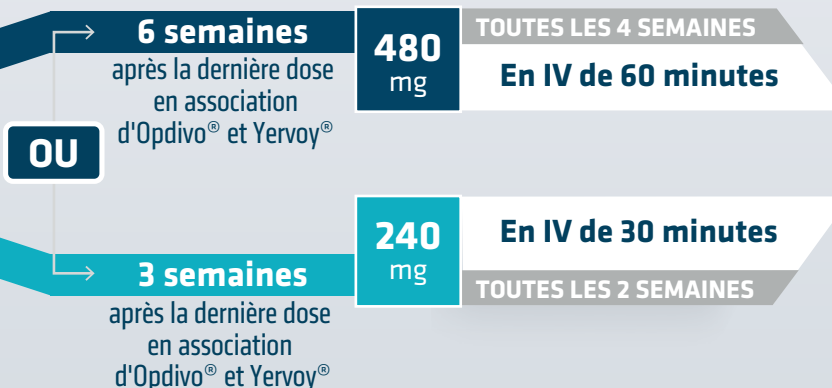
Opdivo® doit être administré en premier suivi par Yervoy® le même jour.
Utiliser des poches et des filtres de perfusion distincts pour chaque perfusion.
Opdivo® ne doit pas être injecté en IV directe ni en bolus IV.
Yervoy® ne doit pas être injecté en IV directe ni en bolus IV.

- Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.
- Des réponses atypiques (c'est-à-dire une augmentation initiale transitoire de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles petites lésions au cours des premiers mois suivies de réduction de la tumeur) ont été observées. Il est recommandé de continuer le traitement par Opdivo® en association avec Yervoy® ou 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.
- S'il est nécessaire de faire passer les patients atteints de carcinome à cellules rénales avancé d'un schéma posologique :
 - de 240 mg Q2S* à 480 mg Q4S** : la 1^{ère} dose à 480 mg doit être administrée 2 semaines après la dernière dose à 240 mg.

2 Phase de monothérapie Opdivo® en dose fixe

OPDIVO® (nivolumab)

**FLEXIBILITÉ
D'ADMINISTRATION**



Le traitement par Opdivo®, que ce soit en monothérapie ou en association à Yervoy®, doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement.

- de 480 mg Q4S** à 240 mg Q2S* : la 1^{ère} dose à 240 mg doit être administrée 4 semaines après la dernière dose à 480 mg.
- Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées lorsque Opdivo® est administré en monothérapie ou en association à Yervoy®.
- Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et la tolérabilité au traitement¹.
- Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy®, consulter le RCP de Yervoy® avant l'initiation du traitement, notamment en ce qui concerne les posologies,

CCR : Carcinome à Cellules Rénales ; **IV** : intraveineuse ; **RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit ; **SC** : Sous-cutanée.

* Q2S = toutes les 2 semaines ; ** Q4S = toutes les 4 semaines.

POSOLOGIE D'OPDIVO® EN ASSOCIATION À YERVOY® EN 1^{ÈRE} LIGNE ^{1,2}



PHASE D'ASSOCIATION OPDIVO® IV + YERVOY®

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

OPDIVO®
(nivolumab)
en IV
pendant
30 minutes

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

YERVOY®
(ipilimumab)
en IV
pendant
30 minutes

1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg
------------	------------	------------	------------

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

**Opdivo® doit être administré en premier suivi par Yervoy® le même jour.
Utiliser des poches et des filtres de perfusion distincts pour chaque perfusion.
Opdivo® ne doit pas être injecté en IV directe ni en bolus IV.
Yervoy® ne doit pas être injecté en IV directe ni en bolus IV.**

- Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.
- Des réponses atypiques (c'est-à-dire une augmentation initiale transitoire de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles petites lésions au cours des premiers mois suivies de réduction de la tumeur) ont été observées. Il est recommandé de continuer le traitement par Opdivo® en association avec Yervoy® ou 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.
- Chez les patients adultes traités pour un carcinome à cellules rénales, lors du passage à la monothérapie d'Opdivo® SC, la première dose doit être administrée : - 6 semaines après la dernière dose en association d'Opdivo® IV et Yervoy®, en cas d'administration de la dose à 1200 mg toutes les 4 semaines ;



