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

Carcinome à cellules rénales

Bristol Myers Squibb®

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)
Carcinome à cellules rénales avancé
1ère ligne

OPDIVO® (nivolumab) + Cabozantinib
Carcinome à cellules rénales avancé
1ère ligne

OPDIVO® (nivolumab)
Carcinome à cellules rénales avancé
2ème ligne

OPDIVO®,
UN PAS DE PLUS VERS DEMAIN

Opdivo® 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 «Propriétés pharmacodynamiques» du RCP) [1R].

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) [2R].

Opdivo® 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 «Propriétés pharmacodynamiques» du RCP) [1R].

Opdivo® en monothérapie

Opdivo® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur [1R].

Cliquez ici pour retrouver la place dans la stratégie thérapeutique complète de l'association Opdivo®/Yervoy®, de l'association Opdivo®/cabozantinib et d'Opdivo® dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

© 2025 Bristol Myers Squibb Company. Tous droits réservés. 7356-FR-2500100 - PR - Janvier 2026 - 26/01/66367812/PM025

Bristol Myers Squibb®

SOMMAIRE

1 Place dans la stratégie thérapeutique, prise en charge, conditions de prescription et de délivrance

2 Etude CheckMate-214

- Méthodologie
- Résultats
- Tolérance de l'étude

3 Etude CheckMate-9ER

- Méthodologie
- Résultats
- Tolérance de l'étude

4 Etude CheckMate-025

- Méthodologie
- Résultats
- Tolérance de l'étude

5 Tolérance générale

6 Recommandations d'adaptation de traitement

7 Bon usage

8 Posologie

9 Forme, présentation et préparation

Opdivo® en association à Yervoy® dans le traitement d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable [3R-7R]

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

Place dans la stratégie thérapeutique

L'association Opdivo® / Yervoy® est un traitement de 1ère ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires de pronostic intermédiaire ou défavorable. Sa supériorité a été établie vis-à-vis d'un comparateur acceptable dans cette situation (sunitinib) en termes de survie globale. La Commission souligne que l'apport de l'ipilimumab, autorisé pour la première fois dans le carcinome rénal, à l'efficacité et à la tolérance de cette bithérapie ne peut être déterminé sur la base des données disponibles. Une étude clinique comparant l'efficacité et la tolérance du nivolumab en association à l'ipilimumab au nivolumab en monothérapie chez des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé a été requise par l'EMA (voir paragraphe « Programme d'études » de l'Avis de la Commission de la Transparence) [3R].

Dans la sous-population ayant un pronostic intermédiaire ou défavorable et compte tenu du développement concomitant avec l'association Opdivo® (nivolumab) / Yervoy® (ipilimumab), la place de Keytruda® (pembrolizumab) associé à l'axitinib n'est pas connue vis-à-vis de cette autre association. Par conséquent, la Commission propose que le choix de traitement se fasse dans le cadre de la proposition d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, en fonction du profil de tolérance de ces médicaments et des préférences des patients [4R].

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 patients [5R].

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

- Opdivo® / Yervoy® (nivolumab/ipilimumab) dans la sous-population de patients avec un pronostic intermédiaire ou mauvais [6R].

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 patients [7R].

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

Opdivo® en association au cabozantinib dans le traitement d'un carcinome à cellules rénales [6R,7R]

OPDIVO® (nivolumab) + cabozantinib

Place dans la stratégie thérapeutique

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 d'Opdivo® (nivolumab) en association au cabozantinib, comme celles des autres associations comportant une immunothérapie actuellement disponibles, n'est pas établie dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal avec une histologie autre qu'à cellules claires. [6R]

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 [7R].

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

Opdivo® en monothérapie dans le carcinome à cellules rénales avancé [8R]

Place dans la stratégie thérapeutique

Opdivo® est un traitement de 2ème ligne du carcinome rénal à cellules claires au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF. Sa supériorité a été établie vis-à-vis d'une alternative disponible (évérolimus) en termes de survie globale [8R].

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

Conditions de prescription et de délivrance et prise en charge

Conditions de prescription et délivrance

OPDIVO® (nivolumab)

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

YERVOY® (ipilimumab)

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

Prise en charge [9R,10R,11R]

Opdivo® + Yervoy® dans le traitement du carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable

L'association Opdivo®/Yervoy® est agréée aux collectivités et inscrite sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS dans le traitement de 1ère ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires de pronostic intermédiaire ou défavorable (JORF du 03/03/2020) [9R].

Opdivo® + cabozantinib dans le traitement du carcinome à cellules rénales avancé

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) [10R].

Opdivo® en monothérapie dans le carcinome à cellules rénales avancé

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) [11R].

Opdivo® et Yervoy® ont obtenu une AMM en 1ère ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé chez des patients adultes de pronostic intermédiaire/défavorable le 11/01/2019 [12R].

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

Histoire d'Opdivo® dans le carcinome à cellules rénales [12R-19R]



CARCINOME À CELLULES RÉNALES

1ère ligne

2018
Publication des résultats de l'étude CheckMate-214 : étude de phase III internationale randomisée, en ouvert associant Opdivo® + Yervoy®, *versus* sunitinib, dans le carcinome à cellules rénales avancé en 1ère ligne.

2019
Obtention de l'AMM : 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.

2020
Publication des données à 48 mois de l'étude CheckMate-214.

2022
Publication des données à 5 ans de l'étude CheckMate-214.

DONNÉES À 5 ANS

2024
Publication des données à 8 ans de l'étude CheckMate-214.

2ème ligne

2015
Publication des résultats de l'étude CheckMate-025 : étude pivot de phase III internationale, randomisée, en ouvert comparant nivolumab en monothérapie versus évérolimus chez des patients atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé ayant reçu un traitement antérieur.

2016
Obtention de l'AMM : Opdivo® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur.

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

Règles de Déontologie de Bristol Myers Squibb

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

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

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

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

Depuis 2016¤, 2019* et 2021**, notre expérience dans le CCR avancé donne une autre dimension à leur avenir

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

Depuis 2019

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

1e L*

IMDC Intermédiaire /Défavorable

- Traitement en 1ère ligne chez l'adulte
- Patients de pronostic intermédiaire ou défavorable (score IMDC)

CheckMate 214

Depuis 2021

OPDIVO® (nivolumab) + cabozantinib

1e L**

- Traitement en 1ère ligne chez l'adulte

CheckMate 9ER

Depuis 2016

OPDIVO® (nivolumab)

2e L¤

Après anti-VEGF

- Traitement en 2ème ligne chez l'adulte
- Après échec d'un traitement anti-VEGF

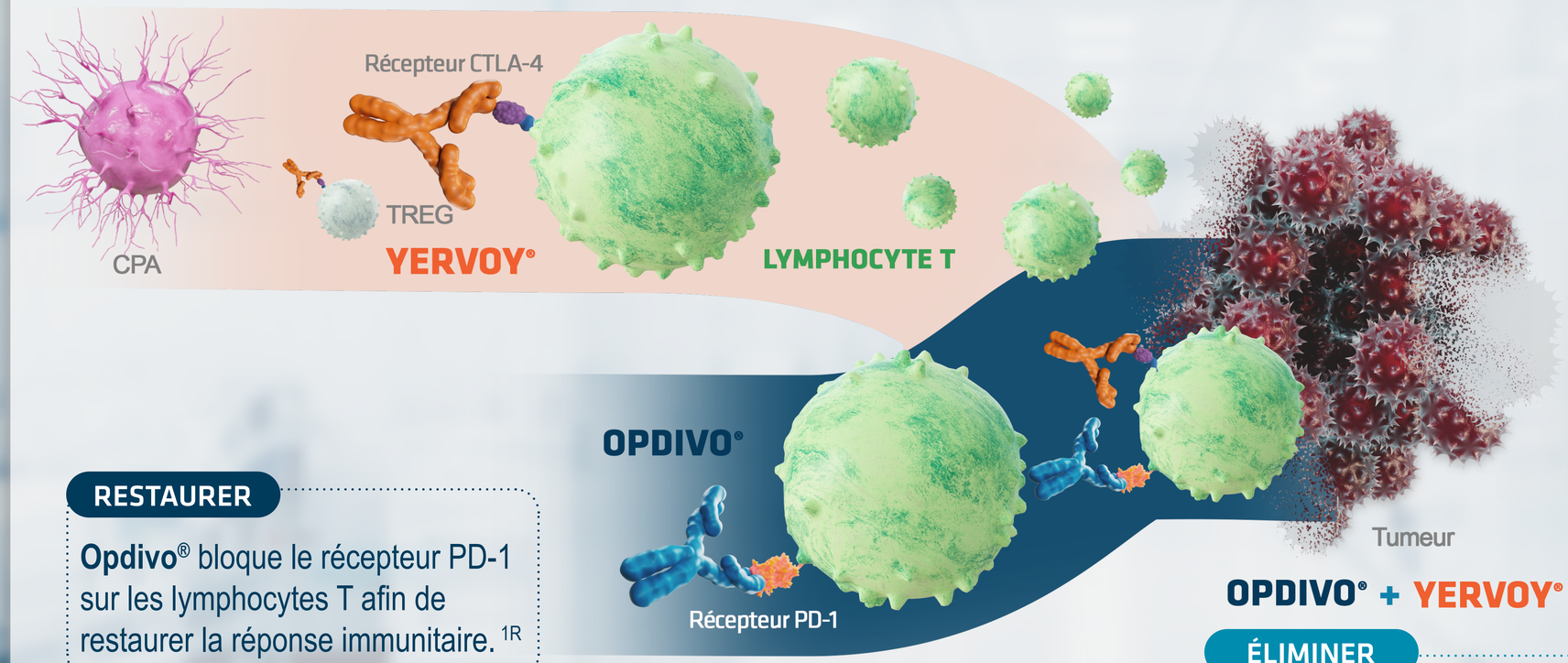
CheckMate 025

¤ Opdivo® a obtenu une AMM en 2ème ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé le 04/04/2016 [18R].
* Opdivo® et Yervoy® ont obtenu une AMM en 1ère ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé chez des patients adultes de pronostic intermédiaire/défavorable le 11/01/2019 [12R].
** Opdivo® en association au cabozantinib a obtenu une AMM en 1ère ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé le 13/04/2021 [15R].

Mécanisme d'action Opdivo® + Yervoy® [1R,2R,20R,21R]

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. [2R]



RESTAURER

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



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. [2R,20R,21R]

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. [1R,2R]

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

Score IMDC [1R,13R,22R]

Les groupes de risque de l'International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) **sont basés sur l'absence** (favorable) **ou 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.

score 0	Pronostic favorable
score 1–2	Pronostic intermédiaire
score ≥3	Pronostic défavorable



25 %



75 %

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

Opdivo® en association à Yervoy® : méthodologie de l'étude CheckMate-214 [13R]

CheckMate-214 : étude de phase III, randomisée, en ouvert, dans le carcinome à cellules rénales avancé en 1ère ligne [13R]

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)**

Randomisation 1:1

Stratification selon :
- Région géographique
- Score pronostic IMDC (favorable : 0 ; intermédiaire: 1 ou 2 ; défavorable : 3 à 6)

Association Opdivo® + Yervoy® (n = 550)

Opdivo® 3 mg/kg IV Q3S* 4 cycles pendant 60 minutes

+

Yervoy® 1 mg/kg IV Q3S* 4 cycles pendant 30 minutes

→ **Opdivo®† 3 mg/kg IV Q2S** pendant 60 minutes**

Sunitinib (n = 546)

Sunitinib 50 mg/j Voie orale 4 semaines/cycle de 6 semaines

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$^{\Delta}$)**
- **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

ÉVALUATION TUMORALE

12 semaines après la randomisation selon RECIST V1.1 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'ÉLIGIBILITÉ

CARACTÉRISTIQUES PATIENTS

*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.

$^{\Delta}$ORR : 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.

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

Opdivo® en association à Yervoy® : méthodologie de l'étude CheckMate-214 [13R]

CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ [13R]

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 ≥ 70 %.

Critères d'exclusion

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

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

† 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.
ΔORR : 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 [13R]

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 évaluables (%)		
< 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)

a : pour la définition du score IMDC, voir écran correspondant.
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.

A l'inclusion dans l'étude CheckMate-214, les caractéristiques des patients en ITT étaient équilibrées entre les groupes de traitement

† 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.
ΔORR : 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.

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

Opdivo® en association à Yervoy® dans le traitement d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable [3R-7R]

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

Place dans la stratégie thérapeutique

L'association Opdivo® / Yervoy® est un traitement de 1ère ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires de pronostic intermédiaire ou défavorable. Sa supériorité a été établie vis-à-vis d'un comparateur acceptable dans cette situation (sunitinib) en termes de survie globale. La Commission souligne que l'apport de l'ipilimumab, autorisé pour la première fois dans le carcinome rénal, à l'efficacité et à la tolérance de cette bithérapie ne peut être déterminé sur la base des données disponibles. Une étude clinique comparant l'efficacité et la tolérance du nivolumab en association à l'ipilimumab au nivolumab en monothérapie chez des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé a été requise par l'EMA (voir paragraphe «Programme d'études» de l'Avis de la Commission de la Transparence) [3R].

Dans la sous-population ayant un pronostic intermédiaire ou défavorable et compte tenu du développement concomitant avec l'association Opdivo® (nivolumab) / Yervoy® (ipilimumab), la place de Keytruda® (pembrolizumab) associé à l'axitinib n'est pas connue vis-à-vis de cette autre association. Par conséquent, la Commission propose que le choix de traitement se fasse dans le cadre de la proposition d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, en fonction du profil de tolérance de ces médicaments et des préférences des patients [4R].

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 patients [5R].

Les données disponibles ne permettent pas de définir la place de l'association de Cabometyx® (cabozantinib) et Opdivo® (nivolumab) vis-à-vis des autres associations disponibles :
- Opdivo® / Yervoy® (nivolumab/ipilimumab) dans la sous-population de patients avec un pronostic intermédiaire ou mauvais [6R].

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 patients [7R].

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

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab) en 1ère ligne du carcinome à cellules rénales de pronostic intermédiaire/défavorable [1R,13R,16R]

CheckMate 214

Cliquez ici pour retrouver 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 globale avec un suivi minimum de 60 mois

-32 %

Réduction du risque de décès de 32 % *vs* **sunitinib**

HR = 0,68 ($IC_{95\,\%}$: 0,58 ; 0,81) ; p < 0,0001.

Taux de survie globale ($IC_{95\%}$)

Opdivo® + Yervoy® 43 % (38 ; 48)

vs sunitinib 31 % (27 ; 36)

Médiane de survie globale

Atteinte à **46,9 mois** dans le bras **Opdivo® + Yervoy®** ($IC_{95\%}$: 35,4 mois ; 57,4 mois)

vs

Atteinte à **26,6 mois** dans le bras **sunitinib** ($IC_{95\%}$: 22,1 mois ; 33,5 mois)

Survie globale avec un suivi minimum de 60 mois

Taux de réponse objective

Opdivo®+ Yervoy® **42 %** (179/425) ($IC_{95\,\%}$: 37 ; 47)

vs

Sunitinib **27 %** (113/422) ($IC_{95\,\%}$: 23 ; 31)

Taux de réponse complète

11 % (48/425)

vs

2 % (9/422)

Médiane de durée de réponse

Non atteinte dans le bras **Opdivo® + Yervoy®** NE (50,9 mois ; NE)

vs

Atteinte à **19,4 mois** dans le bras **sunitinib** (15,4 mois ; 25,1 mois)

Survie sans progression avec un suivi minimum de 60 mois

1 an

Une survie sans progression médiane de près d'1 an

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

Opdivo® + Yervoy® 11,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 8,4 ; 16,6) *vs* sunitinib 8,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 7,0 ; 10,4) ;
HR = 0,73 (0,61 ; 0,87), p = 0,0004

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

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

Opdivo® en association à Yervoy® : survie globale

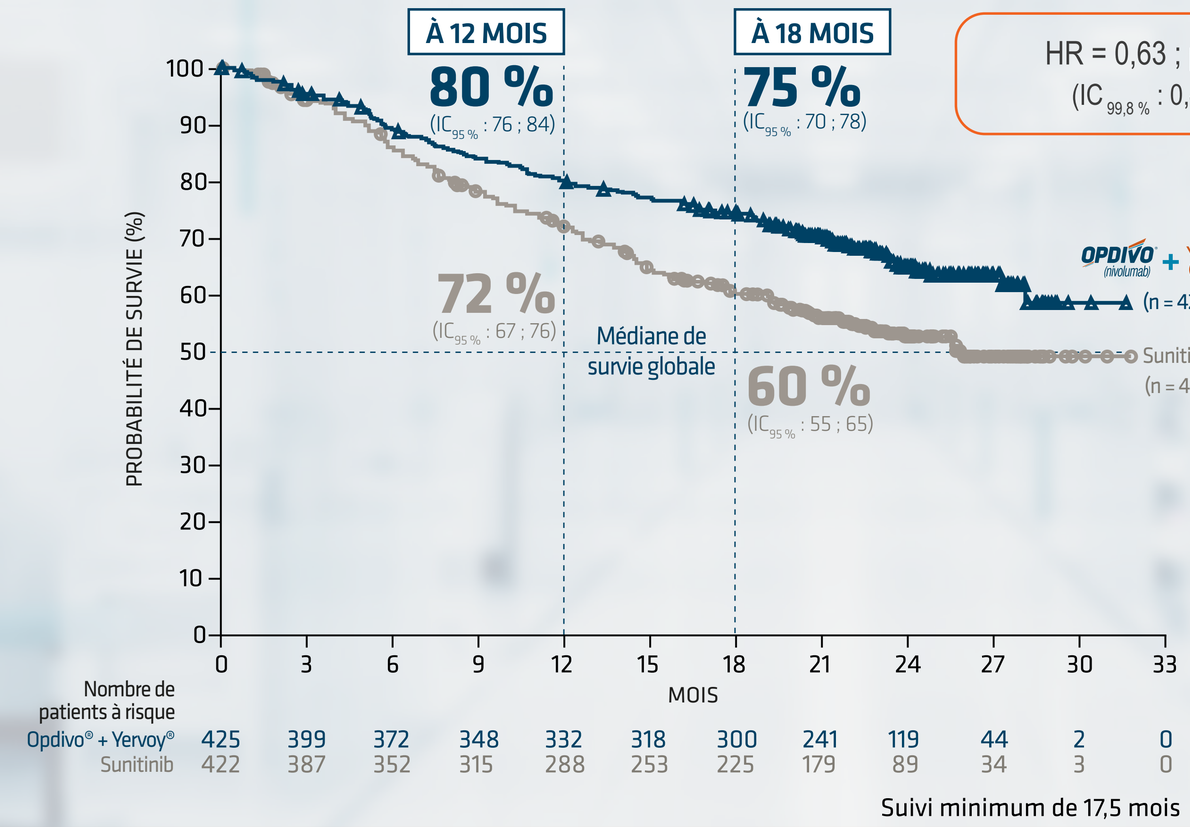
CheckMate 214

Cliquez ici pour retrouver 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 avec un suivi minimum de 17,5 mois [1R,13R] | Données avec un suivi minimum de 60 mois [1R,16R] | Données avec un suivi minimum de 91 mois [19R]

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*



Suivi minimum de 17,5 mois

Médiane de survie globale

Non atteinte (NA)
dans le bras
Opdivo® + Yervoy®
(IC 95 % : 28,2 mois ; NE)

vs

Atteinte à **25,9 mois**
dans le bras **sunitinib**
(IC 95 % : 22,1 mois ; NE)

-37 % **Réduction du risque de décès de 37 % dans le bras Opdivo® + Yervoy® *vs* sunitinib**

Δ et ○ : patients censurés.
* Pronostic intermédiaire : score IMDC entre 1 et 2, pronostic défavorable : score IMDC entre 3 et 6.

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

Opdivo® en association à Yervoy® : survie globale

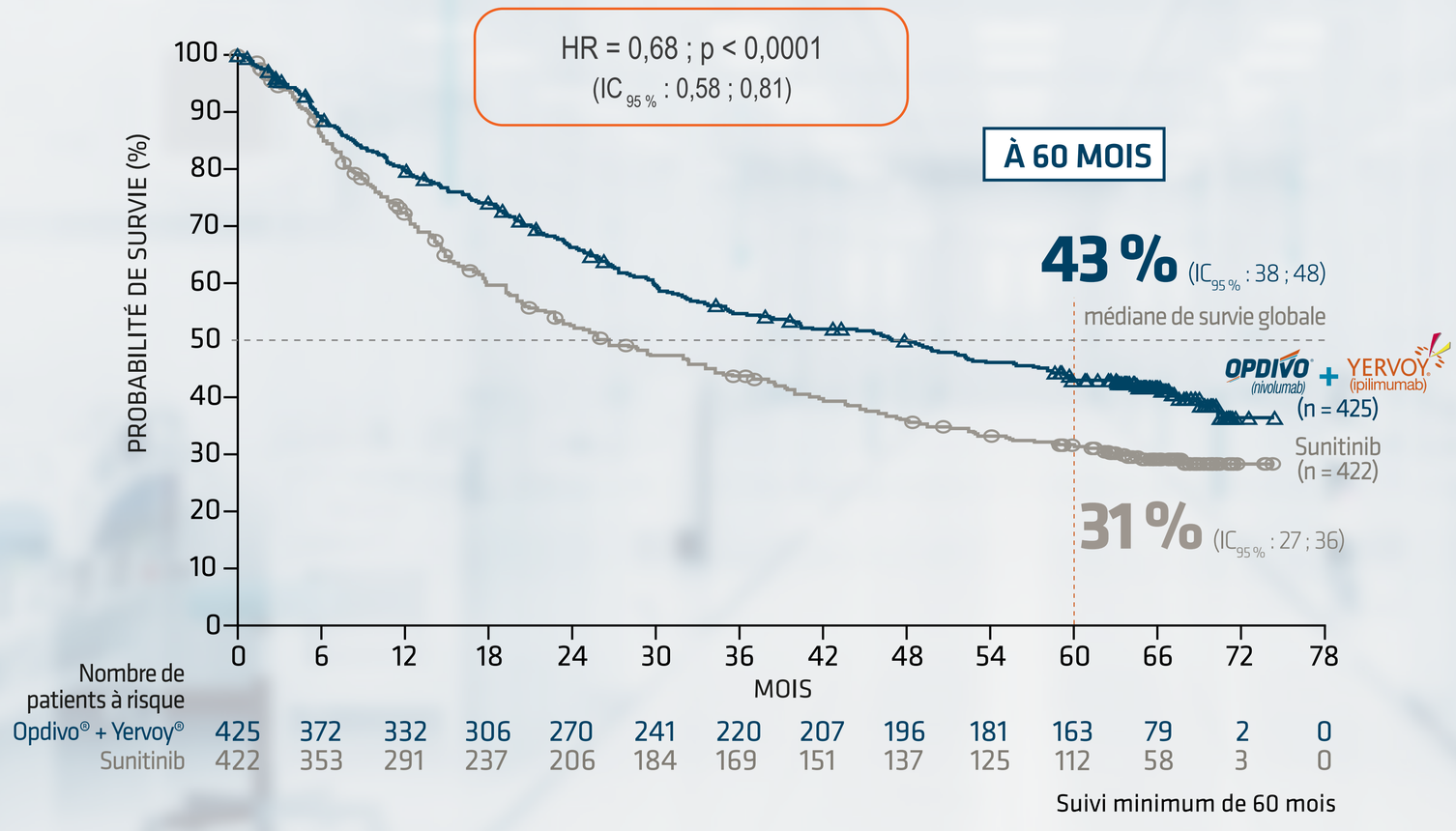
CheckMate 214

Cliquez ici pour retrouver 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 avec un suivi minimum de 17,5 mois [1R,13R] | **Données avec un suivi minimum de 60 mois [1R,16R]** | Données avec un suivi minimum de 91 mois [19R]

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*



Médiane de survie globale dans le bras

Opdivo® + Yervoy®
46,9 mois
(IC 95 % : 35,4 ; 57,4)

vs

Sunitinib
26,6 mois
(IC 95 % : 22,1 ; 33,5)

-32 %

Réduction du risque de décès maintenue dans le temps avec Opdivo® + Yervoy® *vs* sunitinib

Δ et ○ : patients censurés.

* Pronostic intermédiaire : score IMDC entre 1 et 2, pronostic défavorable : score IMDC entre 3 et 6.