PHASE DE MONOTHÉRAPIE OPDIVO® SC

Opdivo® SC à dose fixe

Toutes les 4 semaines

6
semaines

ou

3
semaines

OPDIVO® SC
1200 mg

OPDIVO® SC
600 mg

Toutes les 2 semaines

en SC
pendant



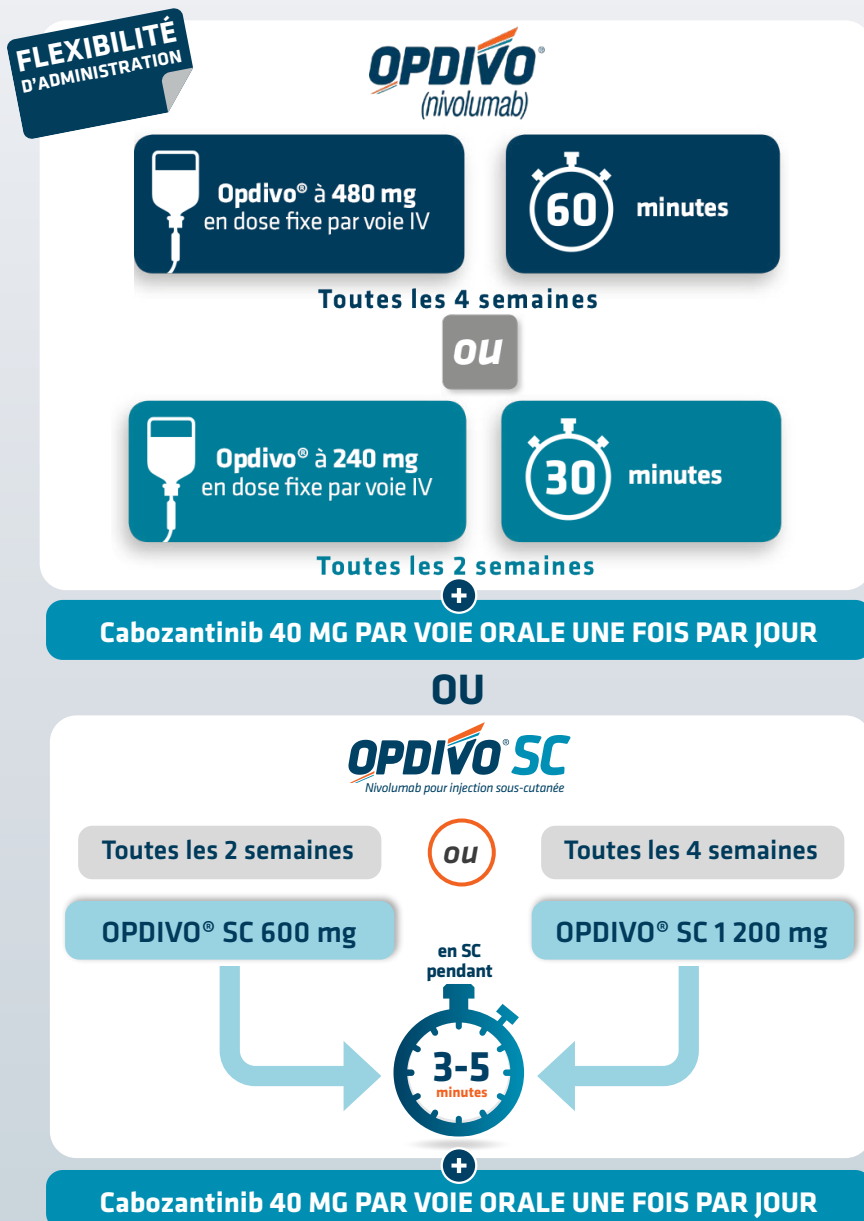
Le traitement par Opdivo®, que ce soit en monothérapie ou en association à Yervoy®, doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement.

- ou 3 semaines après la dernière dose en association d'Opdivo® IV et Yervoy®, en cas d'administration de la dose à 600 mg toutes les 2 semaines.
- Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées lorsque Opdivo® est administré en monothérapie ou en association à Yervoy®.
- Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et la tolérabilité au traitement¹.
- Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy®, consulter le RCP de Yervoy® avant l'initiation du traitement, notamment en ce qui concerne les posologies,

CCR : Carcinome à Cellules Rénales ; IV : intraveineuse ; RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit ; SC : Sous-cutanée.

* Q2S = toutes les 2 semaines ; ** Q4S = toutes les 4 semaines.

POSOLOGIE D'OPDIVO® EN ASSOCIATION AU CABOZANTINIB : EN 1^{ÈRE} LIGNE POUR VOS PATIENTS ATTEINTS D'UN CCR AVANCÉ¹



Lorsque Opdivo® est administré en association au cabozantinib, se référer au RCP du cabozantinib avant l'initiation du traitement. Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du cabozantinib administré en monothérapie, se référer au RCP du cabozantinib.

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

- Le traitement par Opdivo® doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.
- Lorsque Opdivo® est administré en association au cabozantinib, 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. Le traitement par cabozantinib doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Pour plus d'informations, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du cabozantinib.
- Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées lorsque Opdivo® est administré en monothérapie ou en association à d'autres agents thérapeutiques.
- Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et la tolérabilité au traitement.
- Lorsque Opdivo® est administré en association au cabozantinib, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du cabozantinib, avant l'initiation du traitement, et en ce qui concerne les posologies.

Concernant Opdivo® IV :

- S'il est nécessaire de faire passer des patients atteints de CCR d'un schéma posologique :
 - de 240 mg Q2S* à 480 mg Q4S** : la 1^{ère} 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 1^{ère} dose à 240 mg doit être administrée 4 semaines après la dernière dose à 480 mg.
- Opdivo® ne doit pas être administré en intraveineux direct ni en bolus IV.
- Après administration de la dose d'Opdivo®, rincer la ligne de perfusion.
- Ne pas perfuser simultanément avec d'autres médicaments sur la même ligne IV.

Concernant Opdivo® SC :

- S'il est nécessaire de faire passer des patients du schéma posologique à 600 mg toutes les 2 semaines au schéma posologique à 1200 mg toutes les 4 semaines, la première dose à 1200 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 1200 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 1200 mg.

CCR : Carcinome à Cellules Rénales ; IV : intraveineuse ; RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit ; SC : Sous-cutanée.

* Q2S = toutes les 2 semaines ; ** Q4S = toutes les 4 semaines.

POSOLOGIE D'OPDIVO® EN MONOTHÉRAPIE EN 2^{ÈME} LIGNE¹

**FLEXIBILITÉ
D'ADMINISTRATION**

Opdivo® vous donne la flexibilité d'une administration toutes les 2 ou 4 semaines en 2L du CCR. ^Δ

OPDIVO®
(nivolumab)



Opdivo® à 480 mg
en dose fixe par voie IV



60 minutes

Toutes les 4 semaines

ou



Opdivo® à 240 mg
en dose fixe par voie IV



30 minutes

Toutes les 2 semaines

ou

OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

Toutes les 2 semaines

ou

Toutes les 4 semaines

OPDIVO® SC 600 mg

OPDIVO® SC 1 200 mg

en SC
pendant



3-5
minutes

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

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

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

Concernant Opdivo® IV :

- S'il est nécessaire de faire passer des patients atteints de CCR d'un schéma posologique :
 - de 240 mg Q2S* à 480 mg Q4S** : la 1^{ère} 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 1^{ère} dose à 240 mg doit être administrée 4 semaines après la dernière dose à 480 mg.
- Opdivo® ne doit pas être administré en intraveineux direct ni en bolus IV.

Concernant Opdivo® SC :

- 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.

CCR : Carcinome à Cellules Rénales ; IV : intraveineuse ; RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit ; SC : Sous-cutanée.