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

Opdivo® en association à Yervoy® : survie globale

CheckMate 214

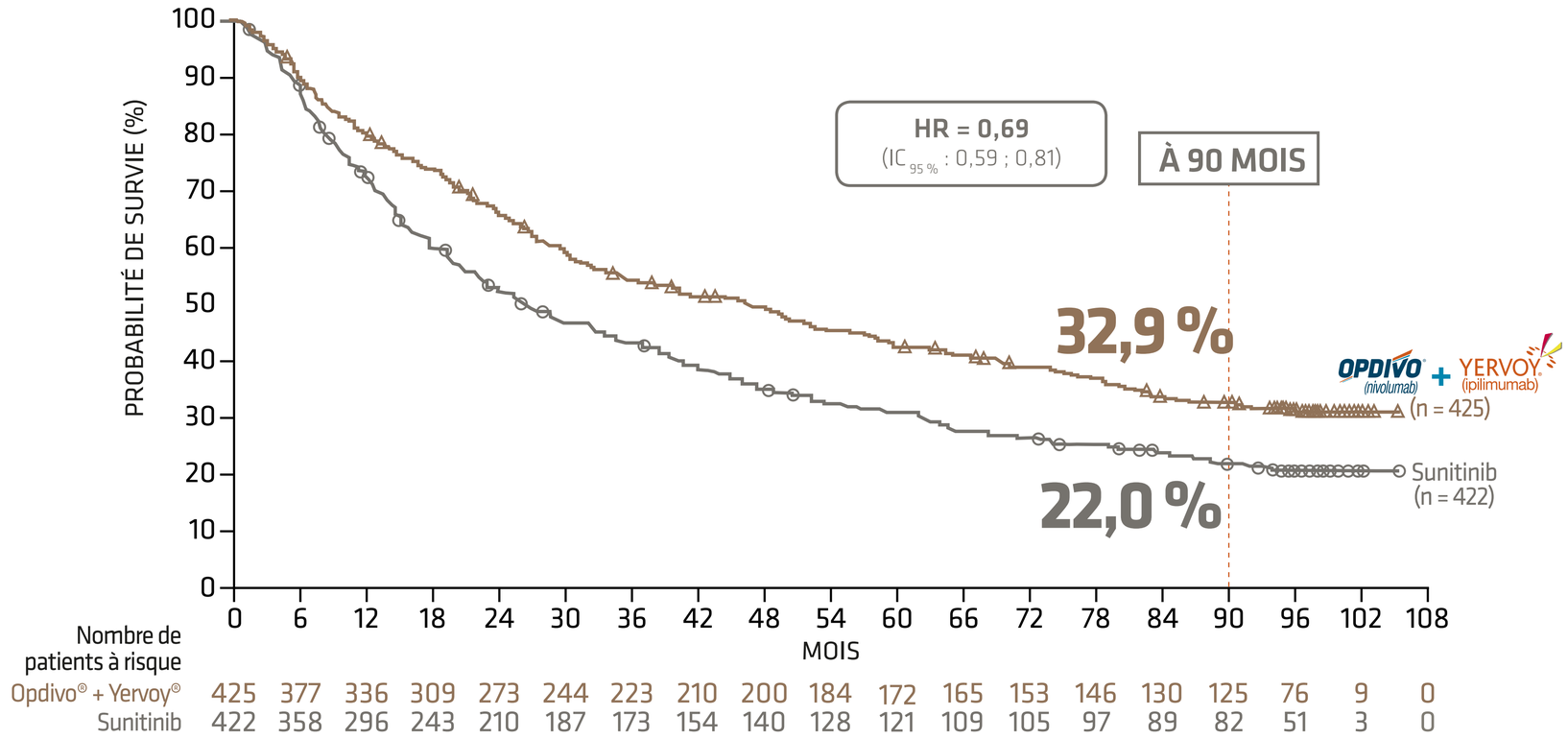
Cliquez ici pour retrouver la place dans la stratégie thérapeutique complète de l'association Opdivo®/Yervoy® dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

Données avec un suivi minimum de 17,5 mois [1R,13R] | Données avec un suivi minimum de 60 mois [1R,16R] | Données avec un suivi minimum de 91 mois [19R]

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 91 mois
Co-critère principal de l'étude

Patients de pronostic intermédiaire et défavorable selon les critères IMDC*



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

Suivi minimum de 91 mois
Suivi médian de 99,1 mois

Δ et ○ : patients censurés.

* Pronostic intermédiaire : score IMDC entre 1 et 2, pronostic défavorable : score IMDC entre 3 et 6.

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

Opdivo® en association à Yervoy® : taux de réponse objective et complète

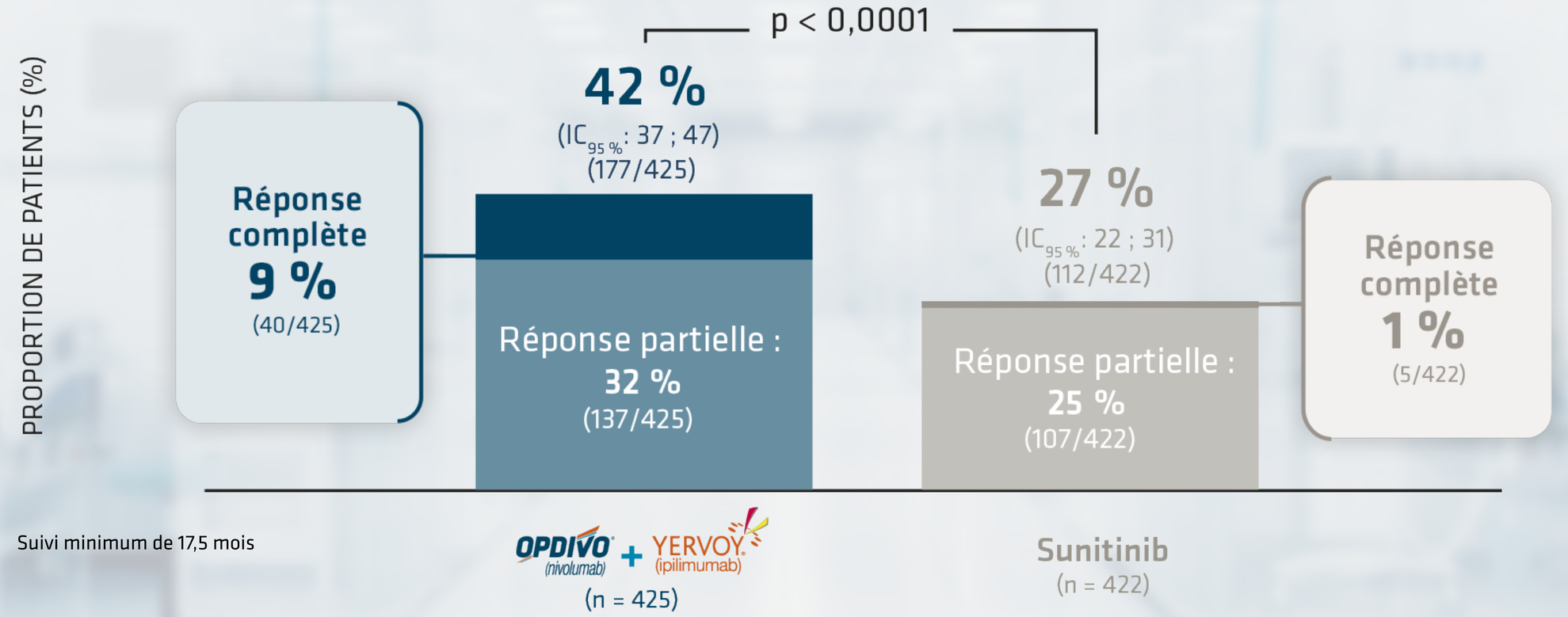
CheckMate 214

Cliquez ici pour retrouver 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 avec un suivi minimum de 17,5 mois [1R,13R] | Données avec un suivi minimum de 60 mois [1R,16R] | Données avec un suivi minimum de 91 mois [19R]

Taux de réponse objective – Co-critère principal de l'étude

Patients de pronostic intermédiaire et défavorable selon les critères IMDC*



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

* Pronostic intermédiaire : score IMDC entre 1 et 2, pronostic défavorable : score IMDC entre 3 et 6.

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

Opdivo® en association à Yervoy® : taux de réponse objective et complète

Cliquez ici pour retrouver 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 AVEC UN SUIVI MINIMUM DE 17,5 MOIS [1R,13R]

Maladie stable

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 %

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

Cliquez ici pour retrouver 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.

* Pronostic intermédiaire : score IMDC entre 1 et 2, pronostic défavorable : score IMDC entre 3 et 6.

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

Opdivo® en association à Yervoy® : taux de réponse objective et complète

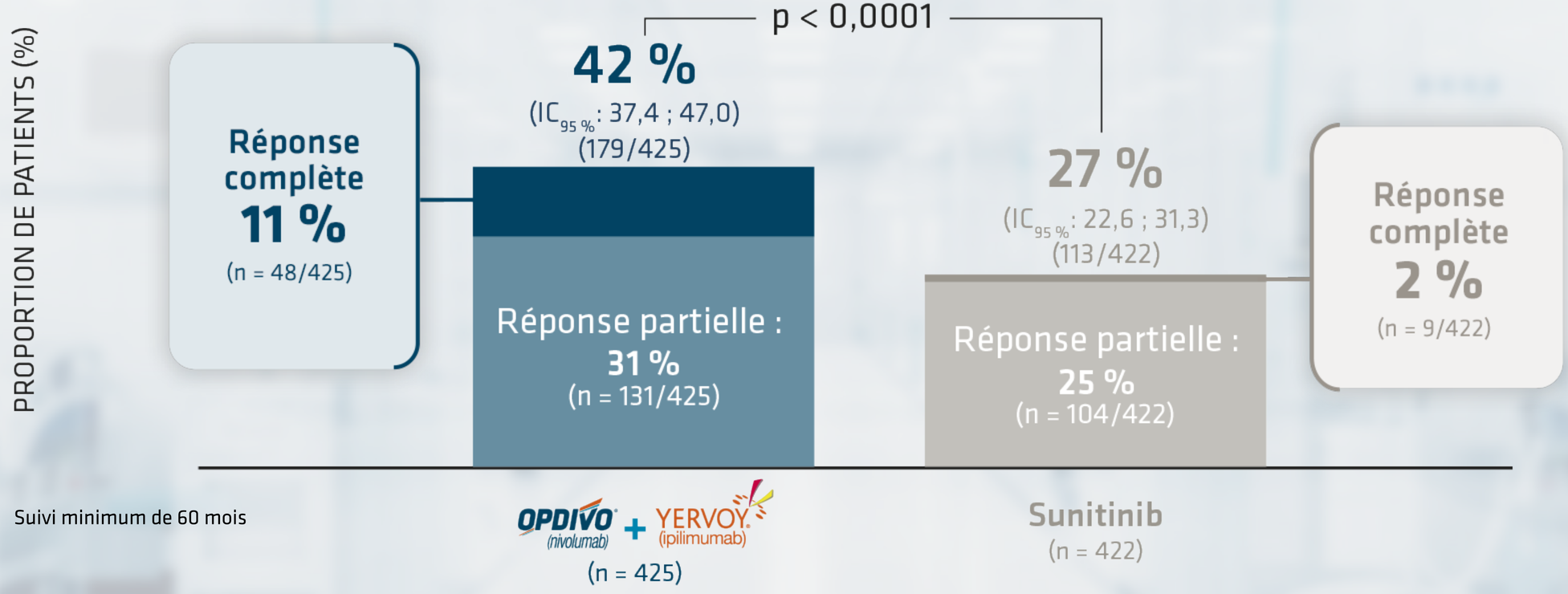
CheckMate 214

Cliquez ici pour retrouver 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 avec un suivi minimum de 17,5 mois [1R,13R] | **Données avec un suivi minimum de 60 mois [1R,16R]** | Données avec un suivi minimum de 91 mois [19R]

Taux de réponse objective avec un suivi minimum de 60 mois - co-critère principal

Patients de pronostic intermédiaire et défavorable selon les critères IMDC*



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

MALADIE STABLE

Plus d'**1 patient sur 10** est en **réponse complète** avec **Opdivo® + Yervoy®**

* Pronostic intermédiaire : score IMDC entre 1 et 2, pronostic défavorable : score IMDC entre 3 et 6.

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

Opdivo® en association à Yervoy® : taux de réponse objective et complète

Cliquez ici pour retrouver 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 AVEC UN SUIVI MINIMUM DE 60 MOIS [1R,16R]

Maladie stable

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 %

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

Cliquez ici pour retrouver 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.

* Pronostic intermédiaire : score IMDC entre 1 et 2, pronostic défavorable : score IMDC entre 3 et 6.

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

Opdivo® en association à Yervoy® : taux de réponse objective et complète

CheckMate 214

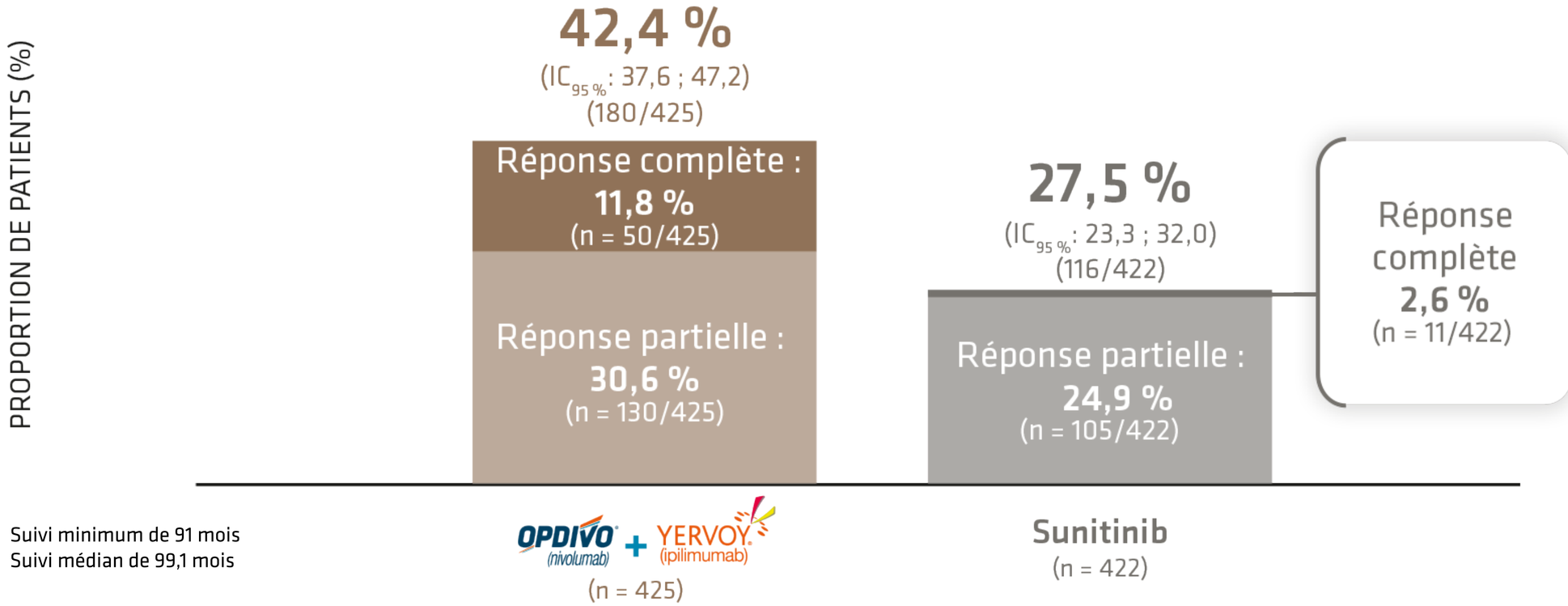
Cliquez ici pour retrouver la place dans la stratégie thérapeutique complète de l'association Opdivo®/Yervoy® dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

Données avec un suivi minimum de 17,5 mois [1R,13R] | Données avec un suivi minimum de 60 mois [1R,16R] | Données avec un suivi minimum de 91 mois [19R]

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 91 mois - co-critère principal

Patients de pronostic intermédiaire et défavorable selon les critères IMDC*



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

MALADIE STABLE

* Pronostic intermédiaire : score IMDC entre 1 et 2, pronostic défavorable : score IMDC entre 3 et 6.

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

Opdivo® en association à Yervoy® : taux de réponse objective et complète

Cliquez ici pour retrouver 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 AVEC UN SUIVI MINIMUM DE 91 MOIS [19R]

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

Maladie stable

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 %

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

Cliquez ici pour retrouver 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.

* Pronostic intermédiaire : score IMDC entre 1 et 2, pronostic défavorable : score IMDC entre 3 et 6.

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

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

Opdivo® en association à Yervoy® : survie sans progression

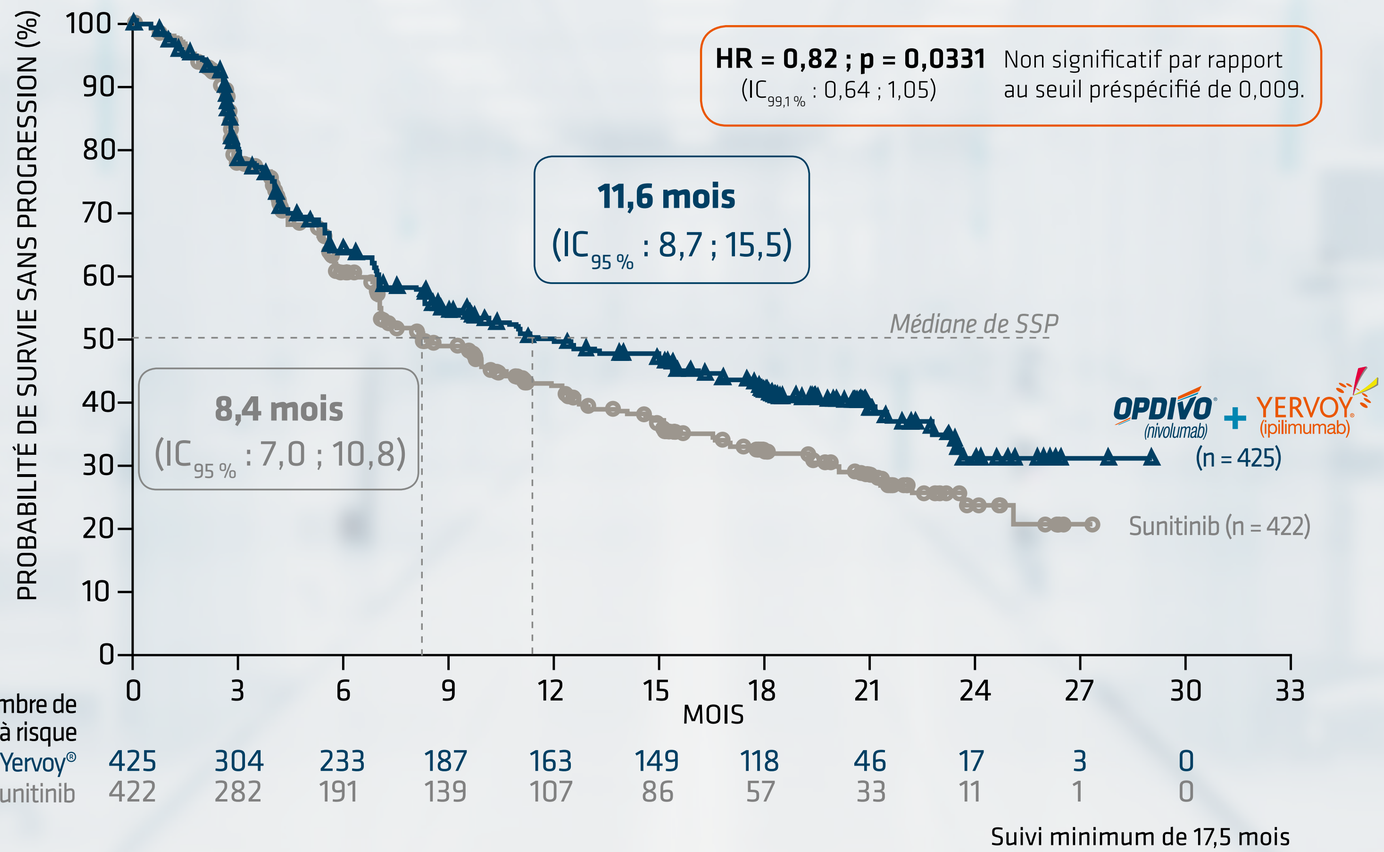
CheckMate 214

Cliquez ici pour retrouver 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 avec un suivi minimum de 17,5 mois [1R,13R] | Données avec un suivi minimum de 60 mois [1R,16R] | Données avec un suivi minimum de 91 mois [19R]

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*



Une survie sans progression médiane de près d'un an dans le bras Opdivo® + Yervoy®

Δ et ○ : patients censurés.

* Pronostic intermédiaire : score IMDC entre 1 et 2, pronostic défavorable : score IMDC entre 3 et 6.

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

Opdivo® en association à Yervoy® : survie sans progression

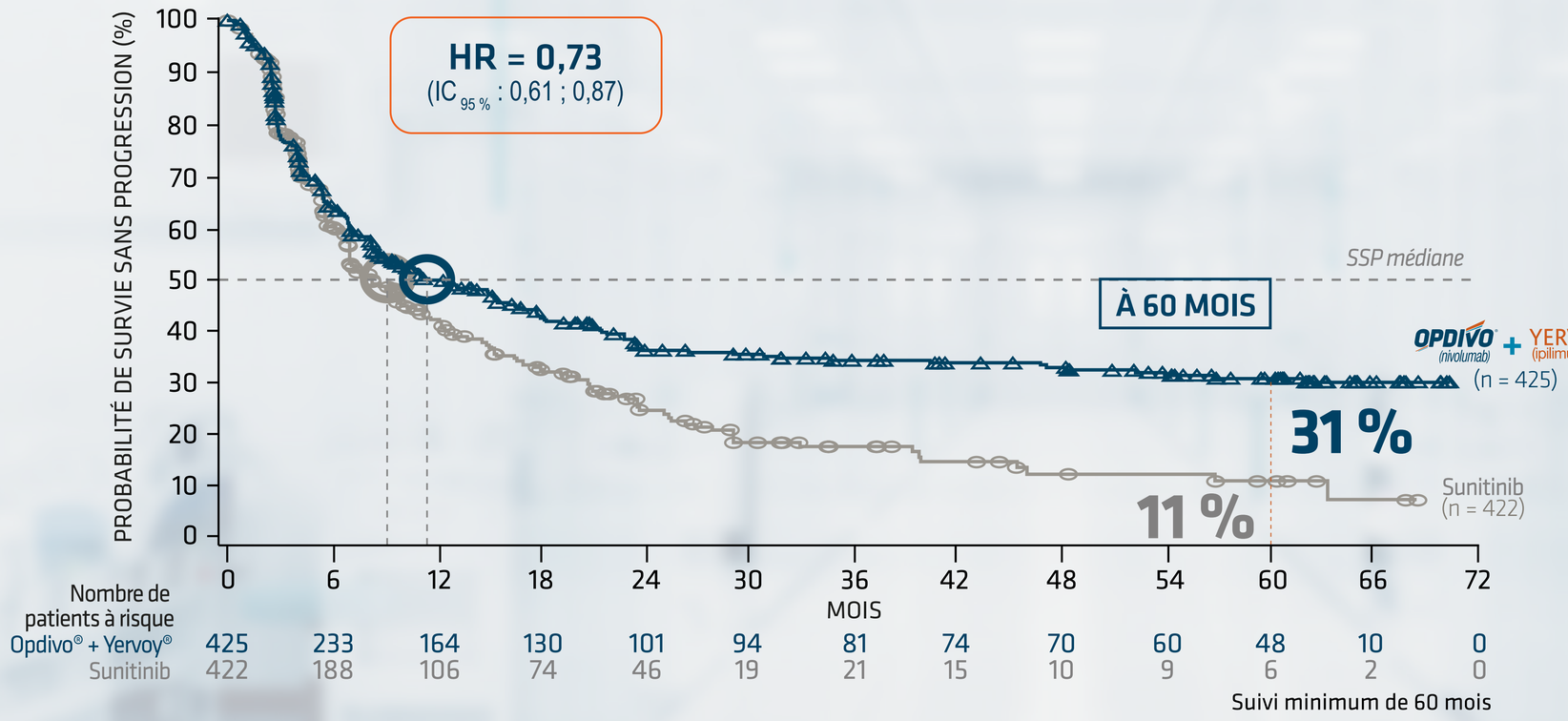
CheckMate 214

Cliquez ici pour retrouver 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 avec un suivi minimum de 17,5 mois [1R,13R] | **Données avec un suivi minimum de 60 mois [1R,16R]** | Données avec un suivi minimum de 91 mois [19R]

Survie sans progression avec un suivi minimum de 60 mois – Co-critère principal

Patients de pronostic intermédiaire et défavorable selon les critères IMDC*



Survie sans progression médiane de 11,6 mois
(IC 95 % : 8,4 : 16,6)
dans le bras
Opdivo® + Yervoy®
vs
8,3 mois
(IC 95 % : 7,0 : 10,4)
dans le bras
sunitinib

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 %.

Δ et ○ : patients censurés.
* Pronostic intermédiaire : score IMDC entre 1 et 2, pronostic défavorable : score IMDC entre 3 et 6.