* Q2S = toutes les 2 semaines ;

** Q4S = toutes les 4 semaines.

^Δ Uniquement pour les indications mélanomes avancés et carcinomes à cellules rénales avancés.

OPDIVO®
(nivolumab)

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



Photos non contractuelles

4 présentations disponibles pour Opdivo® :

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

YERVOY®
(ipilimumab)

Yervoy® 5 mg/mL solution à diluer pour perfusion ²



Photos non contractuelles

2 présentations disponibles pour Yervoy® :

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

PRÉCAUTIONS DE CONSERVATION¹

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

Quand le flacon n'est pas ouvert

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

Quand le flacon est ouvert

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

D'un point de vue microbiologique, 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.

CCR : Carcinome à Cellules Rénales.

PRÉCAUTIONS DE CONSERVATION²

Pour les présentations 50 mg et 200 mg.

Quand le flacon n'est pas ouvert

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

Quand le flacon est ouvert

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

D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion préparée doit être utilisée immédiatement, indépendamment du diluant. Une manipulation aseptique doit être assurée durant la préparation de la perfusion. Si la perfusion n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation après dilution et jusqu'à l'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée



Photo non contractuelle

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

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

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

OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

PRÉCAUTIONS DE CONSERVATION ¹

Pour la présentation Opdivo® 600 mg solution injectable



Quand le flacon n'est pas ouvert

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



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

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

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

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

ÉTAPES DE PRÉPARATION DE LA SOLUTION POUR PERFUSION D'OPDIVO® EN CONDITION ASEPTIQUE¹



1- Contrôler la solution

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



2- Calcul du volume pour perfusion d'Opdivo® en combinaison à Yervoy®

- **Déterminer le volume de solution requis sur la base de la posologie de 3 mg/kg :**

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

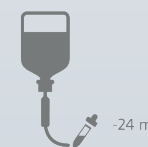
► exemple : Pour un patient de 80 kg

- $3 \text{ (mg/kg)} \times 80 \text{ (kg)} \div 10 \text{ (mg/mL)} = 24 \text{ mL}$ de solution à diluer d'Opdivo® 10 mg/mL (1 flacon de 24 mL).

► Opdivo® : exemple de préparation de la perfusion¹

Pour un patient de 80 kg

- Prélever 24 mL de solution de la poche de perfusion de 100 mL et les éliminer.



- Les remplacer par 24 mL de solution à diluer d'Opdivo® 10 mg/mL



- La concentration obtenue est de : $240 \text{ (mg)}/100 \text{ (mL)} = 2,4 \text{ mg/mL}$, bien comprise entre 1 et 10 mg/mL
- En cas d'utilisation d'une poche de perfusion d'un volume différent, effectuer un calcul pour obtenir une concentration finale entre 1 et 10 mg/mL.



3- Préparation de la perfusion

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

Sans dilution

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

OU

Avec dilution

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



La solution à diluer peut être directement transvasée dans une poche pré-remplie contenant le volume approprié de solution injectable de NaCl (0,9 %) ou de glucose (5 %).



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

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

Utiliser :

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

La perfusion d'Opdivo® est compatible avec :

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

ÉTAPES DE PRÉPARATION POUR PERFUSION DE YERVOY®²

- Conditions aseptiques
- Sous une hotte à flux laminaire ou dans un caisson étanche en appliquant les précautions standards de manipulation des produits administrés par IV



1- Contrôler la solution

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



2- Calcul du volume pour perfusion de Yervoy®

- Déterminer le volume de solution requis sur la base de la posologie de 1 mg/kg :

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

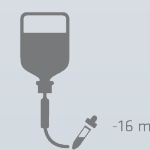
► exemple : Pour un patient de 80 kg

- $1 \text{ (mg/kg)} \times 80 \text{ (kg)} \div 5 \text{ (mg/mL)} = 16 \text{ mL}$ de solution à diluer de Yervoy®.

► Yervoy® : exemple de préparation de la perfusion²

Pour un patient de 80 kg

- Prélever 16 mL de solution de la poche de perfusion de 50 mL et les éliminer.



- Les remplacer par 16 mL de solution à diluer de Yervoy® 5 mg/mL



- La concentration obtenue est de : $80 \text{ (mg)} / 50 \text{ (mL)} = 1,6 \text{ mg/mL}$, bien comprise entre 1 et 4 mg/mL
- En cas d'utilisation d'une poche de perfusion d'un volume différent, effectuer un calcul pour obtenir une concentration finale entre 1 et 4 mg/mL.



3- Préparation de la perfusion

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

Sans dilution

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

OU

Avec dilution

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



La solution à diluer peut être directement transvasée dans une poche pré-remplie contenant le volume approprié de solution injectable de NaCl (0,9 %) ou de glucose (5 %).



- La concentration finale de la perfusion doit être comprise entre 1 et 4 mg/mL

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

Utiliser :

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

La perfusion de Yervoy® est compatible avec :

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

ÉTAPE DE PRÉPARATION DE LA SOLUTION POUR
PERFUSION D'OPDIVO® EN CONDITION ASEPTIQUE¹

1- Contrôler la solution

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



2- Calcul du volume de perfusion pour Opdivo®

■ Opdivo® en association au cabozantinib ou Opdivo® en monothérapie :

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

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Dose totale à administrer (mg)}}{\text{10}} \times \frac{1}{\text{(concentration de la solution en mg/mL)}}$$

(poids (kg) × dose (mg/kg))

ÉTAPE DE PRÉPARATION DE LA SOLUTION POUR
PERFUSION D'OPDIVO® EN CONDITION ASEPTIQUE¹

3- Préparation de la perfusion

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

Sans dilution

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

OU**Avec dilution**

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



La solution à diluer peut être directement transvasée dans une poche pré-remplie contenant le volume approprié de solution injectable de NaCl (0,9 %) ou de glucose (5 %).



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

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



Utiliser :

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

La perfusion d'Opdivo® est compatible avec :

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

COMPOSITION¹

OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

Nivolumab

Substance active qui apporte
l'effet thérapeutique
de ce médicament

+

Hyaluronidase humaine
recombinante (rHuPH20)

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

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

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

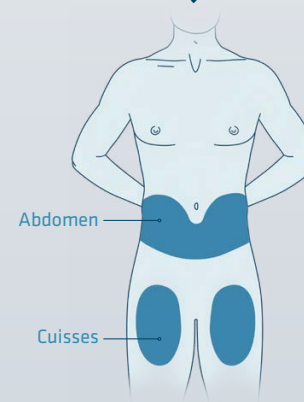
MODE D'ADMINISTRATION^{1,36}

OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

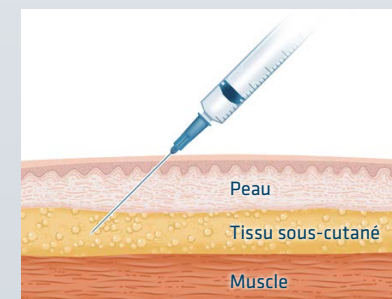
Durée de l'injection



Sites d'injection SC



Mode d'injection



Opdivo® SC solution injectable :

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

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

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



OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

Une nouvelle voie d'administration pour vos patients

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

OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

Veillez à respecter les règles de bonnes pratiques pour la préparation de la seringue pour l'administration SC, particulièrement en ce qui concerne le respect de l'asepsie.

Préparation de la seringue pour administration SC

Administration SC



Calculer la quantité appropriée de flacons d'Opdivo® solution injectable nécessaire, en fonction de la dose prescrite.

Ne pas secouer le flacon.



Prélever le volume requis d'Opdivo® SC à l'aide d'une seringue stérile et d'une aiguille de transfert appropriées, soit 5 mL (600 mg), soit 10 mL (1 200 mg), en fonction de la dose prescrite.



Laisser la seringue atteindre la température ambiante. Fixer une aiguille hypodermique sur la seringue juste avant l'administration.