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

Opdivo® en association à Yervoy® : survie sans progression

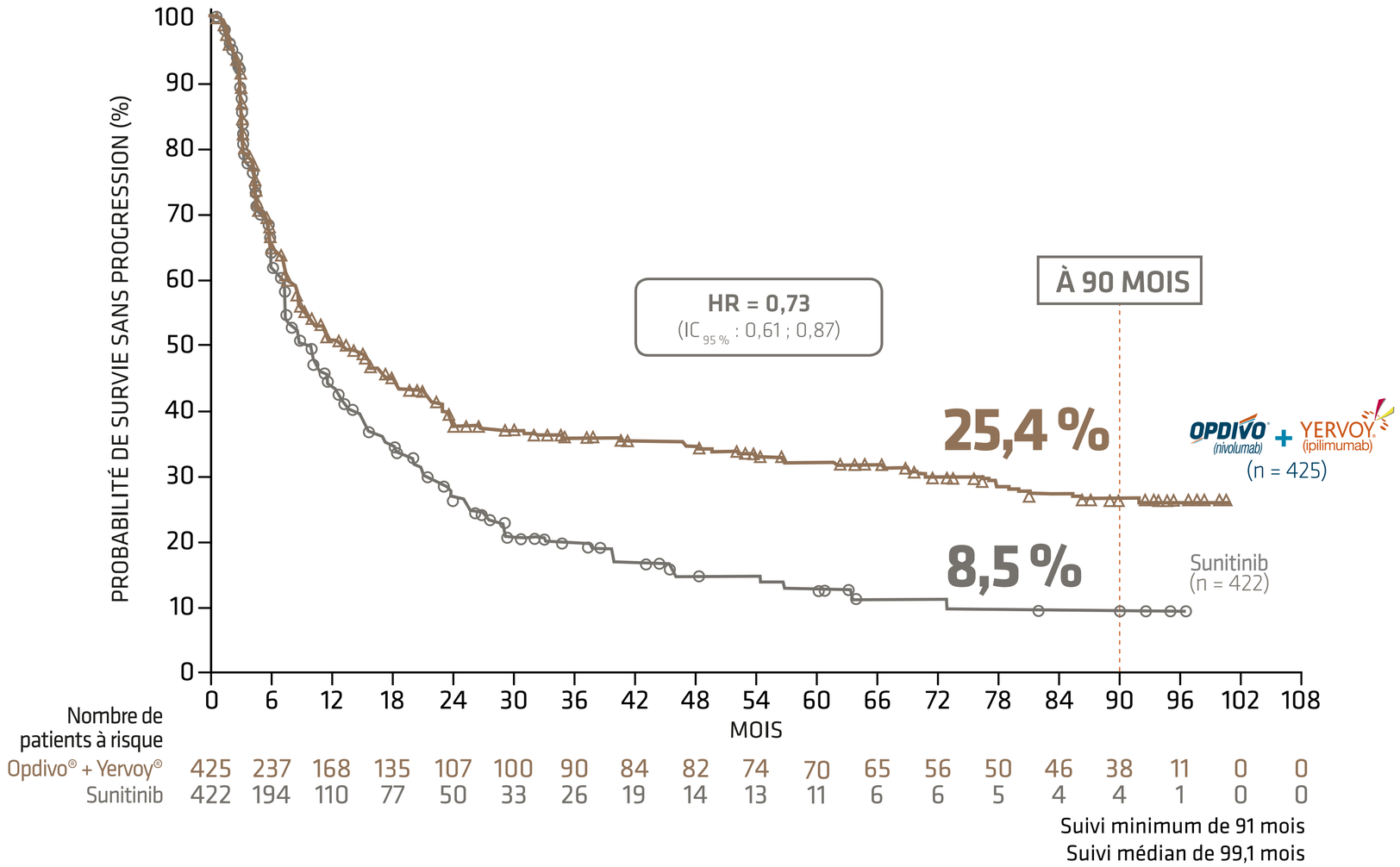
CheckMate 214

Cliquez ici pour retrouver 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 sans progression (SSP) avec un suivi minimum de 91 mois – Co-critère principal

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)

Δ et ○ : patients censurés.

* Pronostic intermédiaire : score IMDC entre 1 et 2, pronostic défavorable : score IMDC entre 3 et 6.

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

Opdivo® en association à Yervoy® : durée de réponse

CheckMate 214

Cliquez ici pour retrouver 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 avec un suivi minimum de 17,5 mois [1R,13R] | Données avec un suivi minimum de 60 mois [1R,16R] | Données avec un suivi minimum de 91 mois [19R]

Durée médiane de réponse en mois ($IC_{95\ \%}$) pour un suivi minimum de 17,5 mois

Patients de pronostic intermédiaire et défavorable selon les critères IMDC*

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

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)

* Pronostic intermédiaire : score IMDC entre 1 et 2, pronostic défavorable : score IMDC entre 3 et 6.

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

Opdivo® en association à Yervoy® : durée de réponse

CheckMate 214

Cliquez ici pour retrouver 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 avec un suivi minimum de 17,5 mois [1R,13R] | **Données avec un suivi minimum de 60 mois [1R,16R]** | Données avec un suivi minimum de 91 mois [19R]

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® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

Une durée médiane de réponse NON ATTEINTE
(50,9 ; NE)

Sunitinib

Une durée médiane de réponse atteinte à 19,4 MOIS (15,4 ; 25,1)

Une durée médiane de réponse non atteinte dans le bras Opdivo® + Yervoy® à **5 ans**

* Pronostic intermédiaire : score IMDC entre 1 et 2, pronostic défavorable : score IMDC entre 3 et 6.

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

Opdivo® en association à Yervoy® : durée de réponse

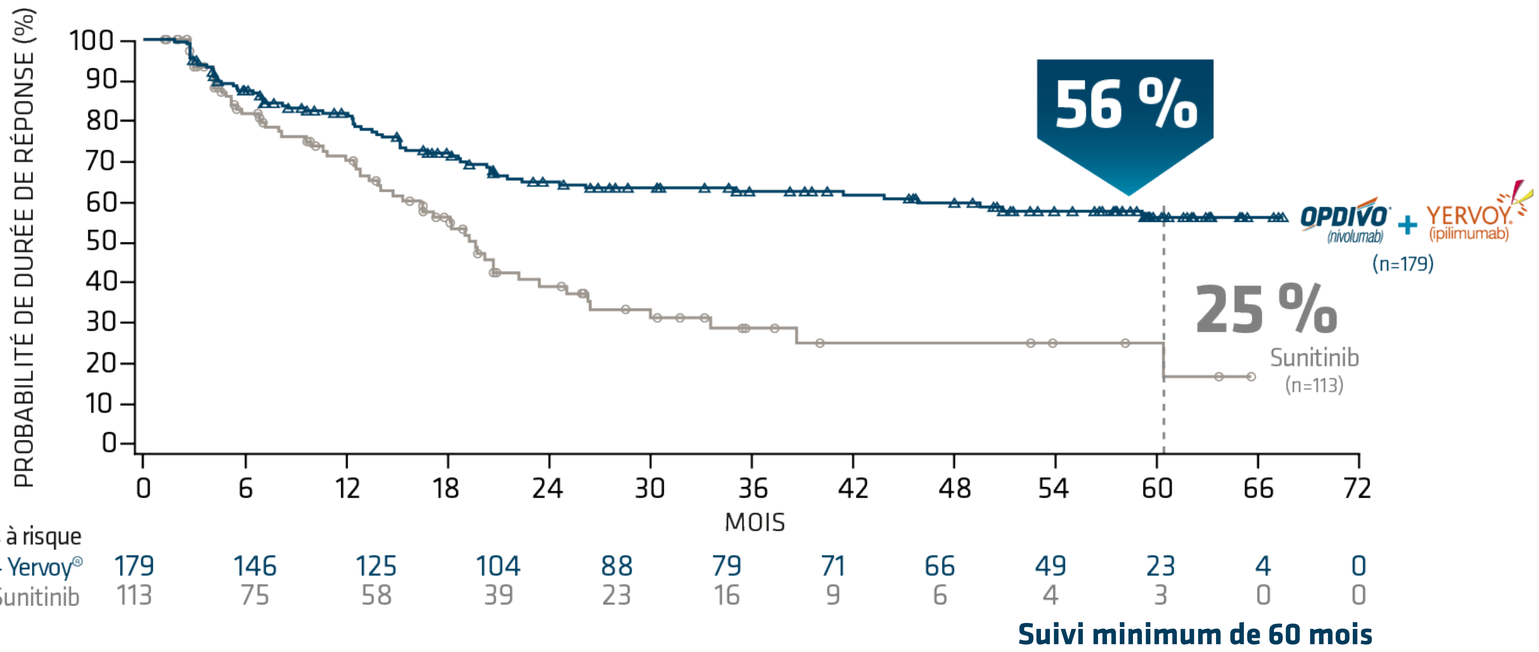
Cliquez ici pour retrouver la place dans la stratégie thérapeutique complète de l'association Opdivo®/Yervoy® dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

DONNÉES AVEC UN SUIVI MINIMUM DE 60 MOIS [1R,16R]

Durée de réponse

Patients de pronostic intermédiaire et défavorable selon les critères IMDC*

HR = 0,46 ; p < 0,0001
(IC 95 % : 0,31 ; 0,66)



Durée médiane de réponse dans le bras **Opdivo® + Yervoy® NA**
(IC 95 % : 50,9 : NE)
***vs* Sunitinib 19,4 mois**
(IC 95 % : 15,4 : 25,1)

Cliquez ici pour retrouver 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.

* Pronostic intermédiaire : score IMDC entre 1 et 2, pronostic défavorable : score IMDC entre 3 et 6.

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

Opdivo® en association à Yervoy® : durée de réponse

CheckMate 214

Cliquez ici pour retrouver 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 avec un suivi minimum de 17,5 mois [1R,13R] | Données avec un suivi minimum de 60 mois [1R,16R] | Données avec un suivi minimum de 91 mois [19R]

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 91 mois

Patients de pronostic intermédiaire et défavorable selon les critères IMDC*

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

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)

Suivi minimum de 91 mois
Suivi médian de 99,1 mois

* Pronostic intermédiaire : score IMDC entre 1 et 2, pronostic défavorable : score IMDC entre 3 et 6.

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

Opdivo® en association à Yervoy® : durée de réponse

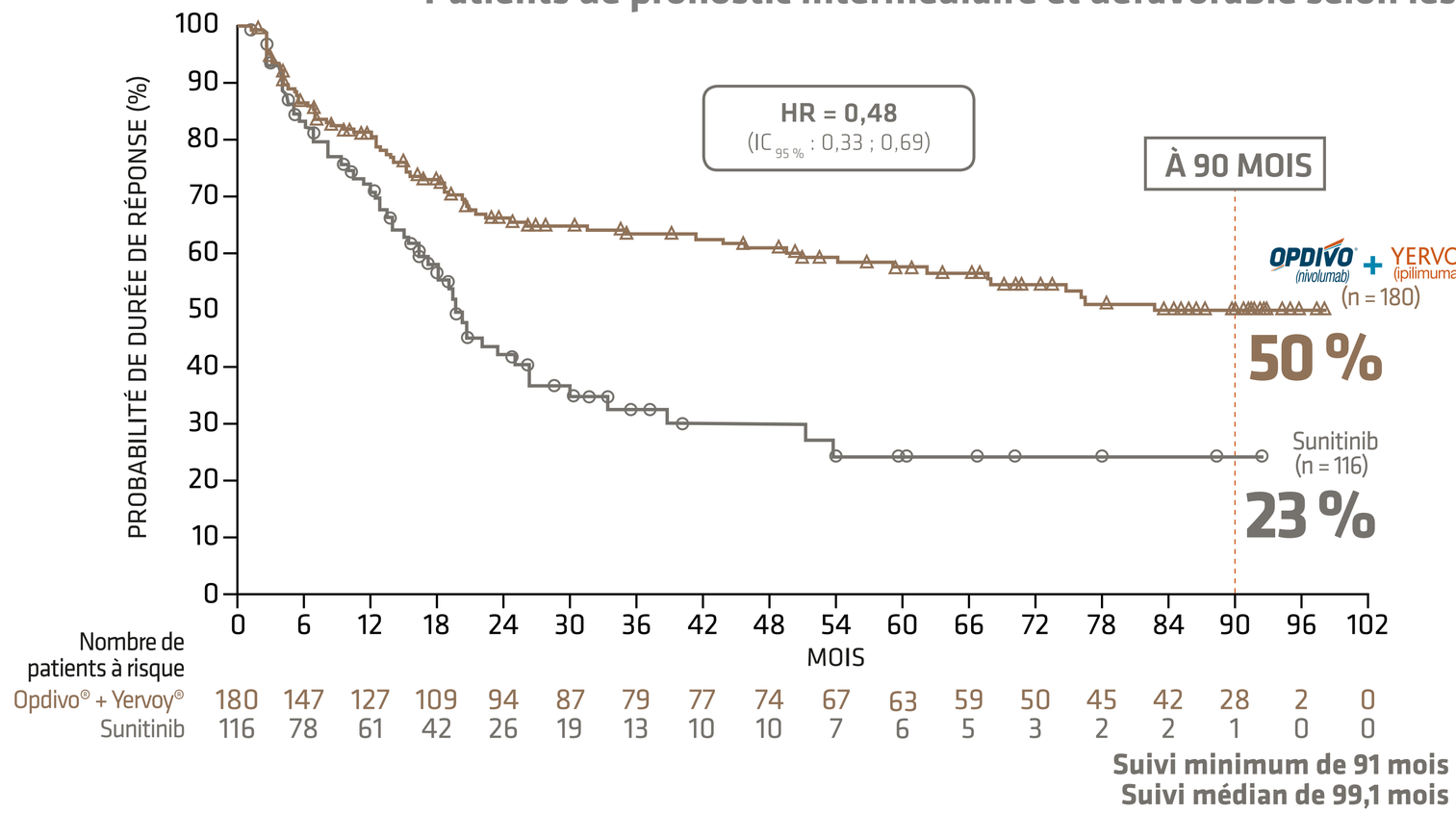
Cliquez ici pour retrouver la place dans la stratégie thérapeutique complète de l'association Opdivo®/Yervoy® dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

DONNÉES AVEC UN SUIVI MINIMUM DE 91 MOIS [19R]

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

Durée de réponse

Patients de pronostic intermédiaire et défavorable selon les critères IMDC*



	Durée médiane de réponse (IC 95%)
Opdivo® + Yervoy®	82,8 mois (54,1 ; NE)
Sunitinib	19,8 mois (16,4 ; 26,4)

Suivi minimum de 91 mois
Suivi médian de 99,1 mois

Cliquez ici pour retrouver 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.

Δ et ○ : patients censurés.

* Pronostic intermédiaire : score IMDC entre 1 et 2, pronostic défavorable : score IMDC entre 3 et 6.

* Pronostic intermédiaire : score IMDC entre 1 et 2, pronostic défavorable : score IMDC entre 3 et 6.

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

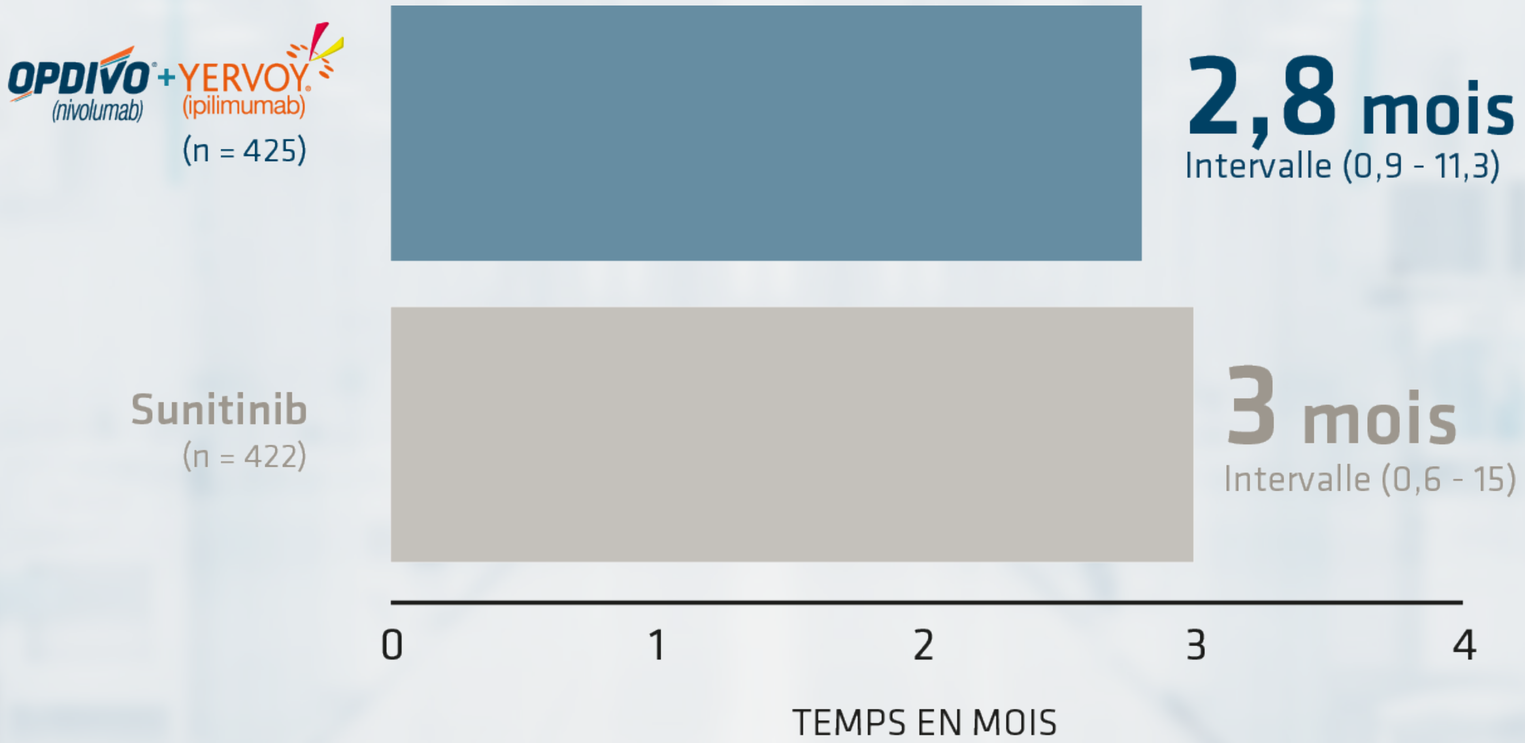
Opdivo® en association à Yervoy® : délai de réponse

Données avec un suivi minimum de 17,5 mois [13R]

Cliquez ici pour retrouver 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.

Délai médian de réponse

Patients de pronostic intermédiaire et défavorable selon les critères IMDC*



Un délai médian de réponse comparable à celui du sunitinib

* Pronostic intermédiaire : score IMDC entre 1 et 2, pronostic défavorable : score IMDC entre 3 et 6.

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

Opdivo® en association à Yervoy® : tolérance de l'étude

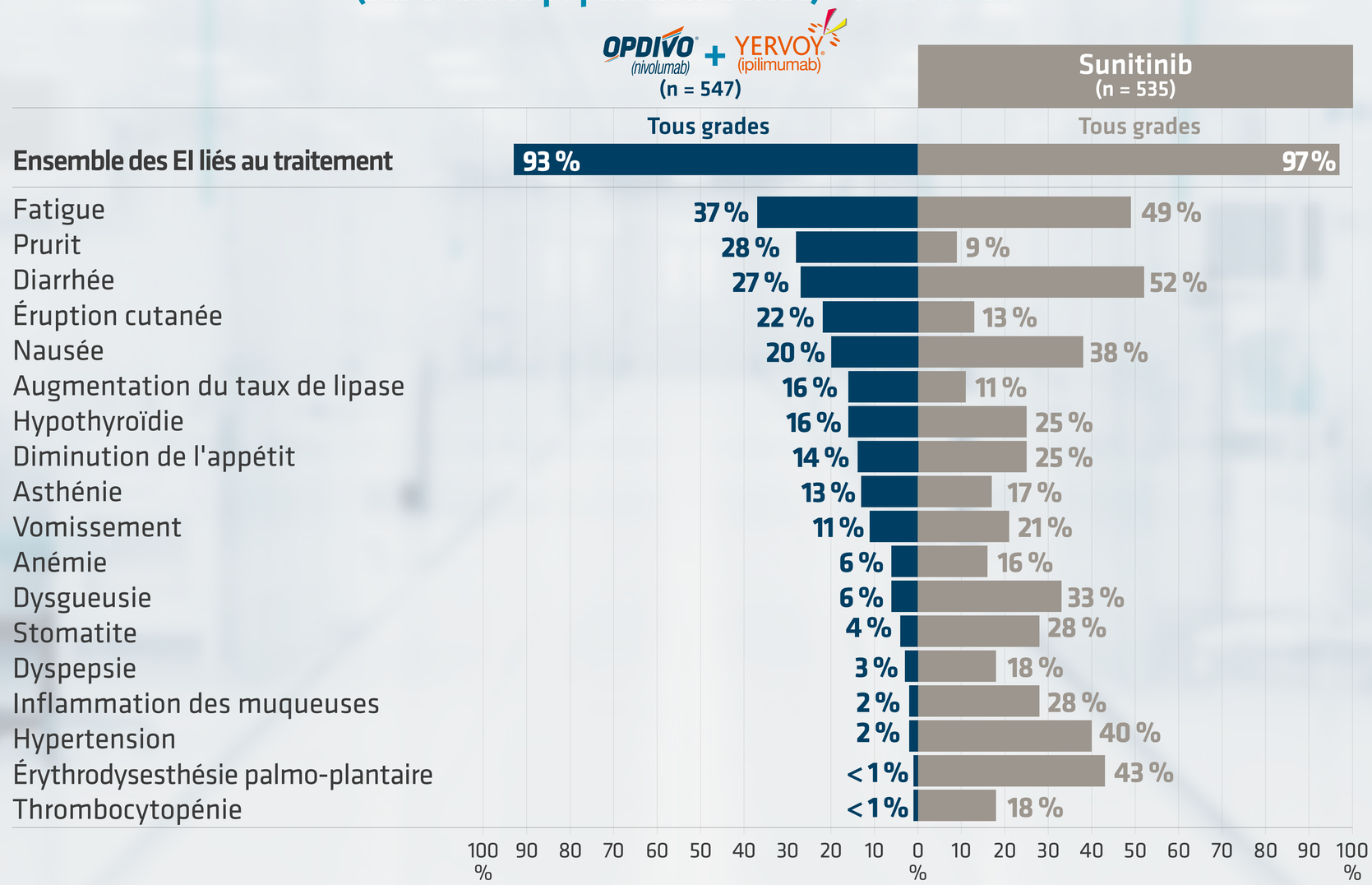
CheckMate 214

Données avec un suivi minimum de 17,5 mois [13R] | Données avec un suivi minimum de 60 mois [16R] | Données avec un suivi minimum de 91 mois [19R]

Effets indésirables - Tous grades | Effets indésirables - Grades 3-4 | Causes d'arrêt du traitement et décès liés au traitement

Effets indésirables (EI) liés au traitement* survenus chez au moins 15 % des patients

(sur toute la population traitée) - Tous Grades



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

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

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

Opdivo® en association à Yervoy® : tolérance de l'étude

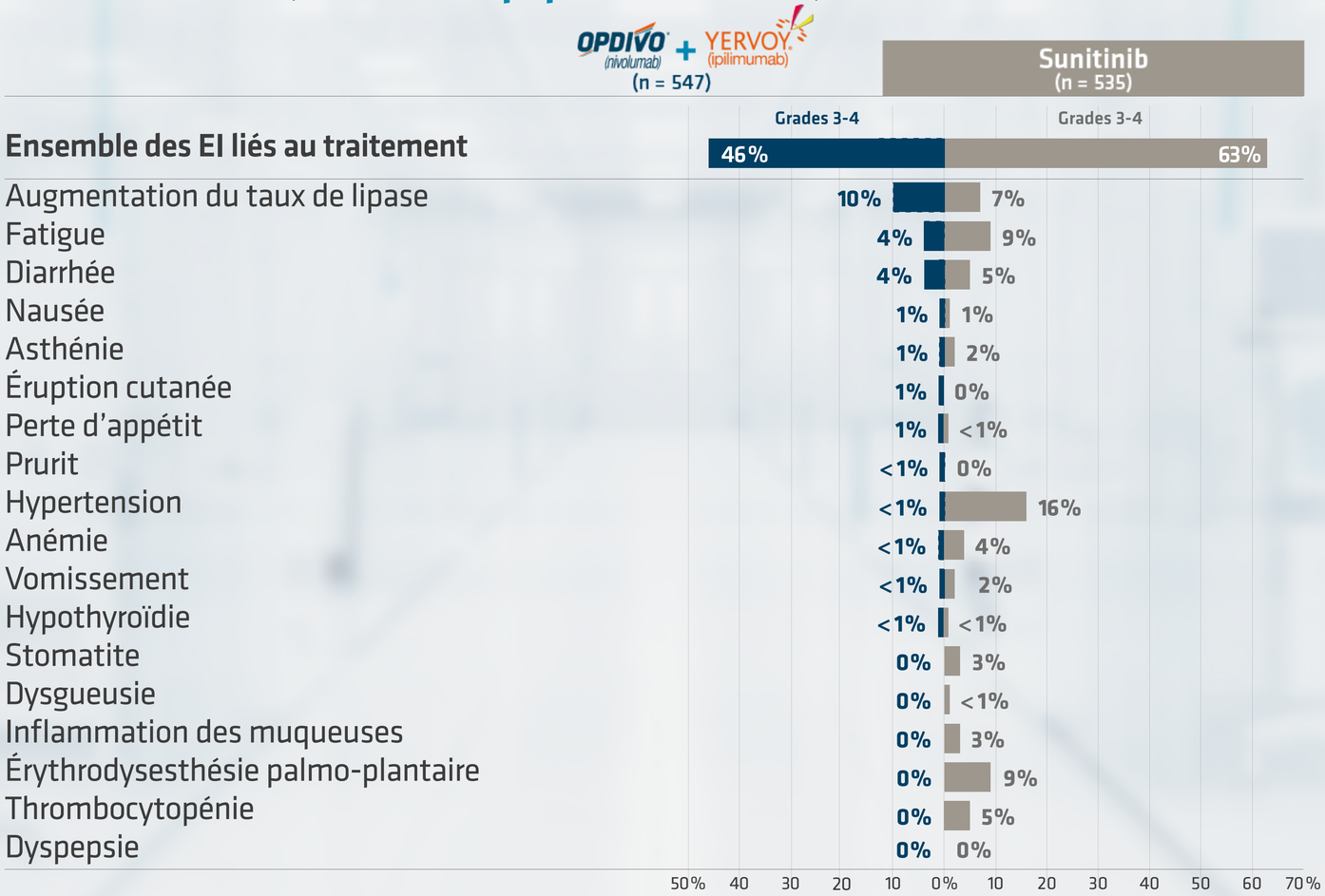
CheckMate 214

Données avec un suivi minimum de 17,5 mois [13R] | Données avec un suivi minimum de 60 mois [16R] | Données avec un suivi minimum de 91 mois [19R]

Effets indésirables - Tous grades | Effets indésirables - Grades 3-4 | Causes d'arrêt du traitement et décès liés au traitement

Effets indésirables (EI) liés au traitement* survenus chez au moins 15 % des patients

(sur toute la population traitée) - Grades 3-4



Près de 30 % d'EI sévères (grades 3-4) **en moins** avec Opdivo® + Yervoy® par rapport au sunitinib

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

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

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

Opdivo® en association à Yervoy® : tolérance de l'étude

CheckMate 214

Données avec un suivi minimum de 17,5 mois [13R] | Données avec un suivi minimum de 60 mois [16R] | Données avec un suivi minimum de 91 mois [19R]

Effets indésirables - Tous grades | Effets indésirables - Grades 3-4 | Causes d'arrêt du traitement et décès liés au traitement

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)

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

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

Opdivo® en association à Yervoy® : tolérance de l'étude

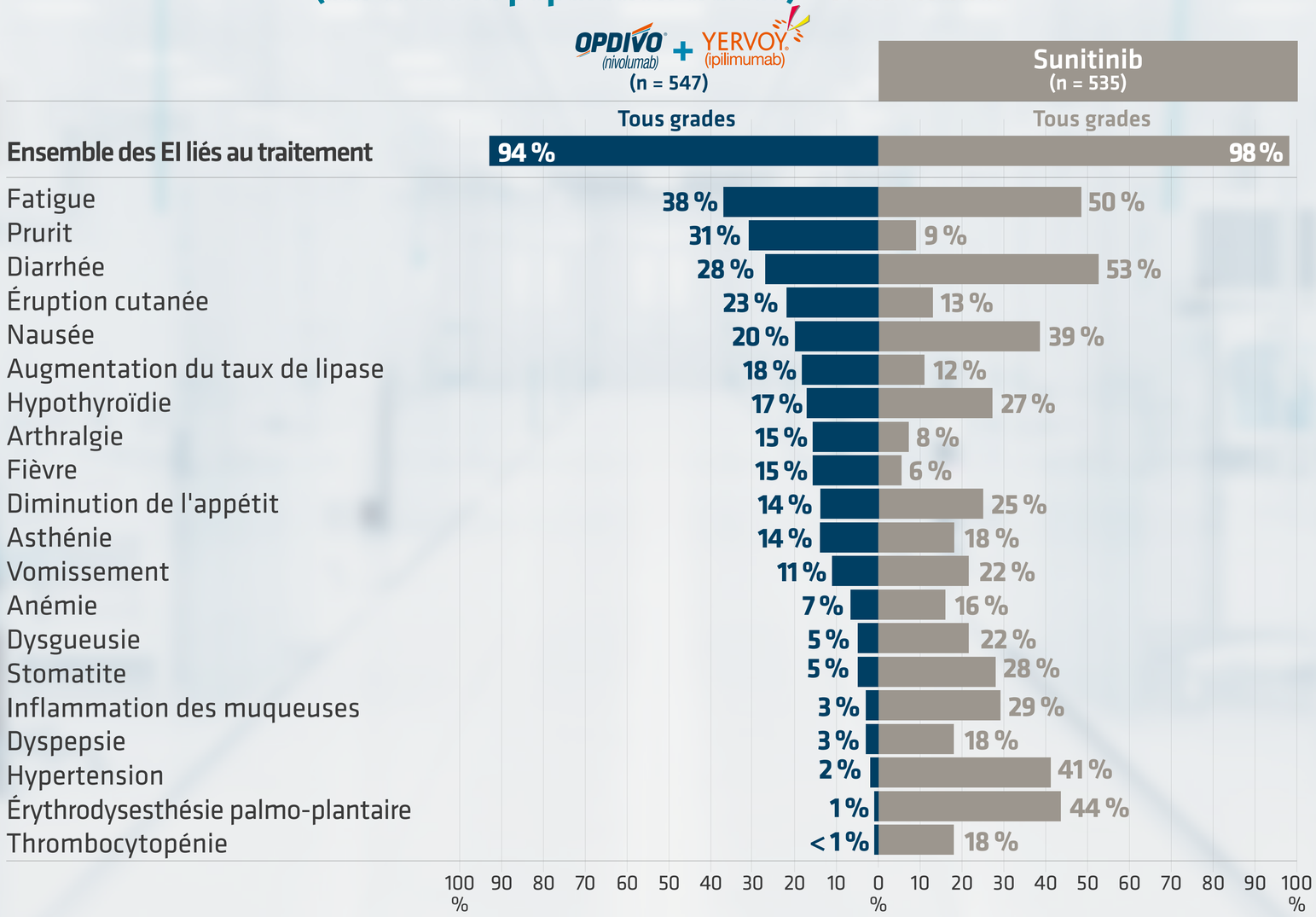
CheckMate 214

Données avec un suivi minimum de 17,5 mois [13R] | Données avec un suivi minimum de 60 mois [16R] | Données avec un suivi minimum de 91 mois [19R]

Effets indésirables - Tous grades | Effets indésirables - Grades 3-4 | Causes d'arrêt du traitement et décès liés au traitement

Effets indésirables (EI) liés au traitement* survenus chez au moins 15 % des patients

(sur toute la population traitée) - Tous Grades



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

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

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

Opdivo® en association à Yervoy® : tolérance de l'étude

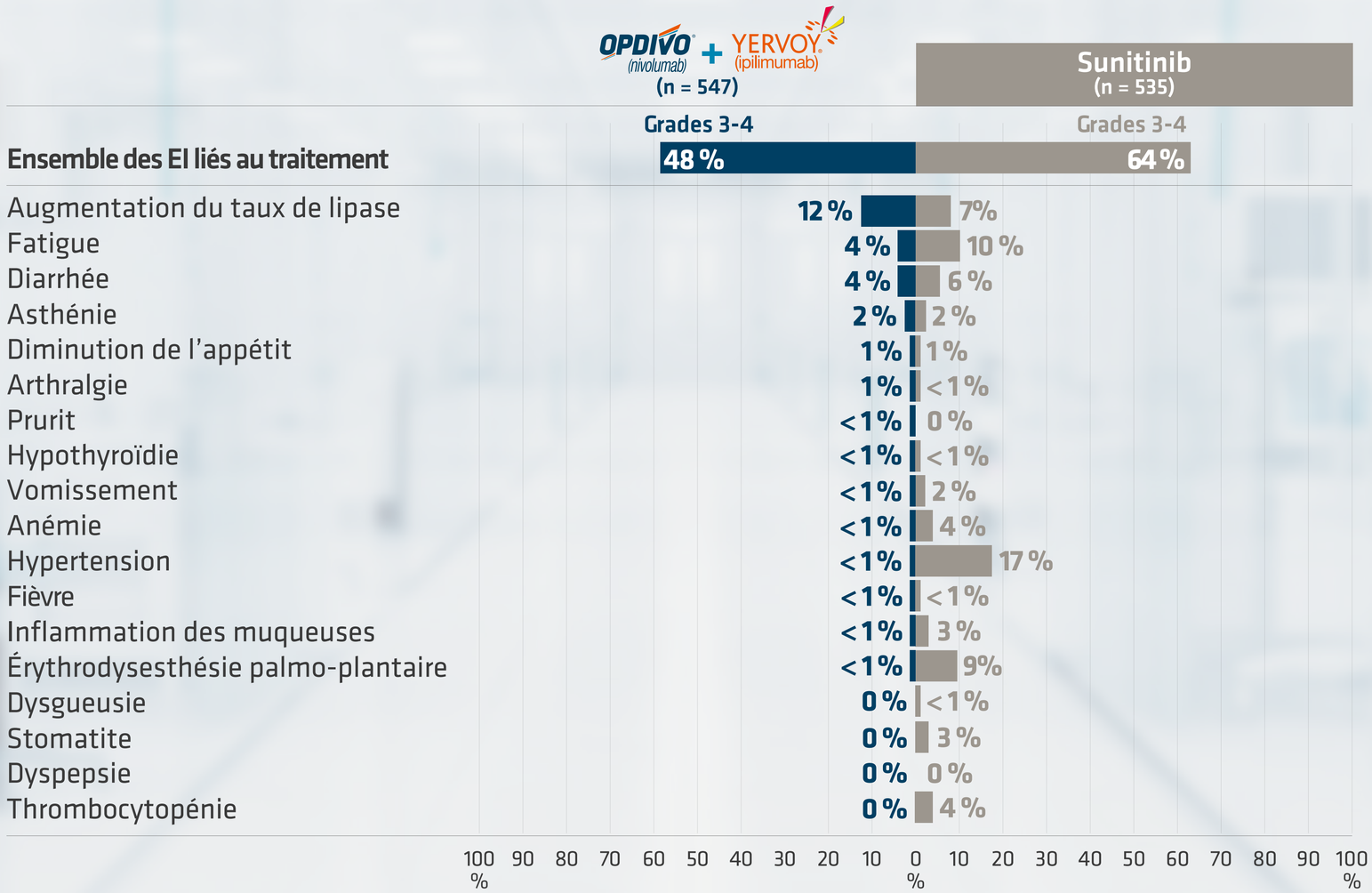
CheckMate 214

Données avec un suivi minimum de 17,5 mois [13R] | **Données avec un suivi minimum de 60 mois [16R]** | Données avec un suivi minimum de 91 mois [19R]

Effets indésirables - Tous grades | **Effets indésirables - Grades 3-4** | Causes d'arrêt du traitement et décès liés au traitement

Effets indésirables (EI) liés au traitement* survenus chez au moins 15 % des patients

(sur toute la population traitée) - Grades 3-4



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

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

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

Opdivo® en association à Yervoy® : tolérance de l'étude

CheckMate 214

Données avec un suivi minimum de 17,5 mois [13R] | Données avec un suivi minimum de 60 mois [16R] | Données avec un suivi minimum de 91 mois [19R]

Effets indésirables - Tous grades | Effets indésirables - Grades 3-4 | Causes d'arrêt du traitement et décès liés au traitement

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®)

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

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

Opdivo® en association à Yervoy® : tolérance de l'étude

CheckMate 214

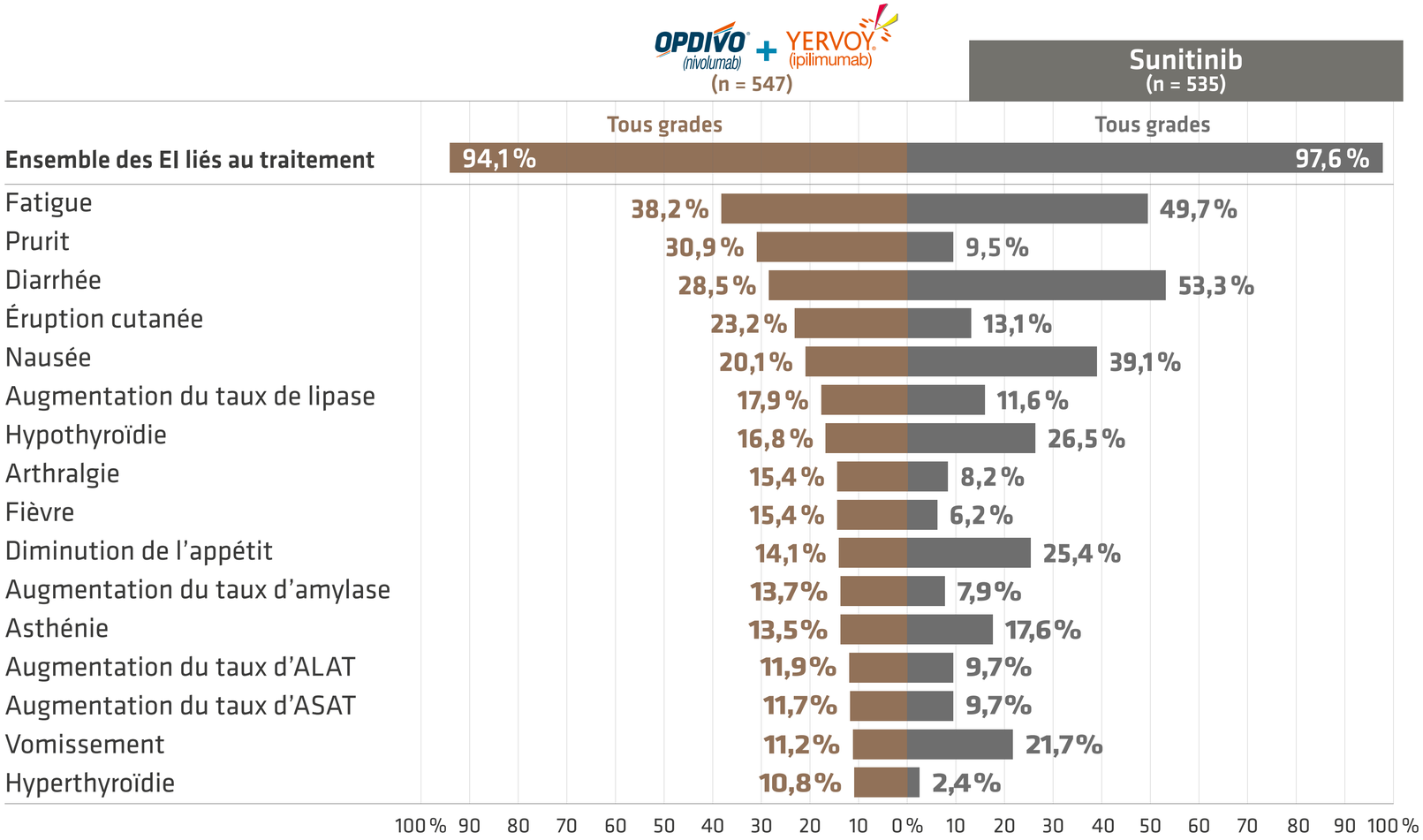
Données avec un suivi minimum de 17,5 mois [13R] | Données avec un suivi minimum de 60 mois [16R] | Données avec un suivi minimum de 91 mois [19R]

Effets indésirables - Tous grades | Effets indésirables - Grades 3-4 | Causes d'arrêt du traitement et décès liés au traitement

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

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

(sur toute la population traitée) - Tous Grades



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

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

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

Opdivo® en association à Yervoy® : tolérance de l'étude

CheckMate 214

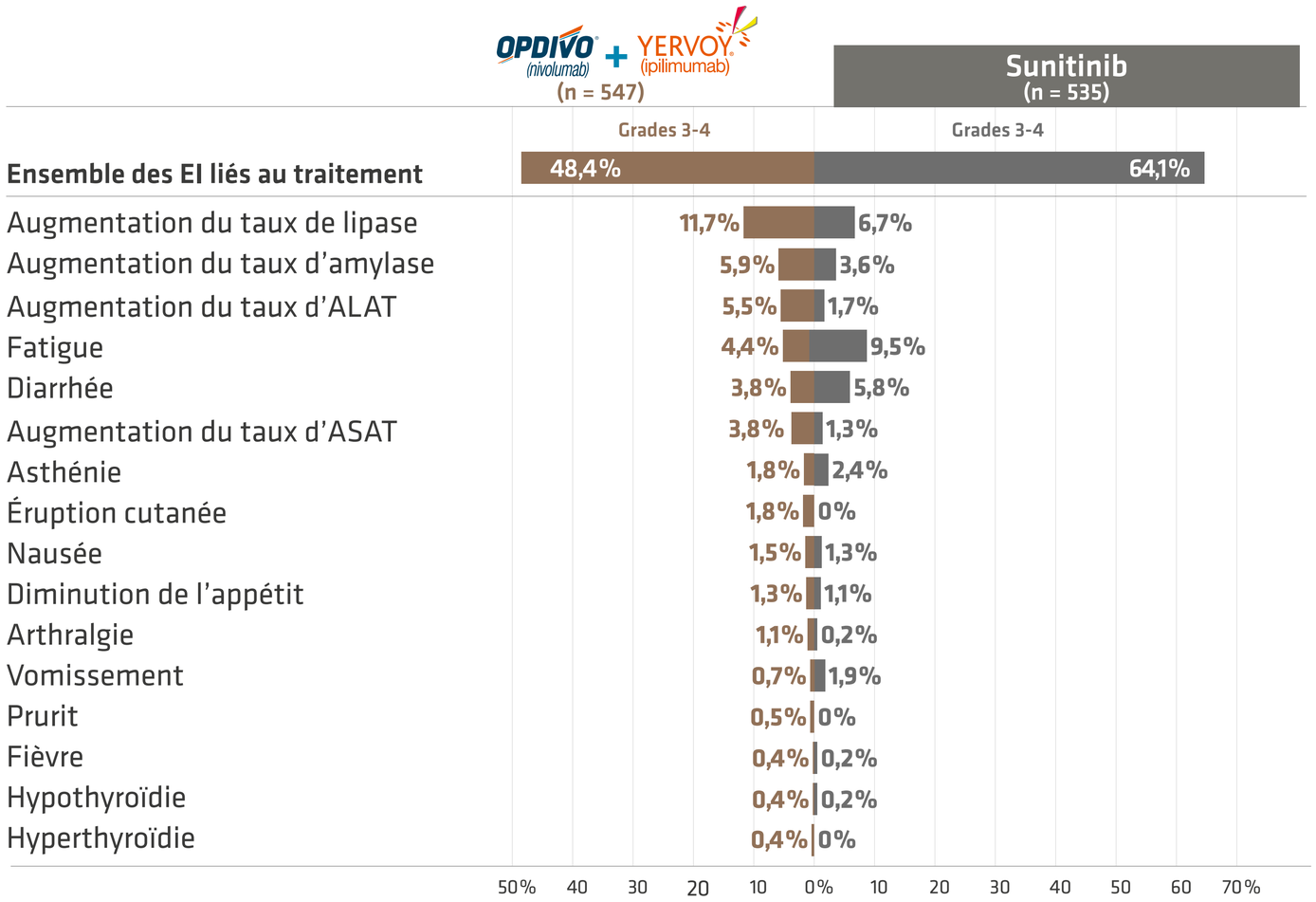
Données avec un suivi minimum de 17,5 mois [13R] | Données avec un suivi minimum de 60 mois [16R] | Données avec un suivi minimum de 91 mois [19R]

Effets indésirables - Tous grades | Effets indésirables - Grades 3-4 | Causes d'arrêt du traitement et décès liés au traitement

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

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

(sur toute la population traitée) - Grades 3-4



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

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

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

Opdivo® en association à Yervoy® : tolérance de l'étude

CheckMate 214

Données avec un suivi minimum de 17,5 mois [13R] | Données avec un suivi minimum de 60 mois [16R] | Données avec un suivi minimum de 91 mois [19R]

Effets indésirables - Tous grades | Effets indésirables - Grades 3-4 | Causes d'arrêt du traitement et décès liés au traitement

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

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

23,6 % **des patients dans le bras Opdivo® + Yervoy®** (129/547)

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®)

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

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

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

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

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

Opdivo® en association à Yervoy® : en 1ère ligne pour vos patients atteints d'un CCR avancé de pronostic intermédiaire/défavorable [1R]

CheckMate 214

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

Étude CheckMate-214 : UNE EFFICACITÉ MAINTENUE DANS LE TEMPS [1R,16R]

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%.

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 %)

Cliquer ici pour retrouver 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.

DÉFINITION DES EXPOSANTS +

Opdivo® en association à Yervoy® : en 1ère ligne pour vos patients atteints d'un CCR avancé de pronostic intermédiaire/défavorable [1R]

Définition des exposants [1R]

a. Proportion de patients en survie globale à 60 mois ($IC_{95\ \%}$) : Opdivo® + Yervoy® 43 % (38 ; 48) ; sunitinib : 31 % (27 ; 36).

b. Survie globale avec Opdivo® + Yervoy®, Hazard Ratio ($IC_{95\ \%}$) : avec un suivi médian de 25,2 mois HR = 0,63 (0,44 ; 0,89) ; avec un suivi minimum de 60 mois HR = 0,68 (0,58 ; 0,81).

c. Taux de réponse complète ($IC_{95\ \%}$) ; $p < 0,0001$: Opdivo® + Yervoy® 11 % (n = 48) ; sunitinib 2 % (n = 9).

d. Durée médiane de réponse ($IC_{95\ \%}$) : Opdivo® + Yervoy® non atteinte (50,9 ; Non Estimé) ; sunitinib: 19,4 mois (15,4 ; 25,1).

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

Depuis 2016¤, 2019* et 2021**, notre expérience dans le CCR avancé donne une autre dimension à leur avenir

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

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

Depuis 2019

1e L*

IMDC Intermédiaire /Défavorable

- Traitement en 1ère ligne chez l'adulte
- Patients de pronostic intermédiaire ou défavorable (score IMDC)

CheckMate 214

OPDIVO® (nivolumab) + cabozantinib

Depuis 2021

1e L**

- Traitement en 1ère ligne chez l'adulte

CheckMate 9ER

OPDIVO® (nivolumab)

Depuis 2016

2e L¤

Après anti-VEGF

- Traitement en 2ème ligne chez l'adulte
- Après échec d'un traitement anti-VEGF

CheckMate 025

¤ Opdivo® a obtenu une AMM en 2ème ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé le 04/04/2016 [18R].
* Opdivo® et Yervoy® ont obtenu une AMM en 1ère ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé chez des patients adultes de pronostic intermédiaire/défavorable le 11/01/2019 [12R].
** Opdivo® en association au cabozantinib a obtenu une AMM en 1ère ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé le 13/04/2021 [15R].

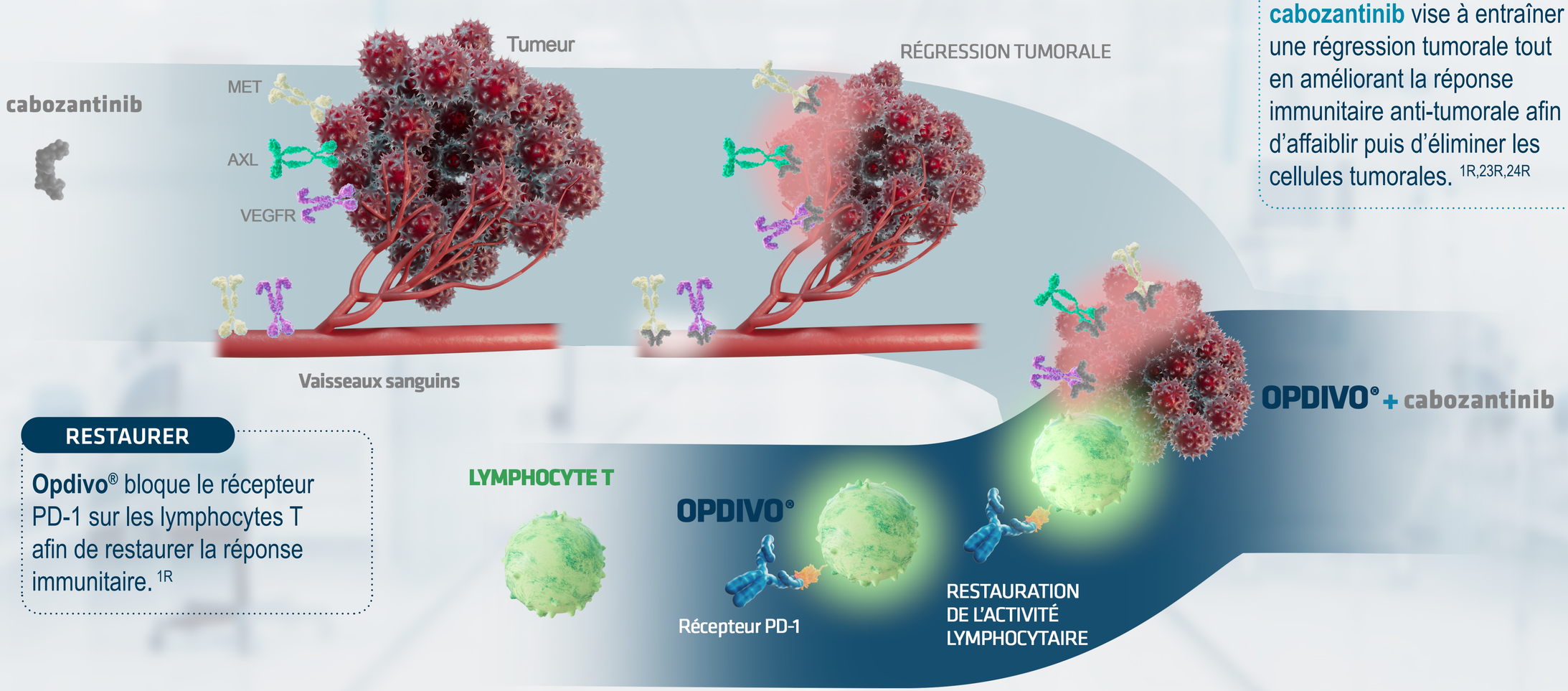
Mécanisme d'action Opdivo® + cabozantinib [1R,23R,24R]

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. [23R,24R]

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. [1R,23R,24R]



RESTAURER

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

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

Opdivo® en association au cabozantinib : méthodologie de l'étude CheckMate-9ER [25R]

CheckMate 9ER

CheckMate-9ER : étude de phase III, randomisée, en ouvert, dans le carcinome à cellules rénales avancé en 1ère ligne [25R]

POPULATION (n = 651)

Patients adultes non précédemment traités atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé ou métastatique avec une composante à cellules claires

Randomisation 1:1

Stratification selon :
- Région géographique
- Score pronostic IMDC
- Statut PD-L1

Association Opdivo® + cabozantinib (n = 323)

Opdivo® 240 mg* IV Q2S**
+
cabozantinib 40 mg par voie orale une fois par jour

Sunitinib (n = 328)

Sunitinib 50 mg par voie orale pendant 4 semaines suivi d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines

CRITÈRE PRINCIPAL

- Survie sans progression (SSP)

CRITÈRES 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.