Administer par voie SC pendant 3 à 5 minutes

OPDIVO®
(nivolumab)
pour injection intraveineuse

Veillez à respecter les règles de bonnes pratiques pour la préparation de la perfusion pour l'administration IV, particulièrement en ce qui concerne le respect de l'asepsie.

Préparation de la perfusion pour administration IV (en cas de dilution)*

Administration IV



Transférer le volume nécessaire d'Opdivo® IV à l'aide d'une seringue stérile à diluer dans une bouteille en verre stérile sous vide ou dans un récipient pour perfusion



Diluer la solution



Mélanger doucement la solution



Administer par voie IV pendant 30 ou 60 minutes



Rincer la ligne de perfusion

* Opdivo® IV peut également être administré en IV sans dilution.

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

NOTES

NOTES

BIBLIOGRAPHIE

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.

2. Résumé des Caractéristiques du Produit Yervoy®.

3. Décision de la Commission Européenne du 11 janvier 2019.

4. Décision de la Commission Européenne du 13 avril 2021.

5. Décision de la Commission Européenne du 4 avril 2016.

6. HAS Avis de la Commission de la Transparence Opdivo® et Yervoy® du 10 juillet 2019 dans le carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable.

7. HAS Avis de la Commission de la Transparence de Keytruda® (pembrolizumab) en association à l' axitinib dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal.

8. HAS Avis de la Commission de la Transparence de Bavencio® (avélumab) en association à l' axitinib dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal.

9. HAS – Avis de la Commission de la Transparence d'Opdivo® en association au cabozantinib du 22 septembre 2021 dans le carcinome à cellules rénales avancé.

10. HAS - Avis de la Commission de la Transparence de Kisplyx® du 2 février 2022 dans le carcinome à cellules rénales avancé.

11. HAS Avis de la Commission de la Transparence Opdivo® du 5 octobre 2016.

12. JORF du 03/03/2020 relatif à la prise en charge d'Opdivo® et Yervoy® dans le traitement de première ligne, au stade avancé du carcinome rénal.

13. JORF du 15/02/2022 relatif à la prise en charge d'Opdivo® en association au cabozantinib dans le traitement de première ligne, au stade avancé du carcinome rénal.

14. JORF du 27/12/2016 relatif à la prise en charge d'Opdivo® en monothérapie, dans le traitement du mélanome avancé, du Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC), et du cancer du rein au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF.

15. INCa. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Juillet 2019.

16. Motzer RJ, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib in advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med 2018;378(14):1277-90. Étude retenue dans le cadre de l'évaluation de l'AMM et du dossier de Transparence.

17. SEER Stat Fact Sheets : kidney and renal pelvis cancer. Disponible sur:<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html> [consulté le 3 août 2016].

18. Stadler WM. Cytotoxic chemotherapy for metastatic renal cell carcinoma. In : Renal Cell Cancer (Springer) 2008:467-74.

19. Vano YA, *et al.* Immunothérapie des cancers du rein. Bull Cancer 2018;105:S24-34.

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

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

22. Grulich C. Cabozantinib: Multi kinase Inhibitor of MET, AXL, RET, and VEGFR2. Recent Results. Cancer Res. 2018;211:67-75.

23. Buxéraud J. Faure S. Médicaments de la cancérologie. *Actualités pharmaceutiques*. 2019;58:18-19.

24. Heng DY, *et al.* Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol 2009; 27: 5794-49.

25. Motzer RJ, *et al.* Conditional survival and long- term efficacy with nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. Cancer 2022;128:2085-97. Les données ont été soumises dans le dossier d'AMM, et pas à la Commission de la Transparence.

26. Choueiri T.K. *et al.* Nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: final analysis of efficacy and safety from the phase III CheckMate 214 trial. Ann Oncol. 2026. Données à long terme de l'étude pivotale - Non versées à l'AMM ni à la Commission de la Transparence.

27. Choueiri T.K., Nivolumab plus cabozantinib *versus* sunitinib for advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med 2021;384:829-41. - Étude retenue dans le cadre de l'évaluation de l'AMM et du dossier de Transparence.