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'ÉLIGIBILITÉ

CARACTÉRISTIQUES PATIENTS

*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.
**Q2S : toutes les 2 semaines.

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

Opdivo® en association au cabozantinib : méthodologie de l'étude CheckMate-9ER [25R]

CheckMate 9ER

CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ [25R]

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 ≥ 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.

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

*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.
**Q2S : toutes les 2 semaines.

Opdivo® en association au cabozantinib : méthodologie de l'étude CheckMate-9ER [25R]

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS À L'INCLUSION [25R]

	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 Karnosfsky†, 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)



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

† 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 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.
**Q2S : toutes les 2 semaines.

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

Opdivo® en association au cabozantinib : méthodologie de l'étude CheckMate-9ER [25R]

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS À L'INCLUSION [25R]

	Opdivo® + cabozantinib (n = 323)	Sunitinib (n = 328)
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)



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

‡ 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 définis à l'inclusion selon les critères RECIST version 1.1. les nombres de sites avec lésions cibles ou non cibles n'était pas rapporté pour 1 patient dans le groupe Opdivo® en association au cabozantinib et pour 3 patients dans le groupe sunitinib.

*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.
**Q2S : toutes les 2 semaines.

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

Opdivo® en association au cabozantinib dans le traitement d'un carcinome à cellules rénales avancé [6R,7R]

OPDIVO® (nivolumab) + cabozantinib

Place dans la stratégie thérapeutique

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 d'Opdivo® (nivolumab) en association au cabozantinib, comme celles des autres associations comportant une immunothérapie actuellement disponibles, n'est pas établie dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal avec une histologie autre que à cellules claires [6R].

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 [7R].

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

Opdivo® en association au cabozantinib : survie sans progression

CheckMate 9ER

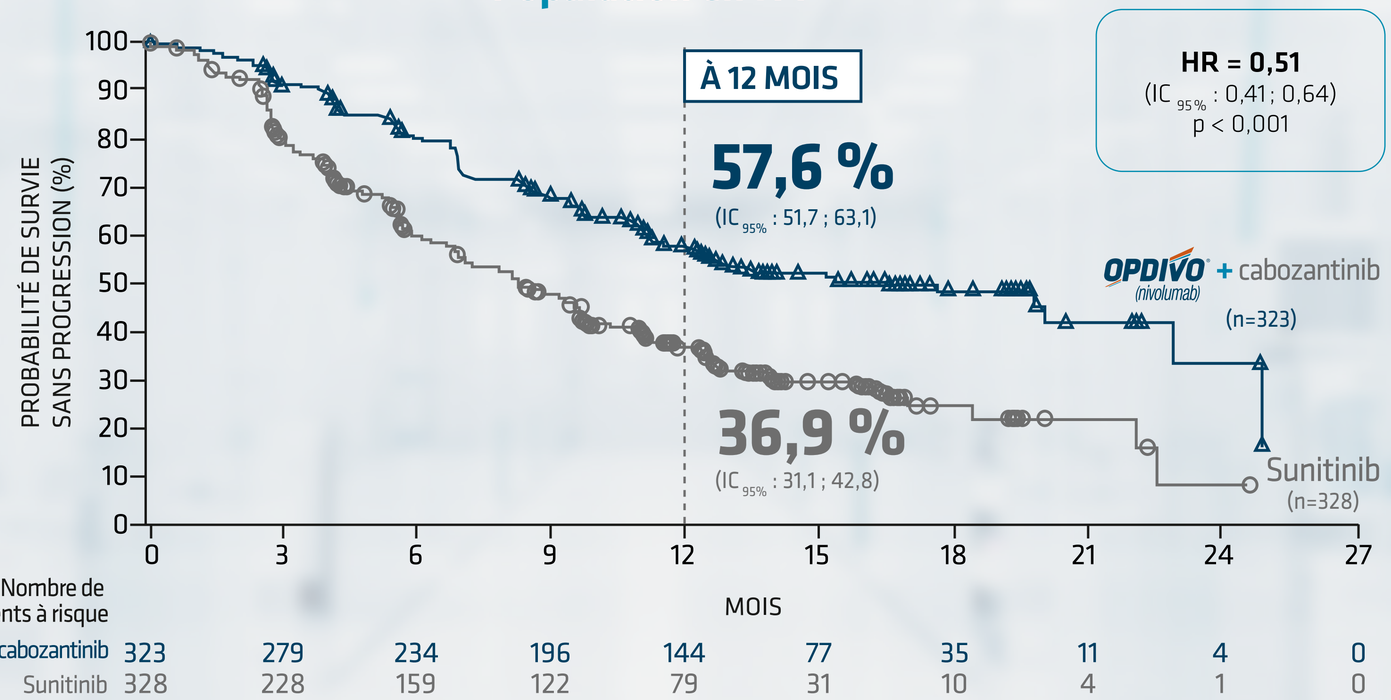
Cliquez ici pour retrouver la place dans la stratégie thérapeutique complète de l'association Opdivo®/cabozantinib dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

Données avec un suivi médian de 18,1 mois [1R,25R]

Données avec un suivi médian de 44,0 mois [26R]

Survie sans progression (SSP, courbes de Kaplan Meier)* avec un suivi médian de 18,1 mois
Critère principal de l'étude

Population en ITT



Nombre de patients à risque										
Opdivo® + cabozantinib	323	279	234	196	144	77	35	11	4	0
Sunitinib	328	228	159	122	79	31	10	4	1	0

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)

* La survie sans progression était évaluée par une Revue centrale indépendante en aveugle .

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

Opdivo® en association au cabozantinib : survie sans progression

CheckMate 9ER

Cliquez ici pour retrouver 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.

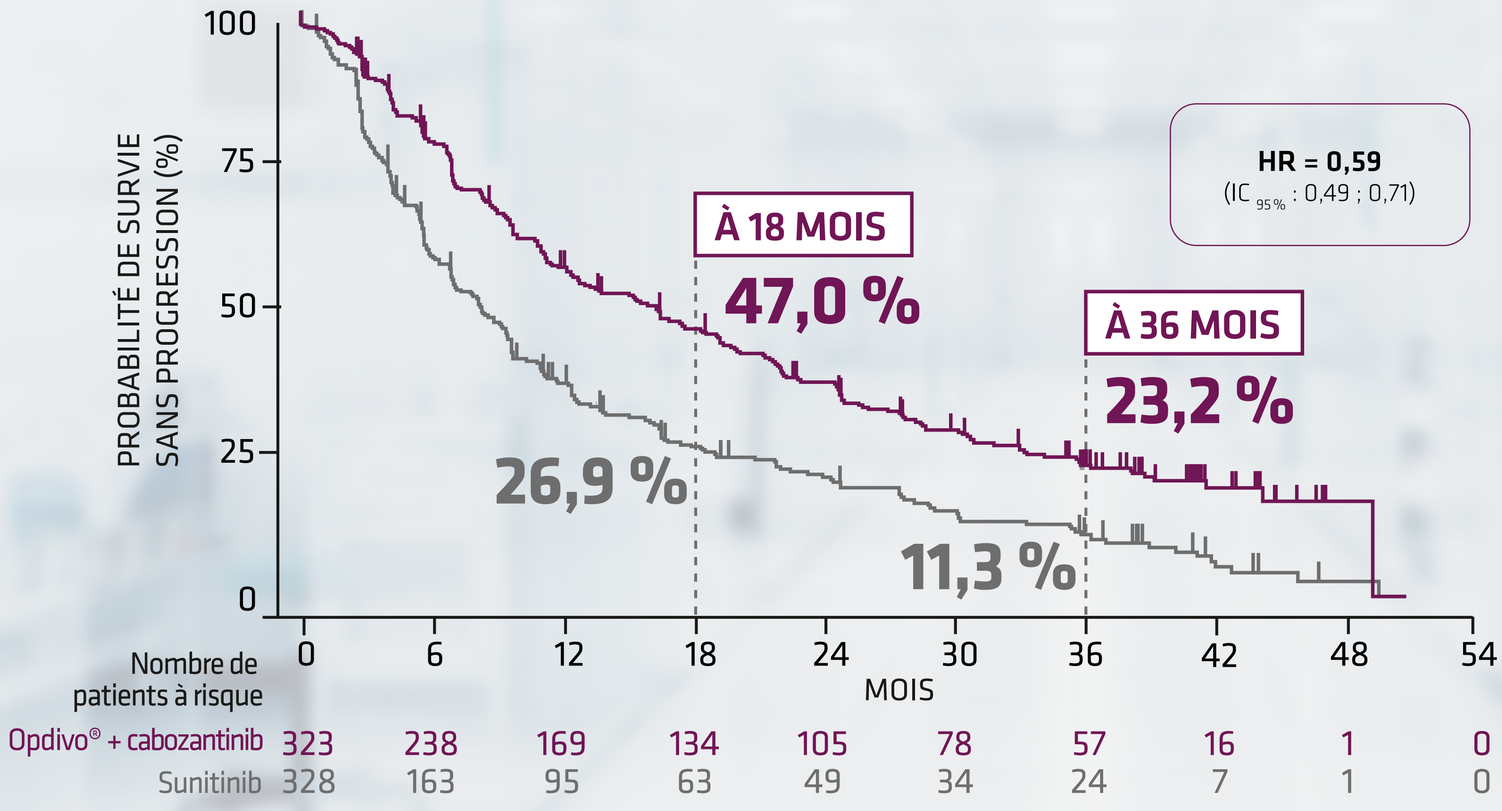
Données avec un suivi médian de 18,1 mois [1R,25R]

Données avec un suivi médian de 44,0 mois [26R]

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 médian de 44,0 mois
Critère principal de l'étude

Population en ITT



Médiane de la survie sans progression
dans le bras
Opdivo® + cabozantinib

16,6 mois
(IC 95% : 12,8 ; 19,5)

vs

Sunitinib
8,4 mois
(IC 95% : 7,0 ; 9,7)

* La survie sans progression était évaluée par une Revue centrale indépendante en aveugle .

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

Opdivo® en association au cabozantinib : survie globale

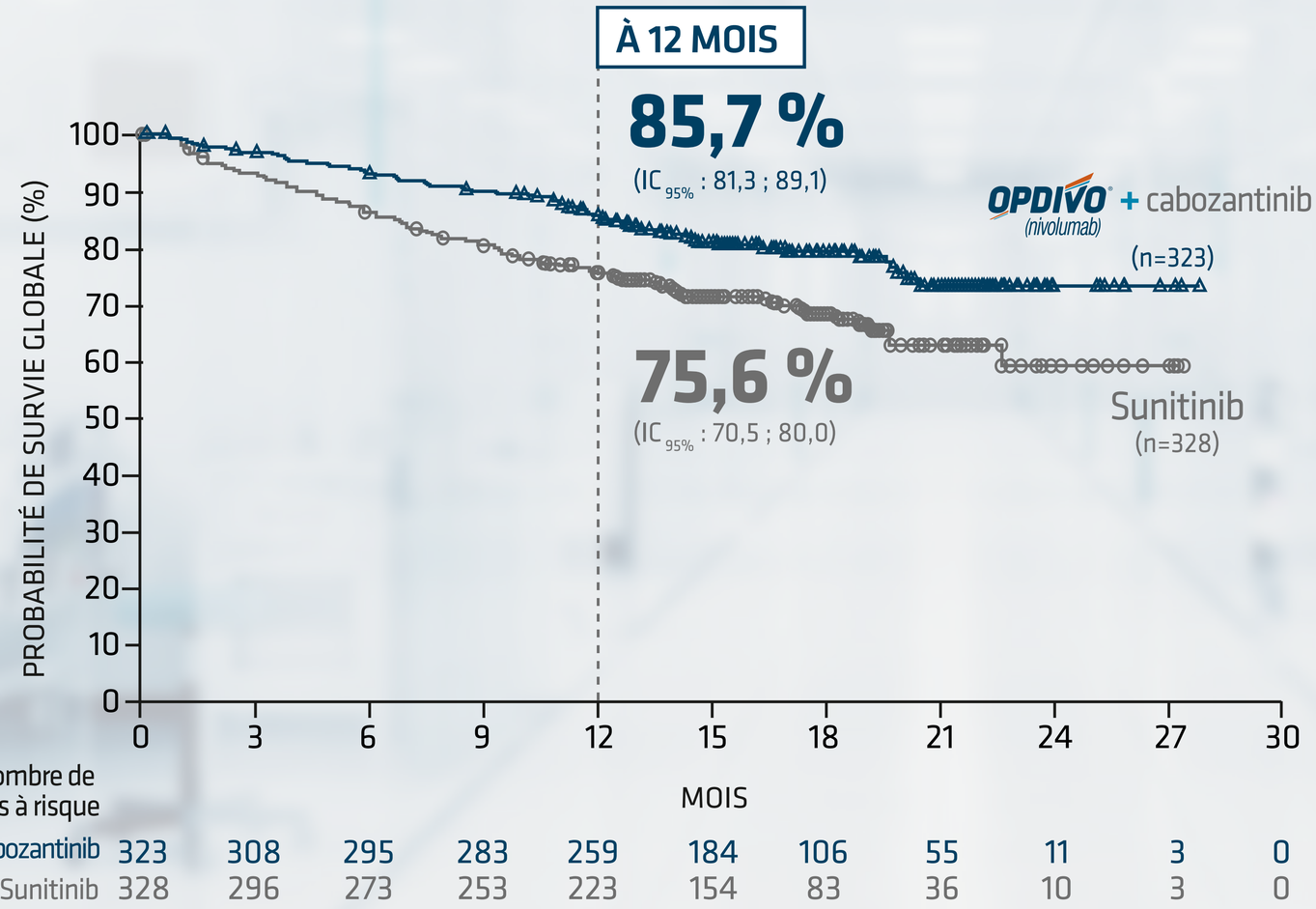
CheckMate 9ER

Cliquez ici pour retrouver 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 avec un suivi médian de 18,1 mois [1R,25R] | Données avec un suivi médian de 44,0 mois [26R]

Survie globale (SG, courbes de Kaplan Meier) avec un suivi médian de 18,1 mois
Critère secondaire de l'étude

Population en ITT



-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)

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

Opdivo® en association au cabozantinib : survie globale

CheckMate 9ER

Cliquez ici pour retrouver 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.

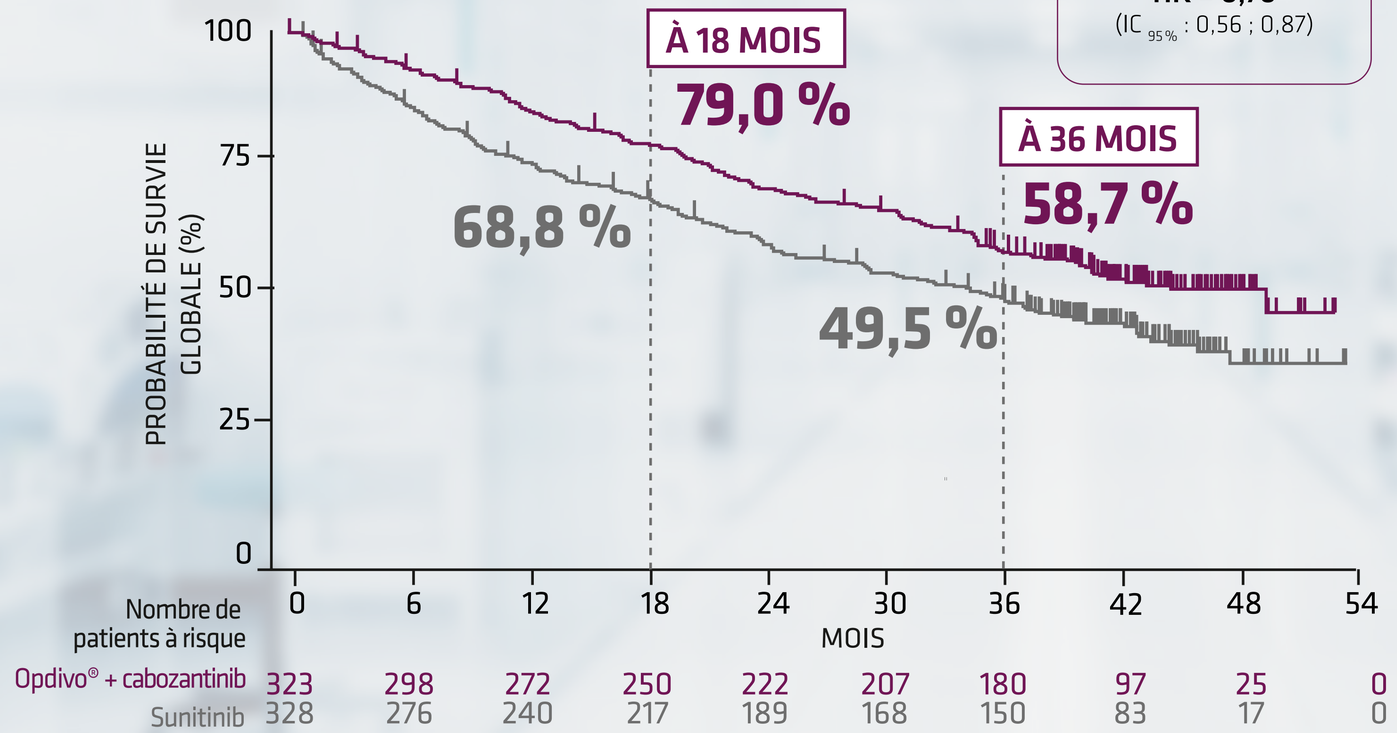
Données avec un suivi médian de 18,1 mois [1R,25R]

Données avec un suivi médian de 44,0 mois [26R]

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 médian de 44,0 mois
Critère secondaire de l'étude

Population en ITT



Survie globale
dans le bras
Opdivo® + cabozantinib
49,5 mois
($IC_{95\%}$: 40,3 ; NE)

vs

Sunitinib
35,5 mois
($IC_{95\%}$: 29,2 ; 42,3)

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

Opdivo® en association au cabozantinib : taux de réponse objective

CheckMate 9ER

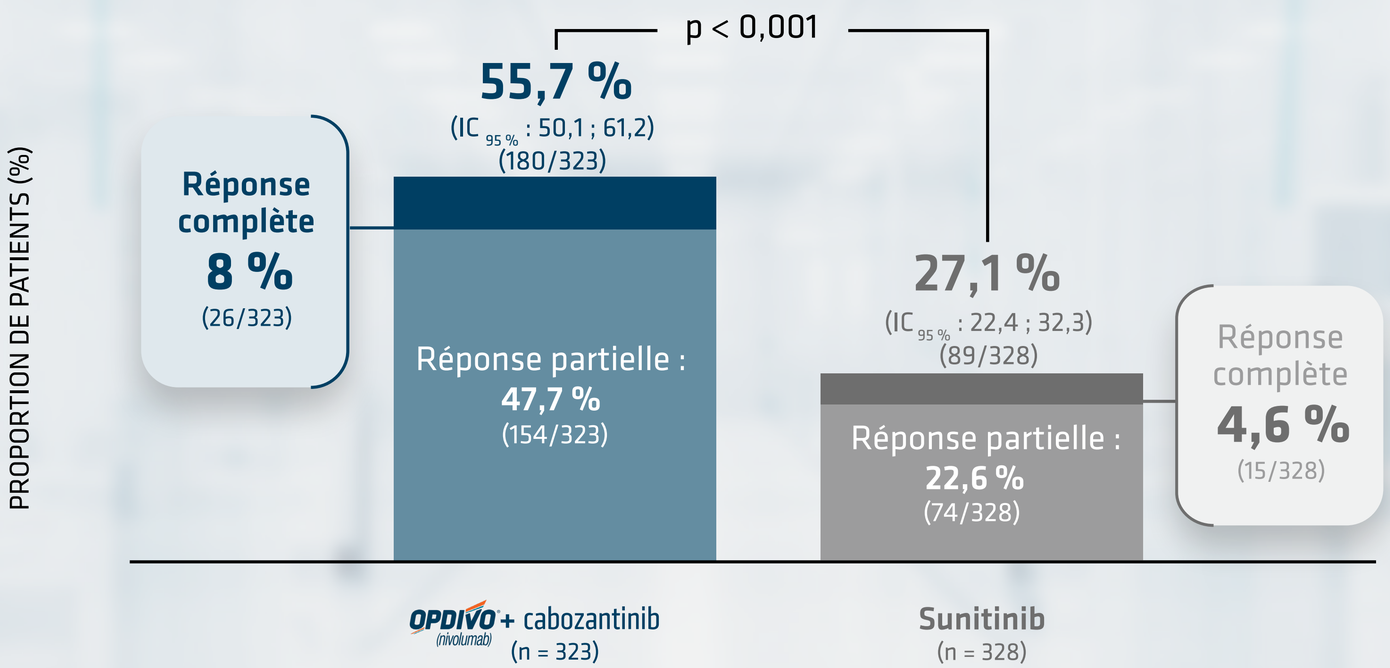
Cliquez ici pour retrouver la place dans la stratégie thérapeutique complète de l'association Opdivo®/cabozantinib dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

Données avec un suivi médian de 18,1 mois [1R,25R]

Données avec un suivi médian de 44,0 mois [26R]

Taux de réponse objective avec un suivi médian de 18,1 mois
Critère secondaire de l'étude

Population en ITT



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

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

MALADIE STABLE

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

Opdivo® en association au cabozantinib : taux de réponse objective

CheckMate 9ER

Cliquez ici pour retrouver 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 AVEC UN SUIVI MÉDIAN DE 18,1 MOIS [1R,25R]

Maladie stable

Population en ITT

	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 %

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

Cliquez ici pour retrouver 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.

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

Opdivo® en association au cabozantinib : taux de réponse objective

CheckMate 9ER

Cliquez ici pour retrouver 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.

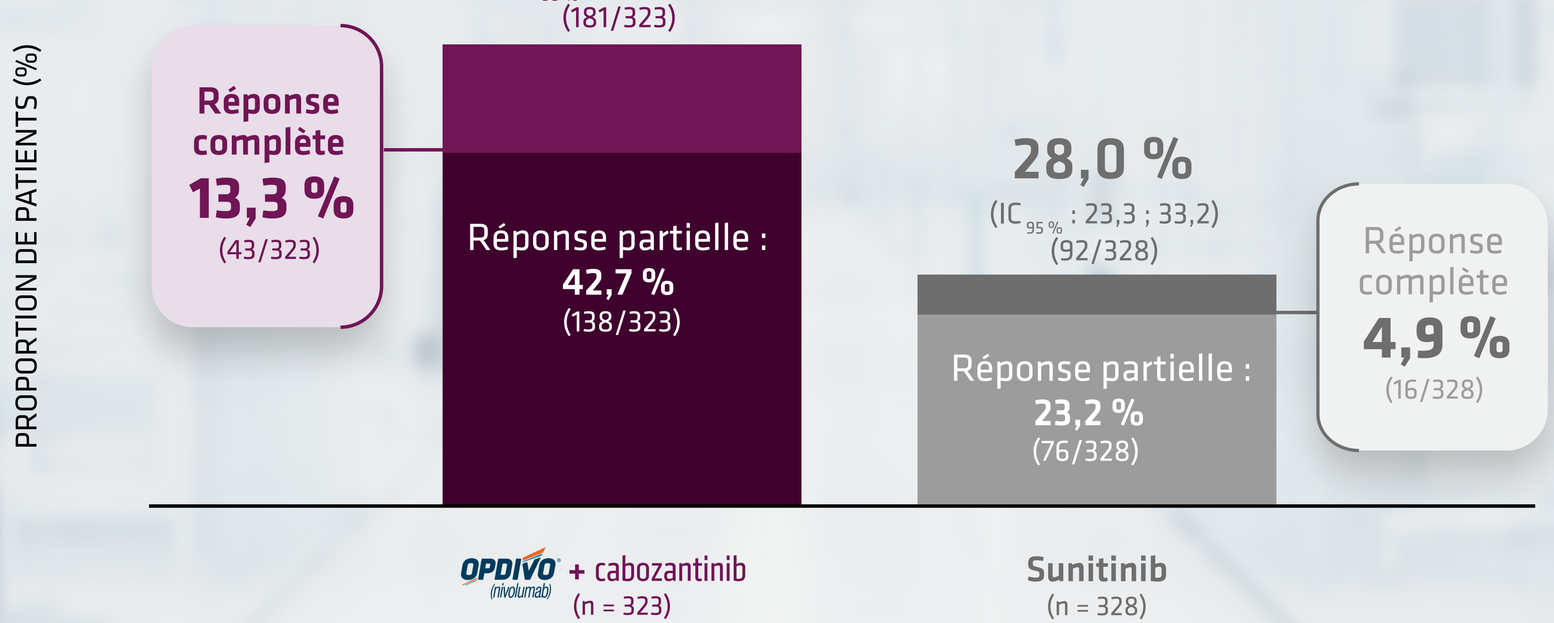
Données avec un suivi médian de 18,1 mois [1R,25R]

Données avec un suivi médian de 44,0 mois [26R]

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 médian de 44,0 mois
Critère secondaire de l'étude

Population en ITT



MALADIE STABLE

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

Opdivo® en association au cabozantinib : taux de réponse objective

CheckMate 9ER

Cliquez ici pour retrouver 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 AVEC UN SUIVI MÉDIAN DE 44,0 MOIS [26R]

Maladie stable

Population en ITT

	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 %

Cliquez ici pour retrouver 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.

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

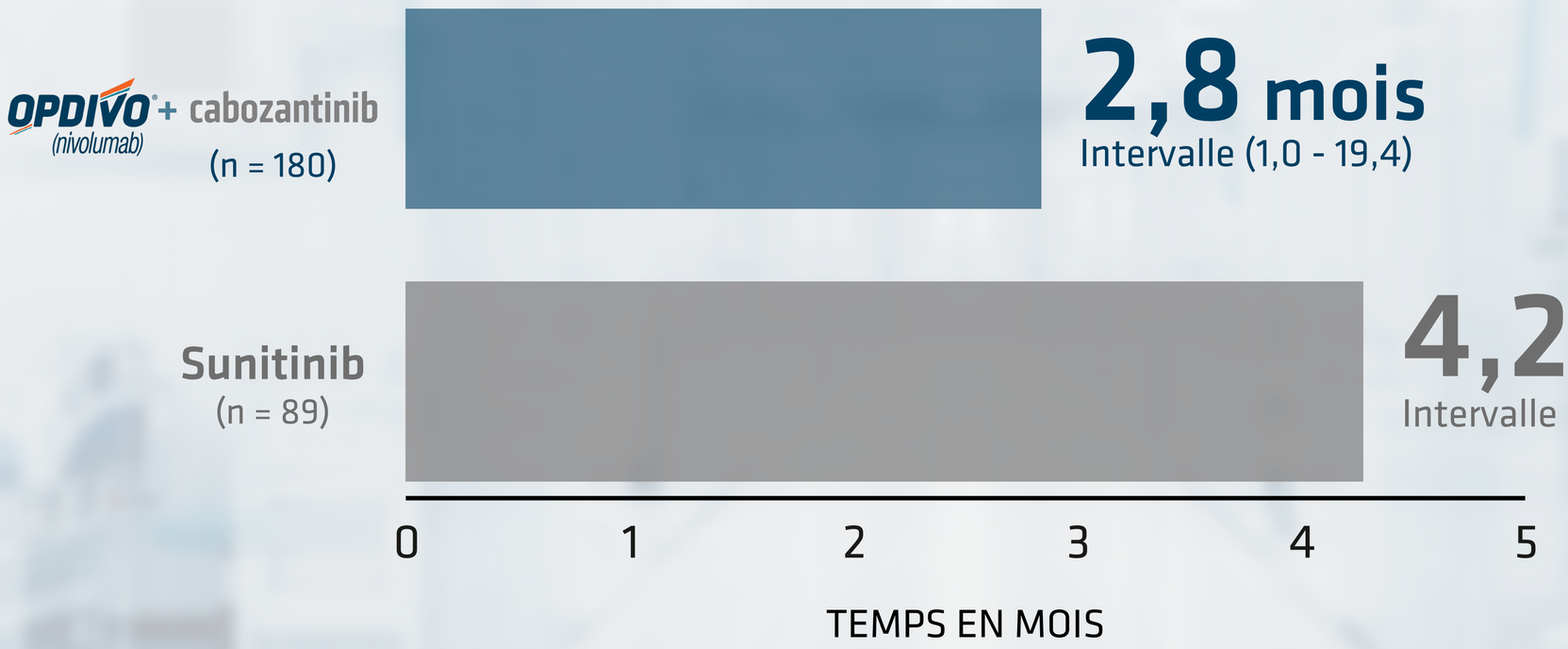
Opdivo® en association au cabozantinib : délai de réponse

CheckMate
9ER

Cliquez ici pour retrouver 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.

Délai médian de réponse en mois ($IC_{95\,\%}$) pour un suivi médian de 18,1 mois [25R]

Population en ITT



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).

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

Opdivo® en association au cabozantinib : durée de réponse

CheckMate 9ER

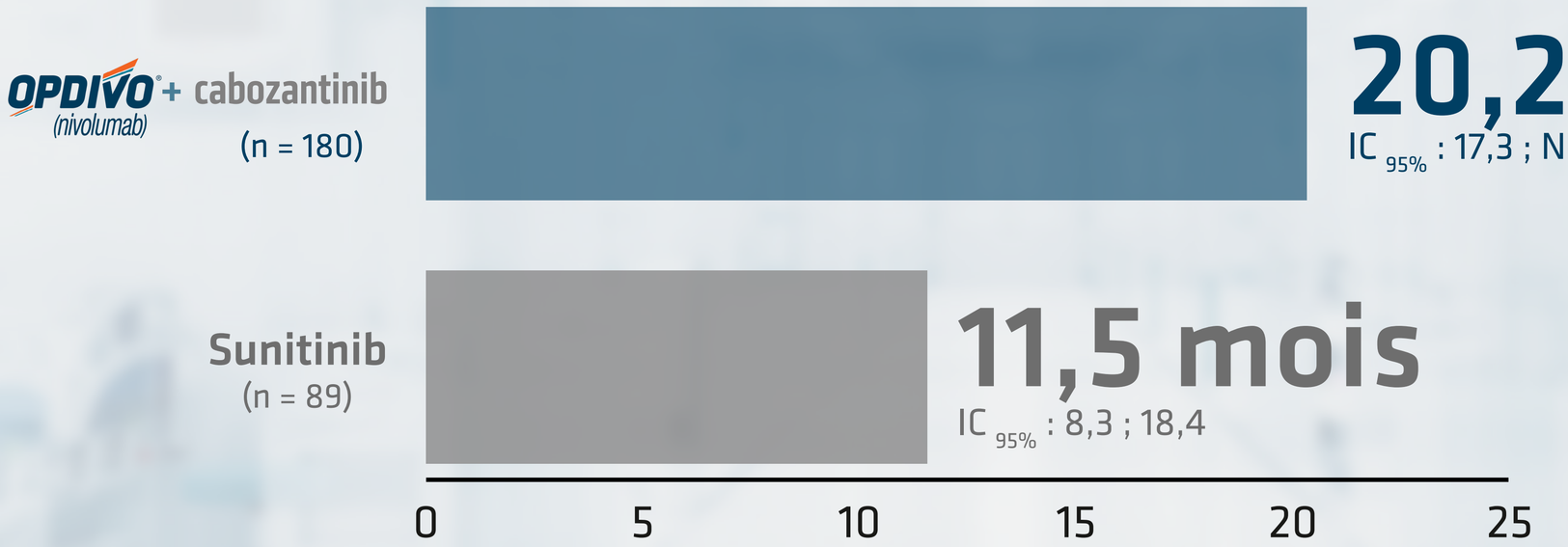
Cliquez ici pour retrouver la place dans la stratégie thérapeutique complète de l'association Opdivo®/cabozantinib dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

Données avec un suivi médian de 18,1 mois [1R,25R]

Données avec un suivi médian de 44,0 mois [26R]

Durée médiane de réponse en mois ($IC_{95\ \%}$) avec un suivi médian de 18,1 mois

Population en ITT



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).

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

Opdivo® en association au cabozantinib : durée de réponse

CheckMate
9ER

Cliquez ici pour retrouver 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.

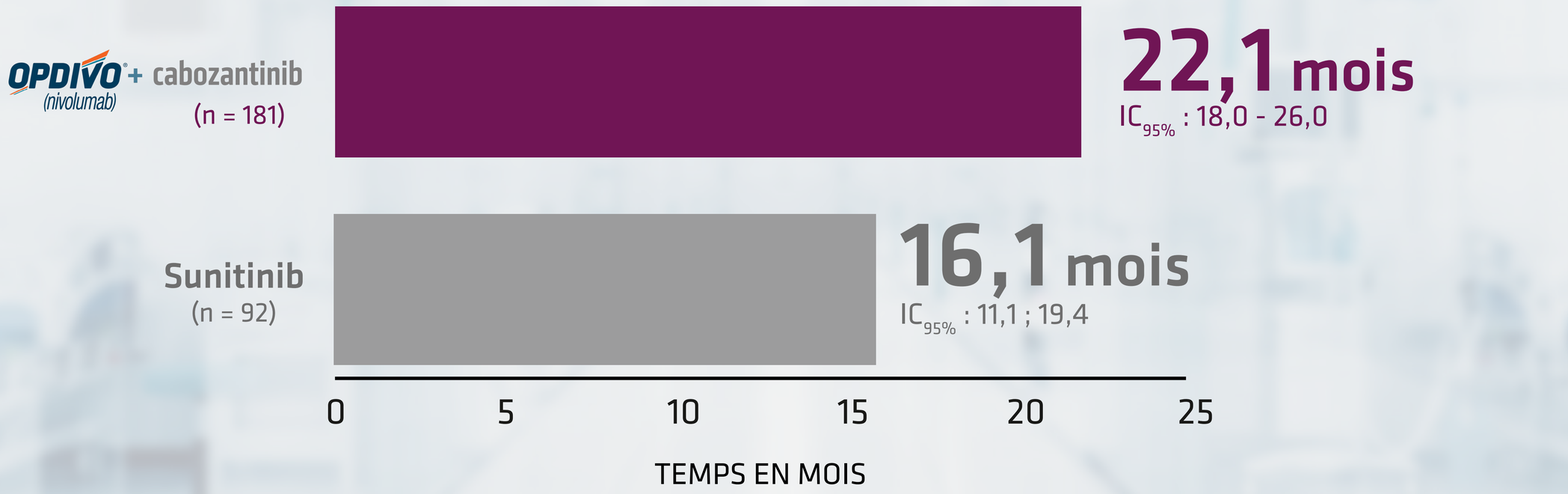
Données avec un suivi médian de 18,1 mois [1R,25R]

Données avec un suivi médian de 44,0 mois [26R]

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 médian de 44,0 mois

Population en ITT



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).

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

Opdivo® en association au cabozantinib : tolérance de l'étude

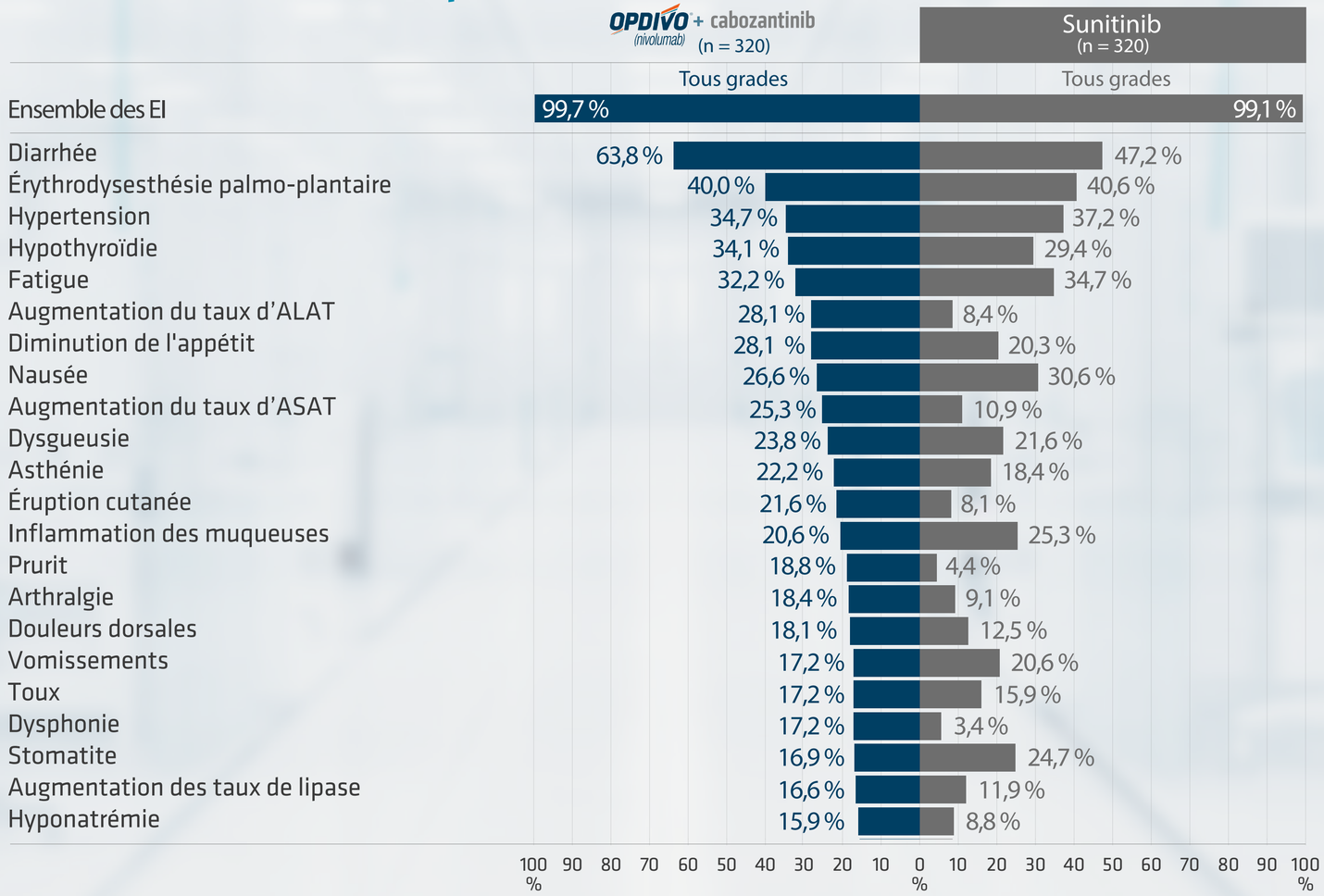
CheckMate 9ER

Données avec un suivi médian de 18,1 mois [1R,25R] | Données avec un suivi médian de 44,0 mois [26R]

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

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

Population en ITT - Tous Grades



* 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

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

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

Opdivo® en association au cabozantinib : tolérance de l'étude

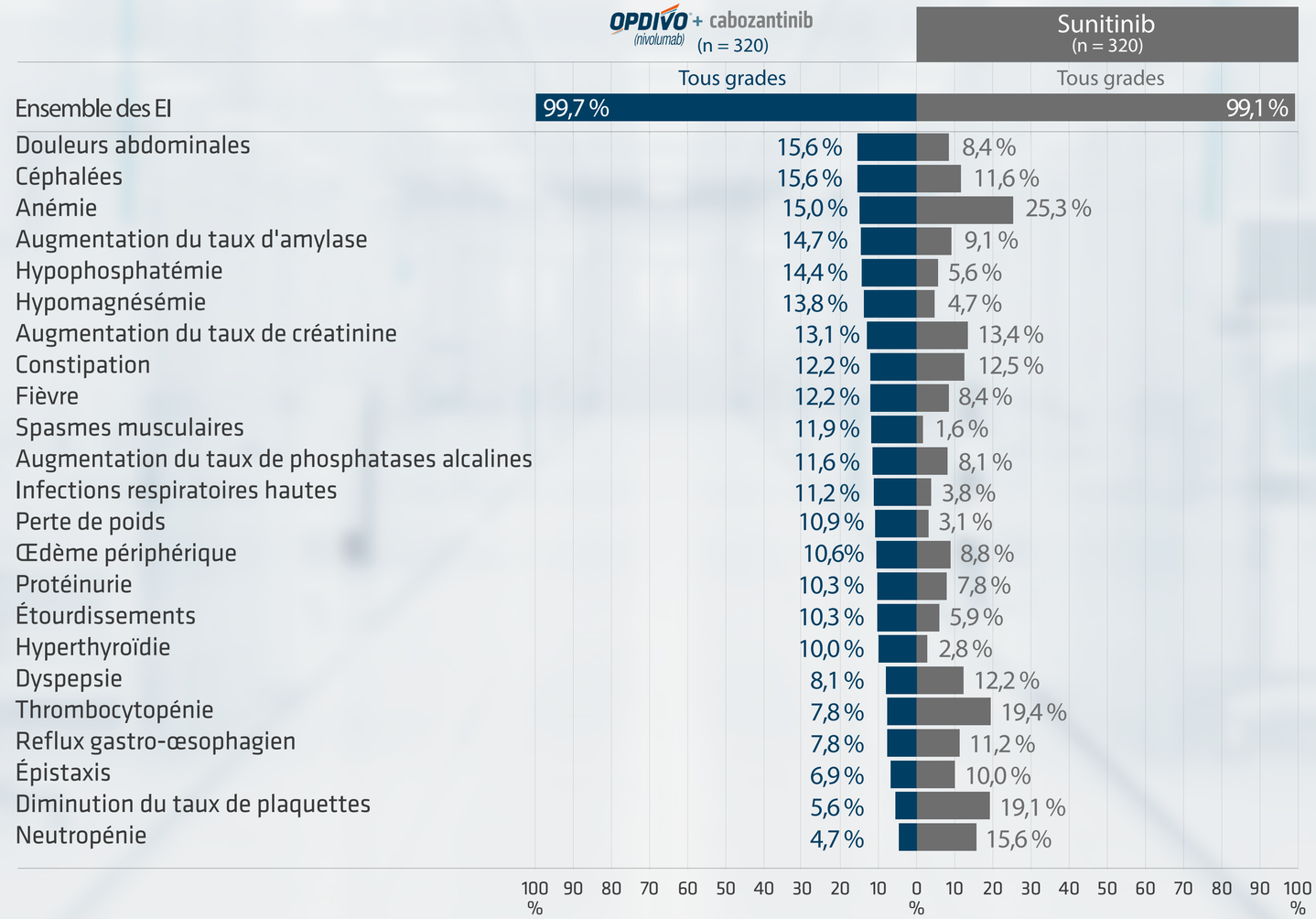
CheckMate 9ER

Données avec un suivi médian de 18,1 mois [1R,25R] | Données avec un suivi médian de 44,0 mois [26R]

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

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

Population en ITT - Tous Grades



* 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

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

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

Opdivo® en association au cabozantinib : tolérance de l'étude

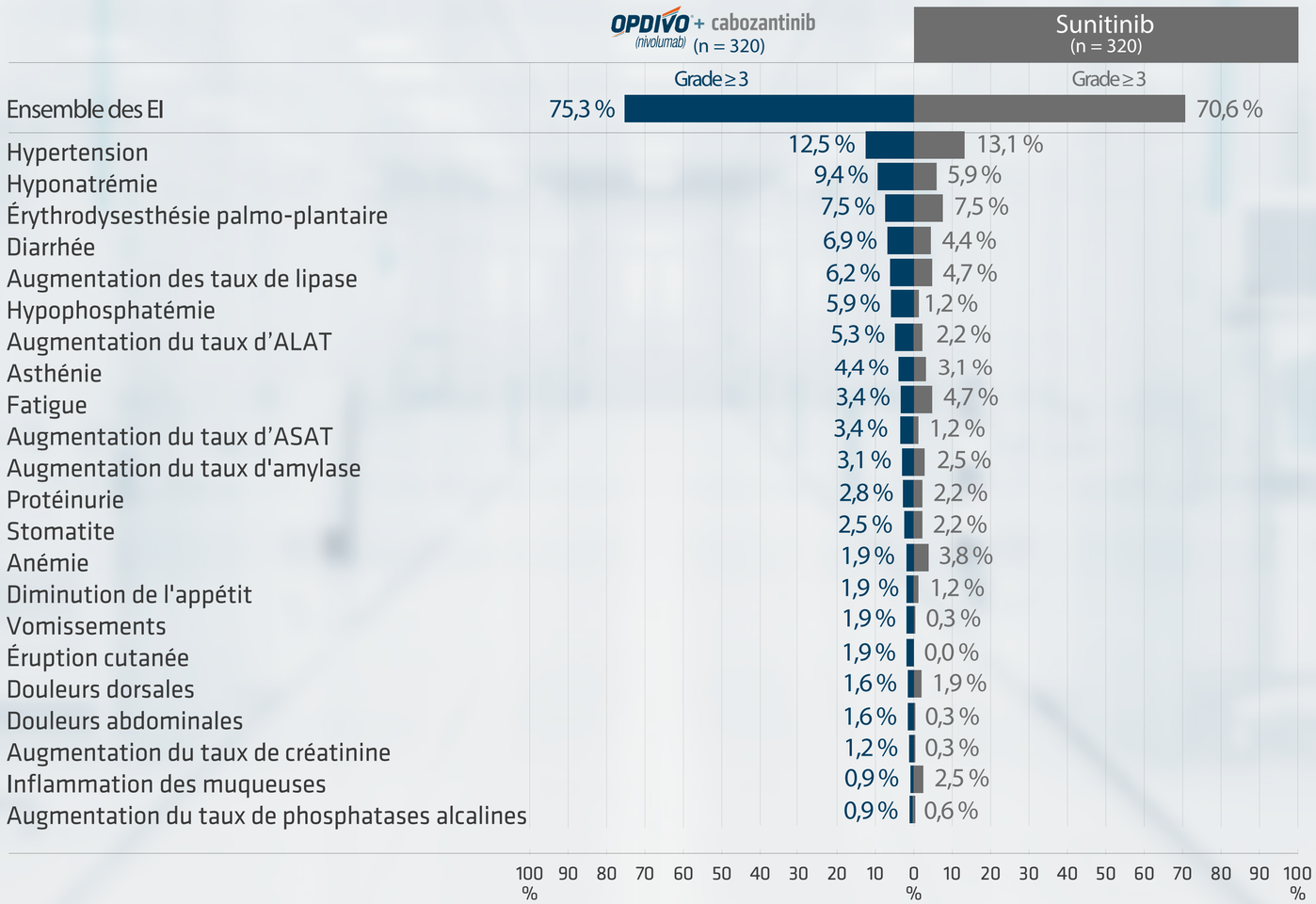
CheckMate 9ER

Données avec un suivi médian de 18,1 mois [1R,25R] | Données avec un suivi médian de 44,0 mois [26R]

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

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

Population en ITT - Grade ≥ 3



* 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

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

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

Opdivo® en association au cabozantinib : tolérance de l'étude

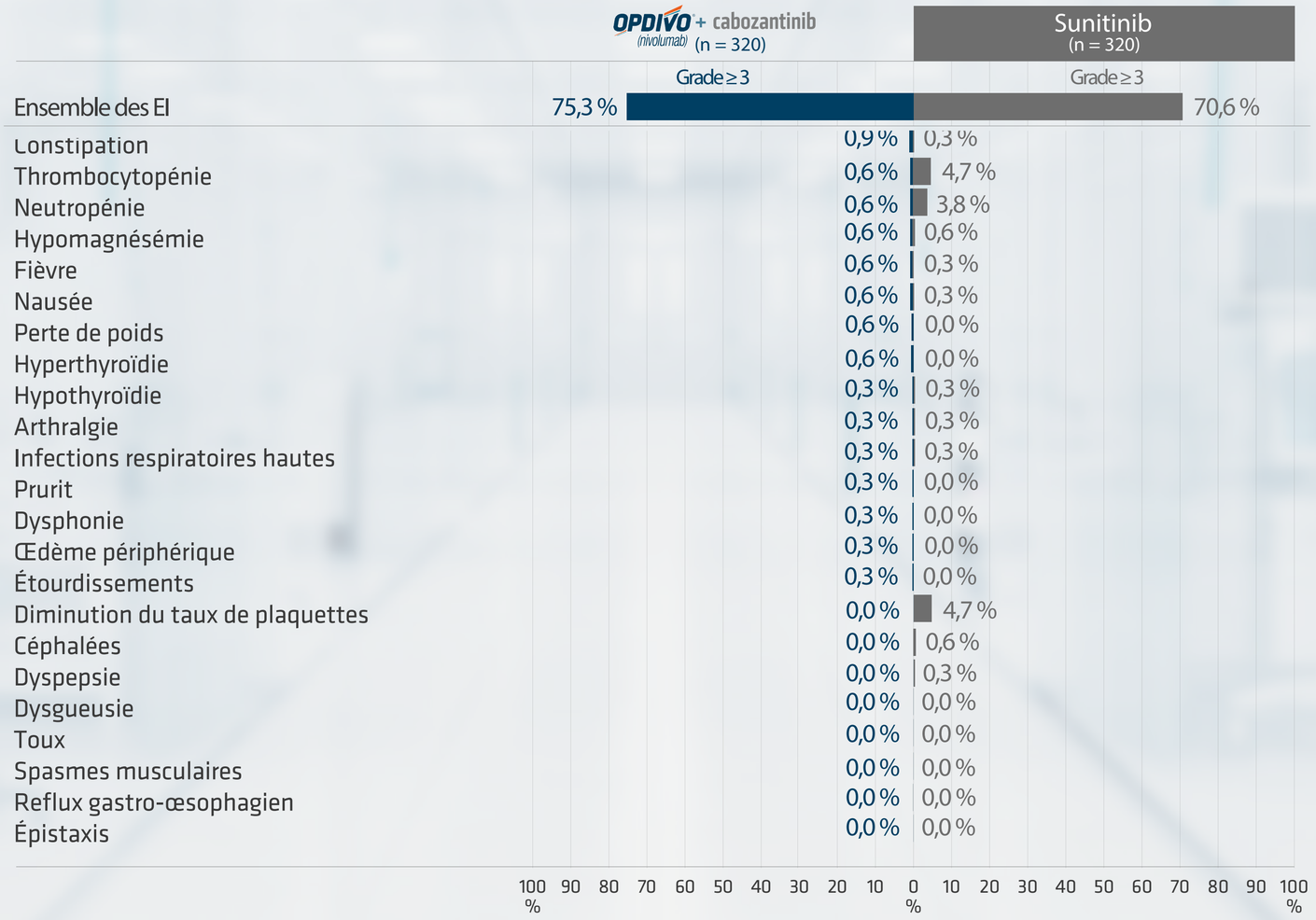
CheckMate 9ER

Données avec un suivi médian de 18,1 mois [1R,25R] | Données avec un suivi médian de 44,0 mois [26R]