28. Protocol for: ChoueiriTK, *et al.* Nivolumab plus cabozantinib *versus* sunitinib for advancedrenal cell carcinoma. N Engl J Med 2021;384:829-41.

29. Powles T. *et al.* Nivolumab plus cabozantinib *versus* sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended follow-up from the phase III randomised CheckMate 9ER trial. ESMO Open 2024;9(5). Données à long terme de l'étude pivotale - Non versées à l'AMM ni à la Commission de la Transparence.

30. Motzer RJ, *et al.* Nivolumab *versus* everolimus in advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med 2015;373:1803-13. Étude retenue dans le cadre de l'évaluation de l'AMM et du dossier de Transparence.

31. Cella D, *et al.* Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab *versus* everolimus in CheckMate 025:a randomised, openlabel, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016;17:994-1003. Etude retenue dans le cadre de l'evaluation de l'AMM et du dossier de transparence.

32. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4 data files. Bethesda, MD: National Cancer Institute (https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf).

33. Décision de la Commission Européenne du 26 mai 2025.

34. HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 4 février 2026.

35. Albiges L. *et al.* Subcutaneous *versus* intravenous nivolumab for renal cell carcinoma. Ann Oncol. 2025;36(1):99-107.

36. Usach I. *et al.* Subcutaneous Injection of Drugs: Literature Review of Factors Influencing Pain Sensation at the Injection Site. Adv Ther. 2019;36(11):2986-2996.

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

Votre délégué médical vous propose une remise papier des informations prévues aux articles R.5122-08 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 **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



Pour plus d'information sur le produit, veuillez consulter le **RCP Yervoy**® en flashant ce QR code ou *via* le lien de la base de données publique des médicaments :
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66532840>



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



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

OPDIVO®

UN PAS DE PLUS VERS DEMAIN

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

Carcinome à cellules
rénales avancé
1^{ère} ligne

OPDIVO® + Cabozantinib
(nivolumab)

Carcinome à cellules rénales avancé
1^{ère} ligne

OPDIVO®
(nivolumab)

Carcinome à cellules
rénales avancé
2^{ème} ligne

NOUVEAU

OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

Opdivo® IV et SC en association à Yervoy®*

Opdivo® est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable (voir rubrique « Posologie et mode d'administration » et « Propriétés pharmacodynamiques » du RCP d'Opdivo®)¹.

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

Retrouvez en page 2 la place dans la stratégie thérapeutique complète de l'association Opdivo®/Yervoy® dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

Opdivo® IV et SC en association au cabozantinib***

Opdivo® est indiqué en association au cabozantinib, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé (voir rubrique « Posologie et mode d'administration » et « Propriétés pharmacodynamiques » du RCP d'Opdivo®)¹.

Retrouvez en page 3 la place dans la stratégie thérapeutique complète de l'association Opdivo®/cabozantinib dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

Opdivo® IV et SC en monothérapie****

1^{er} et seul anti-PD-1 approuvé en 2^{ème} ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé.

Opdivo® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur¹.

Retrouvez en page 3 la place dans la stratégie thérapeutique complète d'Opdivo® en monothérapie dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.



Bristol Myers Squibb
vous répond au 01 58 83 84 96

Conditions de prescription et de délivrance d'Opdivo®¹ : 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.

Conditions de prescription et de délivrance de Yervoy®² : 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.

Pour plus d'information sur le produit, veuillez consulter la base de données publique des médicaments : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

* Opdivo® et Yervoy® ont obtenu une AMM en 1^{ère} ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé chez des patients adultes de pronostic intermédiaire/défavorable le 11/01/2019¹.

** Opdivo® en association au cabozantinib a obtenu une AMM en 1^{ère} ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé le 13/04/2021¹.

*** Opdivo® a obtenu une AMM, en 2^{ème} ligne, dans le carcinome à cellules rénales avancé le 04/04/2016¹.

† Opdivo® SC a obtenu une AMM dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé le 26/05/2025¹.