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

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

Population en ITT - Grade ≥ 3



* 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

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

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

Opdivo® en association au cabozantinib : tolérance de l'étude

CheckMate 9ER

Données avec un suivi médian de 18,1 mois [1R,25R] | Données avec un suivi médian de 44,0 mois [26R]

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

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

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)

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

Opdivo® en association au cabozantinib : tolérance de l'étude

CheckMate 9ER

Données avec un suivi médian de 18,1 mois [1R,25R]

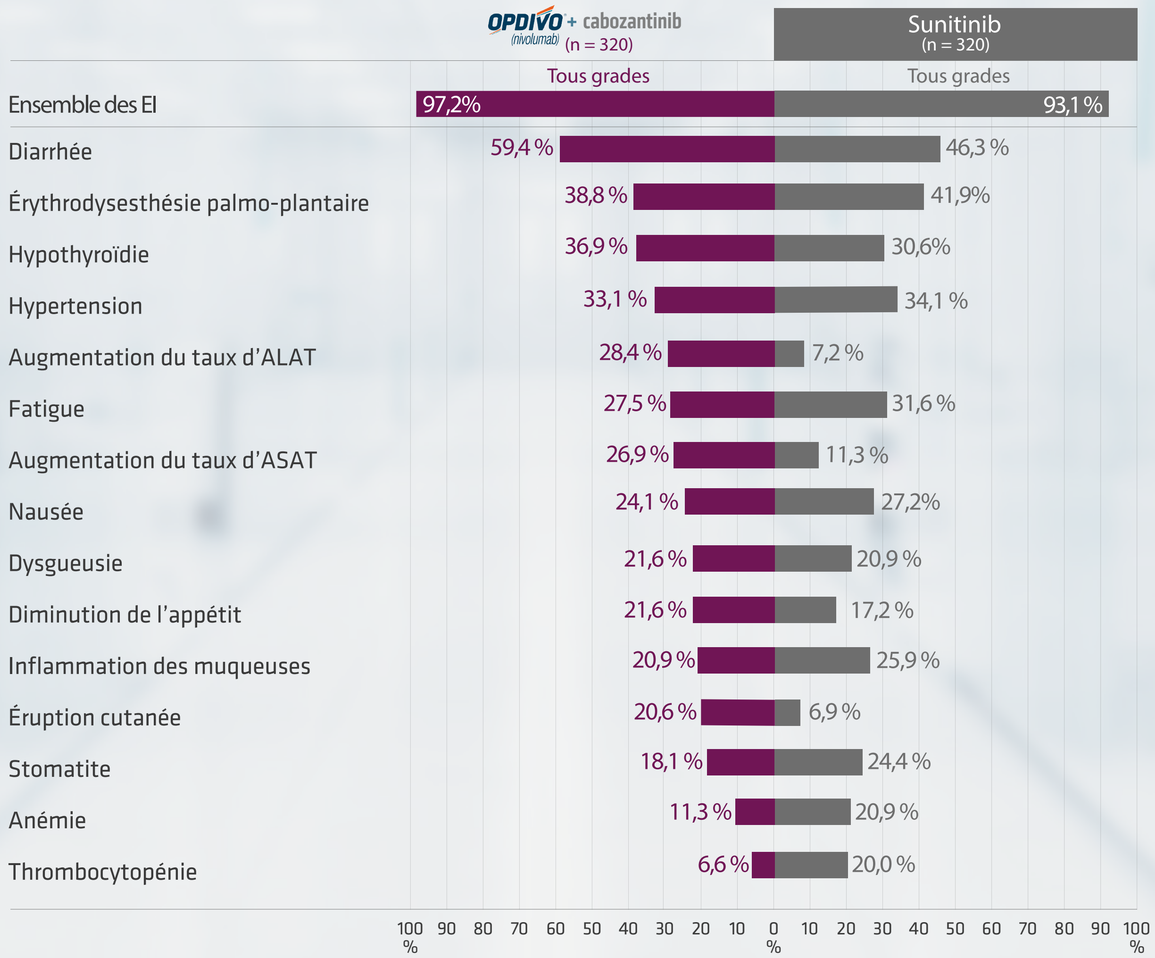
Données avec un suivi médian de 44,0 mois [26R]

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

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

Effets indésirables (EI) liés au traitement* survenus chez au moins 20 % des patients

Population en ITT – Tous Grades



*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.

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

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

Opdivo® en association au cabozantinib : tolérance de l'étude

CheckMate 9ER

Données avec un suivi médian de 18,1 mois [1R,25R]

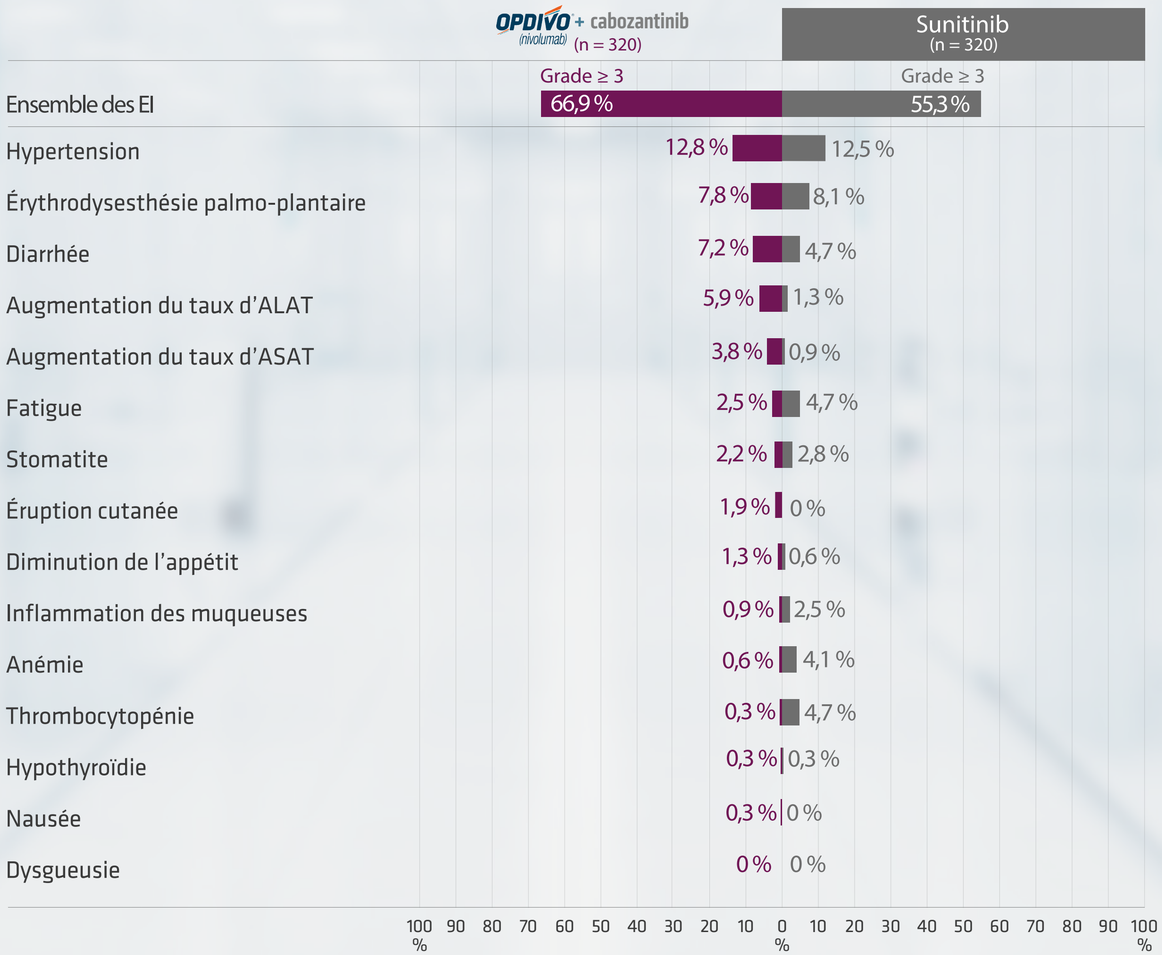
Données avec un suivi médian de 44,0 mois [26R]

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

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

Effets indésirables (EI) liés au traitement* survenus chez au moins 20 % des patients

Population en ITT – Grade ≥ 3



*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.

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

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

Opdivo® en association au cabozantinib : tolérance de l'étude

CheckMate 9ER

Données avec un suivi médian de 18,1 mois [1R,25R] | Données avec un suivi médian de 44,0 mois [26R]

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

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

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)

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

Opdivo® en association au cabozantinib : en 1ère ligne pour vos patients atteints d'un CCR avancé [25R]

CheckMate 9ER

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

Étude CheckMate-9ER : UNE EFFICACITÉ SUPÉRIEURE DÉMONTRÉE *VERSUS* SUNITINIB [1R,25R]

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]

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.

Cliquer ici pour retrouver 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.

a. Médiane de survie sans progression ($IC_{95\%}$) : Opdivo® + cabozantinib 16,6 mois (12,5 ; 24,9) ; sunitinib 8,3 mois (7,0 ; 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.

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

Depuis 2016¤, 2019* et 2021**, notre expérience dans le CCR avancé donne une autre dimension à leur avenir

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

Depuis 2019

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

1e L*

IMDC Intermédiaire /Défavorable

- Traitement en 1ère ligne chez l'adulte
- Patients de pronostic intermédiaire ou défavorable (score IMDC)

CheckMate 214

Depuis 2021

OPDIVO® (nivolumab) + cabozantinib

1e L**

- Traitement en 1ère ligne chez l'adulte

CheckMate 9ER

Depuis 2016

OPDIVO® (nivolumab)

2e L¤

Après anti-VEGF

- Traitement en 2ème ligne chez l'adulte
- Après échec d'un traitement anti-VEGF

CheckMate 025

¤ Opdivo® a obtenu une AMM en 2ème ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé le 04/04/2016 [18R].
* Opdivo® et Yervoy® ont obtenu une AMM en 1ère ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé chez des patients adultes de pronostic intermédiaire/défavorable le 11/01/2019 [12R].
** Opdivo® en association au cabozantinib a obtenu une AMM en 1ère ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé le 13/04/2021 [15R].

Opdivo® en monothérapie : méthodologie de l'étude CheckMate-025 [17R]

CheckMate-025 : étude de phase III, randomisée, en ouvert, dans le carcinome à cellules rénales avancé en 2ème ligne [17R]

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

Randomisation 1:1

CRITÈRES DE STRATIFICATION :

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

Opdivo®
(n = 410)
Voie IV 3 mg/kg* toutes les 2 semaines

Évérolimus
(n = 411)
Voie orale 10 mg tous les jours

CRITÈRE PRINCIPAL

- Survie globale (SG)

CRITÈRES SECONDAIRES

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

Analyse hiérarchique séquentielle

POURSUITE DU TRAITEMENT

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

Les caractéristiques des patients en ITT étaient équilibrées entre les groupes de traitement [1R].

Évaluation tumorale réalisée selon les critères RECIST v.1.1.
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'ÉLIGIBILITÉ

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

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

Opdivo® en monothérapie : méthodologie de l'étude CheckMate-025 [17R]

CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ [17R]

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 Karnofsky : KPS ≥ 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.

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

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

Opdivo®, une médiane de survie globale de plus de 2 ans [1R,17R]

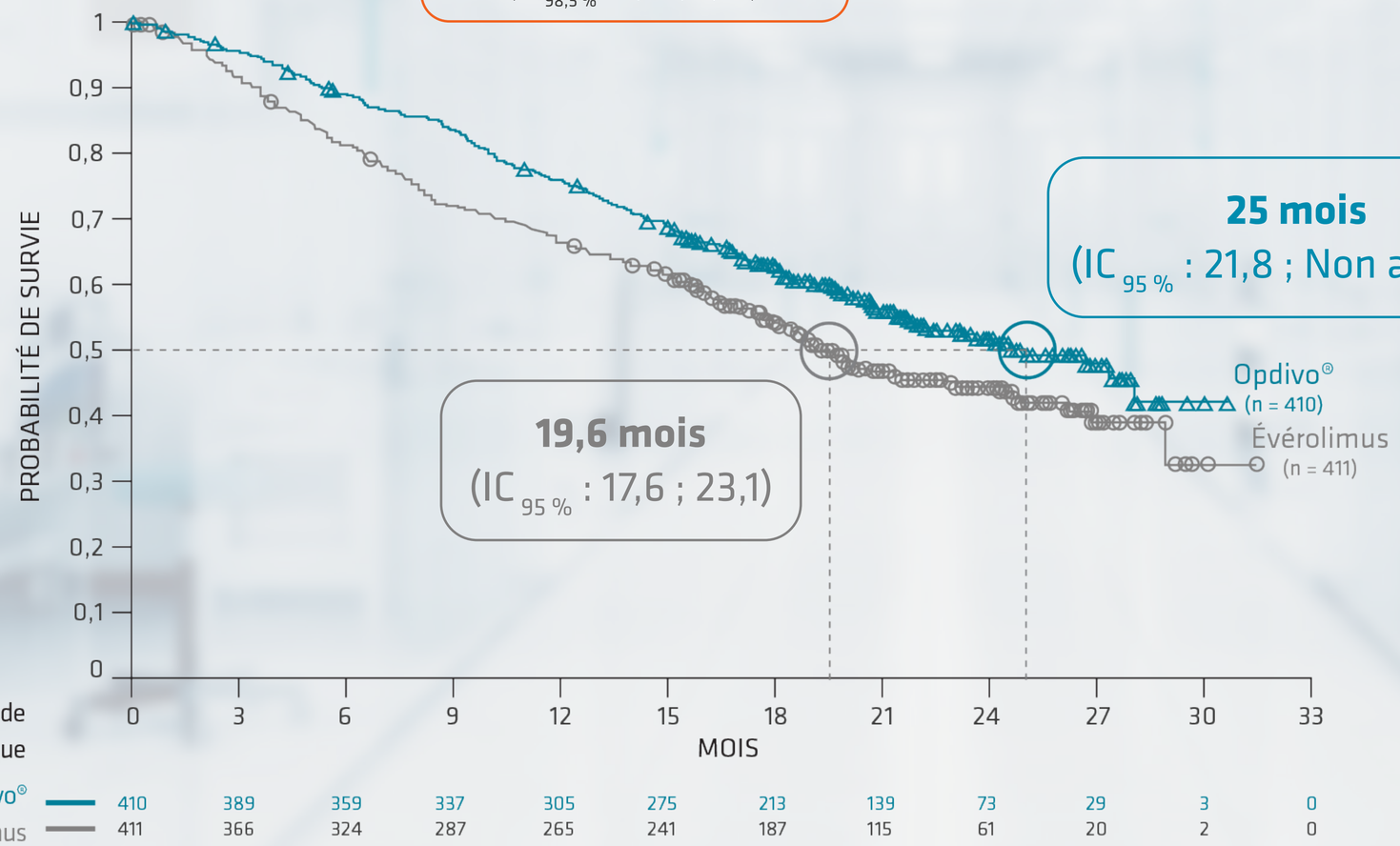
CheckMate 025

Place dans la stratégie thérapeutique [8R]
Opdivo® est un traitement de 2ème ligne du carcinome rénal à cellules claires au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF.
Sa supériorité a été établie vis-à-vis d'une alternative disponible (évérolimus) en termes de survie globale.

Survie globale (courbe de Kaplan Meier) – critère principal

Analyse en intention de traiter - Suivi minimum de 14 mois

HR = 0,73 ; p = 0,002
(IC 98,5 % : 0,57 ; 0,93)



Réduction du risque de décès de 27 % *vs* évérolimus

Nombre de patients à risque

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Opdivo®	410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
Évérolimus	411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

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

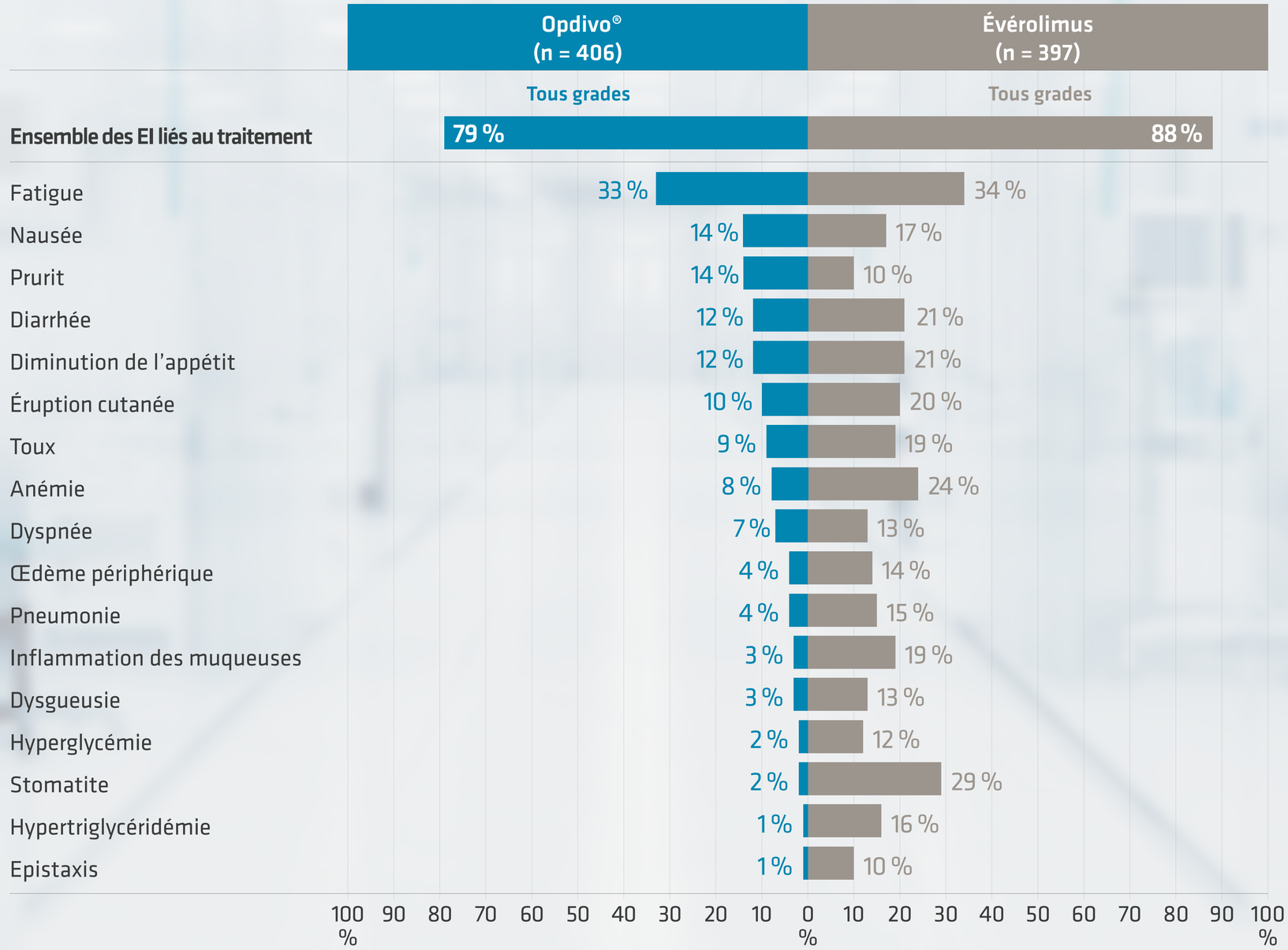
Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

OPDIVO® (nivolumab)

Opdivo® : tolérance de l'étude CheckMate-025 [1R,17R]

Effets indésirables (EI) liés au traitement survenus chez au moins 10 % des patients

Suivi minimum de 14 mois - Tous Grades



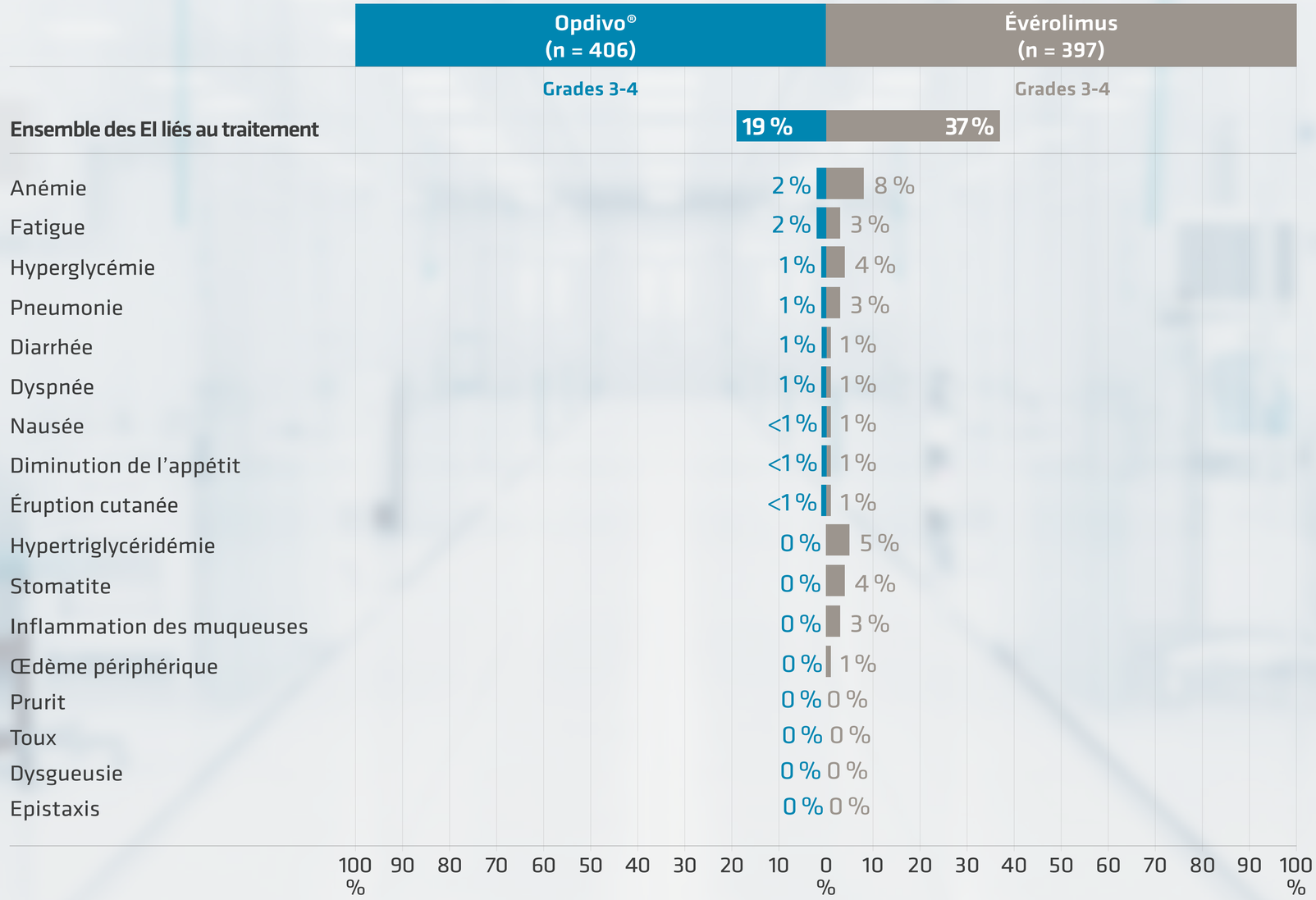
Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

OPDIVO® (nivolumab)

Opdivo® : tolérance de l'étude CheckMate-025 [1R,17R]

Effets indésirables (EI) liés au traitement survenus 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 par Opdivo® *versus* évérolimus (19 % *vs* 37 %)

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

Opdivo® : tolérance de l'étude CheckMate-025 [1R,17R]

CheckMate 025

Suivi minimum de 14 mois

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 patient dans le bras Opdivo®

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

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

OPDIVO® (nivolumab)

Opdivo® en monothérapie, pour vos patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé dès la 2ème ligne de traitement *[1R,17R]

CheckMate 025

Place dans la stratégie thérapeutique [8R]
Opdivo® est un traitement de 2ème ligne du carcinome rénal à cellules claires au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF.
Sa supériorité a été établie vis-à-vis d'une alternative disponible (évérolimus) en termes de survie globale.

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

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

* AMM obtenue en 2ème ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé le 04/04/2016 [18R].

OPDIVO® (nivolumab)

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

Tolérance générale d'Opdivo® en monothérapie [1R]

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

Chez les patients adultes, dans l'ensemble des données poolées de nivolumab 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 (≥ 10 %) ont été : fatigue (44 %), douleur musculo-squelettique (28 %), diarrhée (26 %), éruption cutanée (24 %), toux (22 %), nausée (22 %), prurit (19 %), diminution de l'appétit (17 %), arthralgie (17 %), constipation (16 %), dyspnée (16 %), douleurs abdominales (15 %), infection des voies aériennes supérieures (15 %), fièvre (13 %), céphalée (13 %), anémie (13 %) et vomissements (12 %).

- La majorité des effets indésirables était d'intensité légère à modérée (Grade 1 ou 2). L'incidence des effets indésirables de Grades 3 à 5 était de 44 %, dont 0,3 % de cas d'effets indésirables d'issue fatale attribués au traitement à l'étude.

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

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

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

Tolérance générale d'Opdivo® en monothérapie [1R]

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

Les fréquences des effets indésirables 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.

	Opdivo® en monothérapie	
Effets indésirables (EI)	**Très fréquents (≥ 10%)**	**Fréquents (≥ 1% à < 10%)**
Infections et infestations	Infection des voies aériennes supérieures	Pneumonie [a], bronchite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphopénie [b], anémie [b,e], leucopénie [b], neutropénie [a,b], thrombopénie [b]	
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 [b]	Déshydratation, perte de poids, hypoglycémie [b]
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 peu fréquents ou rares d'issue fatale* : encéphalite [Δ], myocardite, nécrolyse épidermique toxique [Δ], syndrome de Stevens-Johnson, myosite (notamment polymyosite), rhabdomyolyse [Δ].

DÉFINITION DES EXPOSANTS +

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®.

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

Tolérance générale d'Opdivo® en monothérapie [1R]

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

Les fréquences des effets indésirables 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.

	Opdivo® en monothérapie	
Effets indésirables (EI)	**Très fréquents (≥ 10%)**	**Fréquents (≥ 1% à < 10%)**
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée [a], toux	Pneumopathie inflammatoire [a], épanchement pleural
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, vomissements, nausée, douleurs abdominales, constipation	Colite [a], stomatite, sécheresse buccale
Affection de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée [c], prurit	Vitiligo, peau sèche, érythème, alopécie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur musculo-squelettique [d], arthralgie	Arthrite
Affections du rein et des voies urinaires		Insuffisance rénale (incluant insuffisance rénale aiguë) [a]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, fièvre	Douleur, douleur thoracique, œdème [f]
Investigations [b]	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].

DÉFINITION DES EXPOSANTS +

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®.

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

Tolérance générale d'Opdivo® en monothérapie [1R]

Définition des exposants [1R]

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

b. Les fréquences représentent la proportion de patients ayant présenté une aggravation des valeurs biologiques par rapport aux valeurs à l'inclusion, voir la rubrique « Description des effets indésirables sélectionnés ; anomalies des valeurs biologiques » du RCP Opdivo®.

c. Éruption cutanée est un terme composite incluant éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée folliculaire, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée morbiliforme, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée pustuleuse, éruption cutanée vésiculaire, éruption cutanée exfoliative, dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite allergique, dermatite atopique, dermatite bulleuse, dermatite exfoliative, dermatite psoriasiforme, toxidermie et pemphigoïde.

d. Douleur musculo-squelettique est un terme composite qui inclut douleur dorsale, douleur osseuse, douleur de type musculo-squelettique dans la poitrine, inconfort musculosquelettique, myalgie, myalgie intercostale, douleur du cou, douleur des extrémités et douleur spinale.

e. 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.

f. Œdème est un terme composite incluant oedème généralisé, oedème périphérique, gonflement périphérique et gonflement.

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

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

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

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

Effets indésirables (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 (diarrhée, colite ; ou selles fréquentes)	1,4	< 0,1	-
Hépatite d'origine immunologique	1,6	0,3	-
Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique	0,4	< 0,1	-
Endocrinopathies d'origine immunologique			
- Troubles thyroïdiens (incluant hypothyroïdie et hyperthyroïdie)	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	-
EI cutanés d'origine immunologique	1,3	-	-*
Réactions liées à la perfusion	0,2	< 0,1	-
Anomalies des valeurs biologiques	**Grades 3-4 (%)**		
Anémies**	3,4 (toutes de grade 3)		
Thrombopénies	0,7		
Leucopénies	0,7		
Lymphopénies	8,7		

Pour plus d'informations sur les effets indésirables, consultez le RCP Opdivo®.
* De rares cas de SSJ et de NET, dont certains d'issue fatale, ont été observés.** 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.

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

Effets indésirables de Grades 3 et 4 d'Opdivo® en monothérapie - Données poolées des études cliniques [1R]

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

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

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

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

Tolérance poolée d'Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) dans différents types de tumeurs [1R, 2R]

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

Chez les patients adultes, dans l'ensemble des données poolées d'Opdivo® administré en association à l'ipilimumab (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 %), oedème (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.

- Chez les patients traités par Opdivo® 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg, les effets indésirables signalés avec un taux d'incidence supérieur de ≥ 10 % par rapport aux taux signalés dans l'ensemble des données poolées de nivolumab en association à l'ipilimumab (avec ou sans chimiothérapie) ont été fatigue (62 %), éruption cutanée (57 %), diarrhée (52 %), nausée (42 %), prurit (40 %), fièvre (36 %) et céphalée (26 %).

- Chez les patients traités par nivolumab 360 mg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg et à une chimiothérapie pour un CBNPC, les effets indésirables signalés avec un taux d'incidence supérieur de ≥ 10 % par rapport aux taux signalés dans l'ensemble des données poolées de nivolumab en association à l'ipilimumab (avec ou sans chimiothérapie) ont été anémie (32 %) et neutropénie (15 %).

- Des cas de pneumopathies inflammatoires ou interstitielles diffuses sévères, de myotoxicité (myosite, myocardite, et rhabdomyolyse), de GVHD ainsi que de rares cas de nécrolyse épidermique toxique (NET), Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) dont certains d'issue fatale, ont été observés avec le traitement par Opdivo® en monothérapie ou Opdivo® en association à l'ipilimumab.

Pour plus d'informations sur le profil de tolérance, consultez le RCP Opdivo® et le RCP Yervoy®.
Lorsque Opdivo® et Yervoy® sont administrés en association, consultez le RCP des composants respectifs du traitement en association, avant initiation du traitement.

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

Tolérance poolée d'Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) dans différents types de tumeurs [1R, 2R]

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

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

	Opdivo® en association à l'ipilimumab (avec ou sans chimiothérapie)	
Effets indésirables (EI)	**Très fréquents (≥ 1/10)**	**Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)**
Infections et infestations	Infection des voies aériennes supérieures	Pneumonie, bronchite, conjonctivite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie [a,b], thrombopénie [a], leucopénie [a], lymphopénie [a], neutropénie [a]	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 [a], hypoglycémie [a]	Déshydratation, hypoalbuminémie, hypophosphatémie, perte de poids
Affections du système nerveux	Céphalées	Sensation vertigineuse, neuropathie périphérique
Affections oculaires		Vision trouble, sécheresse oculaire

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

DÉFINITION DES EXPOSANTS

Pour plus d'informations sur le profil de tolérance, consultez le RCP Opdivo® et le RCP Yervoy®.
Lorsque Opdivo® et Yervoy® sont administrés en association, consultez le RCP des composants respectifs du traitement en association, avant initiation du traitement.
* 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®.

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

Tolérance poolée d'Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) dans différents types de tumeurs [1R, 2R]

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

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

	Opdivo® en association à l'ipilimumab (avec ou sans chimiothérapie)	
Effets indésirables (EI)	**Très fréquents (≥ 1/10)**	**Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)**
Affections cardiaques		Tachycardie, fibrillation auriculaire
Affections vasculaires		Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux, dyspnée	Pneumopathie inflammatoire [c], embolie pulmonaire [c], épanchement pleural
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, vomissements, nausée, douleurs abdominales, constipation	Colite [c], pancréatite, stomatite, gastrite, sécheresse buccale
Affections hépatobiliaires		Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée [d], prurit	Alopécie, vitiligo, urticaire, peau sèche, érythème
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Douleur musculo-squelettique [e], arthralgie	Spasmes musculaires, faiblesse musculaire, arthrite
Affections du rein et des voies urinaires		Insuffisance rénale (incluant insuffisance rénale aiguë) [c]

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

DÉFINITION DES EXPOSANTS +

Pour plus d'informations sur le profil de tolérance, consultez le RCP Opdivo® et le RCP Yervoy®.
Lorsque Opdivo® et Yervoy® sont administrés en association, consultez le RCP des composants respectifs du traitement en association, avant initiation du traitement.
* 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®.

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

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

Tolérance poolée d'Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) dans différents types de tumeurs [1R, 2R]

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

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

	Opdivo® en association à l'ipilimumab (avec ou sans chimiothérapie)	
Effets indésirables (EI)	**Très fréquents (≥ 1/10)**	**Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)**
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 [a], augmentation du taux d'ASAT [a], augmentation du taux d'ALAT [a], augmentation du taux de bilirubine totale [a], augmentation du taux de créatinine [a], augmentation de l'amylase [a], augmentation de la lipase [a], hyponatrémie [a], hyperkaliémie [a], hypokaliémie [a], hypercalcémie [a], hypocalcémie [a], hypomagnésémie [a]	Hypernatrémie [a], hypermagnésémie [a], augmentation du taux de la thyréostimuline, augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase

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

DÉFINITION DES EXPOSANTS

Pour plus d'informations sur le profil de tolérance, consultez le RCP Opdivo® et le RCP Yervoy®.
Lorsque Opdivo® et Yervoy® sont administrés en association, consultez le RCP des composants respectifs du traitement en association, avant initiation du traitement.
* 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®.

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

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

Tolérance poolée d'Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) dans différents types de tumeurs [1R, 2R]

Définition des exposants [1R]

a. Les fréquences représentent la proportion de patients ayant présenté une aggravation des valeurs biologiques par rapport aux valeurs à l'inclusion. Voir la rubrique « description des effets indésirables sélectionnés ; anomalies des valeurs biologiques » du RCP.

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

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

d. Éruption cutanée est un terme composite incluant éruption cutanée macropapuleuse, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée folliculaire, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée morbiliforme, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée pustuleuse, éruption cutanée papulosquameuse, éruption cutanée vésiculaire, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée exfoliative, dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite allergique, dermatite atopique, dermatite bulleuse, dermatite exfoliative, dermatite psoriasiforme, toxidermie, éruption cutanée nodulaire et pemphigoïde.

e. Douleur musculo-squelettique est un terme composite qui inclut douleur dorsale, douleur osseuse, douleur de type musculo-squelettique dans la poitrine, inconfort musculo-squelettique, myalgie, myalgie intercostale, douleur du cou, douleur des extrémités et douleur spinale.

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

Pour plus d'informations sur le profil de tolérance, consultez le RCP Opdivo® et le RCP Yervoy®.
Lorsque Opdivo® et Yervoy® sont administrés en association, consultez le RCP des composants respectifs du traitement en association, avant initiation du traitement.

Effets indésirables de Grades 3 à 5 d'Opdivo® en association à Yervoy® dans différents types de tumeurs – Données poolées des études cliniques [1R, 2R]

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

Effets indésirables (EI)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Grade 5 (%)
Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique (incluant pneumopathie interstitielle diffuse)	1,0	0,3	0,2
Colite d'origine immunologique[a]	6,4	0,2	< 0,1
Hépatite d'origine immunologique[b]	8,3	1,3	0,3
Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique	0,8	0,4	< 0,1
Endocrinopathies d'origine immunologique			
- Troubles thyroïdiens	1,0	-	-
- Hypophysite (incluant une hypophysite 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	-
EI cutanés d'origine immunologique[c]	4,6	0,1	-*
Réactions liées à la perfusion	0,2	< 0,1	-

Anomalies des valeurs biologiques	Grades 3-4 (%)
Anémies[d]	4,8
Thrombopénies	1,8
Leucopénies	2,2

DÉFINITION DES EXPOSANTS +

Pour plus d'informations sur les effets indésirables, consultez le RCP Opdivo® et le RCP Yervoy®.
* De rares cas de SSJ et de NET, dont certains d'issue fatale, ont été observés.
Lorsque Opdivo® ou Yervoy® sont administrés en association, consulter le RCP des autres agents thérapeutiques pour plus d'informations sur leur profil de sécurité avant d'initier le traitement.

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

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

Effets indésirables de Grades 3 à 5 d'Opdivo® en association à Yervoy® dans différents types de tumeurs – Données poolées des études cliniques [1R, 2R]

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

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

DÉFINITION DES EXPOSANTS +

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

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

Effets indésirables de Grades 3 à 5 d'Opdivo® en association à Yervoy® dans différents types de tumeurs – Données poolées des études cliniques [1R, 2R]

Définition des exposants [1R]

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 à 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 %.

d. 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.

e. Chez les patients traités par Opdivo® 1 mg/kg en association à Yervoy® 3 mg/kg, 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 %).

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

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

Tolérance générale d'Opdivo® en association au cabozantinib [1R]

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

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.

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

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

Tolérance générale d'Opdivo® en association au cabozantinib [1R]

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

Les fréquences des effets indésirables 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.

	Opdivo® en association au cabozantinib	
Effets indésirables (EI)	**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[a], thrombopénie[a], leucopénie[a], lymphopénie[a], neutropénie[a]	Eosinophilie
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (incluant réaction anaphylactique)
Affections endocriniennes	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie	Insuffisance surrénalienne
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit, hypoglycémie[a], hyperglycémie[a], 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[b]

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

DÉFINITION DES EXPOSANTS +

Pour plus d'informations sur le profil de tolérance, consultez le RCP Opdivo® et le 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.
* Des cas d'issue fatale ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours.

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

Tolérance générale d'Opdivo® en association au cabozantinib [1R]

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

Les fréquences des effets indésirables 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.

	Opdivo® en association au cabozantinib	
Effets indésirables (EI)	**Très fréquents (≥ 1/10)**	**Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)**
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[c], prurit	Alopécie, sécheresse cutanée, érythème, changement de la couleur des cheveux
Affections musculo squelettiques et du tissu conjonctif	Douleur musculo-squelettique[d], 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

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

DÉFINITION DES EXPOSANTS +

Pour plus d'informations sur le profil de tolérance, consultez le RCP Opdivo® et le 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.
* Des cas d'issue fatale ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours.

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

Tolérance générale d'Opdivo® en association au cabozantinib [1R]

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

Les fréquences des effets indésirables 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.

	Opdivo® en association au cabozantinib	
Effets indésirables (EI)	**Très fréquents (≥ 1/10)**	**Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)**
Investigations	Augmentation du taux de phosphatases alcalines[a], augmentation du taux d'ALAT[a], augmentation du taux d'ASAT[a], augmentation du taux de bilirubine totale[a], augmentation du taux de créatinine[a], augmentation de l'amylase[a], augmentation de la lipase[a], hypokaliémie[a], hypomagnésémie[a], hyponatrémie[a], hypocalcémie[a], hypercalcémie[a], hypophosphatémie[a], hyperkaliémie[a], hypermagnésémie[a], hypernatrémie[a]	Augmentation de la cholestérolémie, hypertriglycéridémie

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

DÉFINITION DES EXPOSANTS +

Pour plus d'informations sur le profil de tolérance, consultez le RCP Opdivo® et le 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.
* Des cas d'issue fatale ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours.

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

Tolérance générale d'Opdivo® en association au cabozantinib [1R]

Définition des exposants [1R]

a. Les fréquences représentent la proportion de patients ayant présenté une aggravation des valeurs biologiques par rapport aux valeurs à l'inclusion. Voir la rubrique « Description des effets indésirables sélectionnés ; anomalies des valeurs biologiques » du RCP d'Opdivo®.

b. Thrombose est un terme composite qui inclut thrombose de la veine porte, thrombose de la veine pulmonaire, thrombose pulmonaire, thrombose aortique, thrombose artérielle, thrombose des veines profondes, thrombose de la veine pelvienne, thrombose de la veine cave, thrombus veineux, thrombose veineuse des membres.

c. Éruption cutanée est un terme composite incluant éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée folliculaire, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée morbiliforme, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée pustuleuse, éruption cutanée papulosquameuse, éruption cutanée vésiculaire, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée exfoliative, dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite allergique, dermatite atopique, dermatite bulleuse, dermatite exfoliative, dermatite psoriasiforme, toxidermie, éruption cutanée nodulaire et pemphigoïde.

d. Douleur musculo-squelettique est un terme composite qui inclut douleur dorsale, douleur osseuse, douleur de type musculo-squelettique dans la poitrine, inconfort musculo-squelettique, myalgie, myalgie intercostale, douleur du cou, douleur des extrémités et douleur spinale.

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

Pour plus d'informations sur le profil de tolérance, consultez le RCP Opdivo® et le 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.
* Des cas d'issue fatale ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours.

Effets indésirables de grades 3 à 4 d'Opdivo®
en association au cabozantinib [1R]

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

Effets indésirables	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique (incluant pneumopathie interstitielle diffuse)	1,6	-
Colite d'origine immunologique (diarrhée, colite ; ou selles fréquentes)	6,3	0,6
Hépatite d'origine immunologique	10,3	0,6
Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique	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	-

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

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

Effets indésirables de grades 3 à 4 d'Opdivo®
en association au cabozantinib [1R]

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

Aggravation des paramètres biologiques	Grades 3-4 (%)
Anémies	3,5 (toutes de grade 3)
Thrombopénies	0,3
Leucopénies	0,3
Lymphopénies	7,5
Neutropénies	3,5
Augmentations du taux de phosphatases alcalines	3,2
Augmentations du taux d'ASAT	8,2
Augmentations du taux d'ALAT	10,1
Augmentations du taux de bilirubine totale	1,3
Augmentations du taux de créatinine	1,3
Augmentations de l'amylase	11,9
Augmentation de la lipase	15,6
Hyperglycémies	3,5
Hypoglycémies	0,8
Hypocalcémies	2,2
Hypercalcémies	0,3
Hyperkaliémies	5,4

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

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

Effets indésirables de grades 3 à 4 d'Opdivo®
en association au cabozantinib [1R]

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

Aggravation des paramètres biologiques	Grades 3-4 (%)
Hypermagnésémies	4,2
Hypomagnésémies	1,9
Hypokaliémies	3,2
Hyponatrémies	12,3
Hypophosphatémie	21,2

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

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

Effets indésirables de grades 3 à 4 d'Opdivo®
en association au cabozantinib [1R]

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

<u>Élévation des enzymes hépatiques lorsque nivolumab est associé au cabozantinib dans le CCR :</u>

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.

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

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

Réactions liées à la perfusion d'Opdivo®
ou d'Opdivo® en association à Yervoy® ou au cabozantinib [1R]

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

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

Réaction à la perfusion légère à modérée :

- Les patients présentant une réaction à la perfusion d'intensité légère à modérée peuvent recevoir Opdivo® ou Opdivo® en association à Yervoy® sous surveillance étroite et avec l'utilisation d'une prémédication suivant les recommandations locales de traitement pour la prophylaxie des réactions liées à la perfusion.

Réaction à la perfusion sévère ou pouvant menacer le pronostic vital :

- Des réactions sévères liées à la perfusion ont été rapportées dans les essais cliniques d'Opdivo® ou d'Opdivo® en association à Yervoy® (voir rubrique Effets indésirables du RCP Opdivo® et du RCP Yervoy®).
- La perfusion d'Opdivo® ou d'Opdivo® en association à Yervoy® doit être arrêtée et un traitement médical approprié doit être administré.

CONCERNANT L'ADMINISTRATION D'OPDIVO® EN MONOTHÉRAPIE :

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

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

- Chez les patients traités par Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie), l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 4,5 % (118/2 626). Des cas de Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 0,2 % (6/2 626) et < 0,1 % (1/2 626) des patients. Chez les patients présentant un MPM traités par Opdivo® 3 mg/kg en association à Yervoy® 1 mg/kg, l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 12 %.

CONCERNANT L'ADMINISTRATION D'OPDIVO® + CHIMIOTHÉRAPIE :

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

CONCERNANT L'ADMINISTRATION D'OPDIVO® + CABOZANTINIB :

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

Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du cabozantinib administré en monothérapie, se référer au RCP du cabozantinib.
Pour plus d'informations sur les effets indésirables, se référer aux RCP Opdivo® et Yervoy®.

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

Recommandations de modification du traitement par Opdivo®
en monothérapie ou par Opdivo® en association à Yervoy® ou au cabozantinib [1R]

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

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

EI de grade 2 à 4	■ Arrêter définitivement le traitement par Opdivo® en monothérapie ou par Opdivo® en association à d'autres agents thérapeutiques en cas de : - Effets indésirables de grade 4 ou de grade 3 récidivants. - Effets indésirables de grade 2 ou 3 persistants malgré leur prise en charge.
Signes ou symptômes de myotoxicité	■ Mettre en place une surveillance étroite et adresser le patient à un spécialiste pour évaluation et traitement sans délai.
Signes ou symptômes de SSJ ou NET	■ Interrompre le traitement par Opdivo® ou par Opdivo® en association à Yervoy® et adresser le patient à un service spécialisé pour évaluation et traitement.
Diagnostic de diarrhées ou colites d'origine immunologique	■ Envisager l'ajout d'un agent immunosuppresseur alternatif au traitement par corticoïdes ou le remplacement du traitement par corticoïdes.

CONCERNANT L'ADMINISTRATION D'OPDIVO® + CABOZANTINIB :

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

Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du cabozantinib administré en monothérapie, se référer au RCP du cabozantinib.
Pour plus d'informations sur les effets indésirables, se référer aux RCP Opdivo® et Yervoy®.

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

Recommandations de modification du traitement par Opdivo®
en monothérapie ou par Opdivo® en association à Yervoy® ou au cabozantinib [1R]

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

CONCERNANT L'ADMINISTRATION D'OPDIVO® + CHIMIOTHÉRAPIE :

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

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

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

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

Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du cabozantinib administré en monothérapie, se référer au RCP du cabozantinib.
Pour plus d'informations sur les effets indésirables, se référer aux RCP Opdivo® et Yervoy®.

Recommandations de modification du traitement par Opdivo® en monothérapie ou par Opdivo® en association à Yervoy® ou au cabozantinib [1R]

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

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

- Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy®, si l'un des traitements est suspendu, l'autre traitement devra aussi être suspendu.
- Si l'administration est reprise après un temps différé, le traitement d'Opdivo® en monothérapie ou en association peut être repris sur la base de l'évaluation individuelle du patient.

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

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) [27R].
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.

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

Recommandations de modification du traitement par Opdivo® en monothérapie ou par Opdivo® en association à Yervoy® ou au cabozantinib [1R]

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

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

- Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy®, si l'un des traitements est suspendu, l'autre traitement devra aussi être suspendu.
- Si l'administration est reprise après un temps différé, le traitement d'Opdivo® en monothérapie ou en association peut être repris sur la base de l'évaluation individuelle du p

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

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) [27R].
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®.

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

Recommandations de modification du traitement par Opdivo®
en monothérapie ou par Opdivo® en association à Yervoy® ou au cabozantinib [1R]

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

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

- Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy®, si l'un des traitements est suspendu, l'autre traitement devra aussi être suspendu.
- Si l'administration est reprise après un temps différé, le traitement d'Opdivo® en monothérapie ou en association peut être repris sur la base de l'évaluation individuelle du p

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

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) [27R].
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.

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

Recommandations de modification du traitement par Opdivo®
en monothérapie ou par Opdivo® en association à Yervoy® ou au cabozantinib [1R]

DÉFINITIONS DES GRADES DE TOXICITÉ [27R]

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

Colite

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

Diarrhée

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

Endocrinopathies

- **Anomalies de la production hormonale thyroïdienne (hypothyroïdie, hyperthyroïdie)**
  Grade 2 (Hypothyroïdie) : Symptomatique ; nécessitant un traitement thyroïdien substitutif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne*
  Grade 2 (Hyperthyroïdie) : Symptomatique ; nécessitant un traitement thyroïdien suppressif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne*
  Grade 3 : Symptômes sévères interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne** ; nécessitant une hospitalisation
  Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence

*Activités instrumentales de la vie quotidienne : font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent…
**Activités élémentaires de la vie quotidienne : font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments et ne pas rester alité.

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) [27R].
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.

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

DÉFINITIONS DES GRADES DE TOXICITÉ [27R]

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

- **Insuffisance surrénalienne**
  Grade 2 : Symptômes modérés ; nécessitant une intervention médicale
  Grade 3 : Symptômes sévères ; nécessitant une hospitalisation
  Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence

- **Diabète**
  - **Elévation de la glycémie**
    Grade 3 : > 250 - 500 mg/dL ; > 13,9 - 27,8 mmol/L ; nécessitant une hospitalisation
    Grade 4 : > 500 mg/dL ; > 27,8 mmol/L ; mise en jeu du pronostic vital
  - **Acidose**
    Grade 3 : pH < 7,3
    Grade 4 : mise en jeu du pronostic vital

- **Autres troubles endocriniens dont Hypophysite**
  Grade 2 : Modérée ; nécessitant une intervention minimale, locale ou non invasive ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne* adaptées à l'âge
  Grade 3 : Symptômes sévères ou médicalement significatifs mais ne mettant pas immédiatement en jeu le pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne**
  Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une intervention en urgence

*Activités instrumentales de la vie quotidienne : font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent…
**Activités élémentaires de la vie quotidienne : font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments et ne pas rester alité.

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

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) [27R].
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.

Recommandations de modification du traitement par Opdivo®
en monothérapie ou par Opdivo® en association à Yervoy® ou au cabozantinib [1R]

DÉFINITIONS DES GRADES DE TOXICITÉ [27R]

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

Éruption cutanée : terme composite qui regroupe par exemple : dermatite bulleuse, éruptions cutanées maculopapuleuses et éruption acnéiforme

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

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

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

Hépatite

- **Augmentation des transaminases sériques (ALAT/ASAT)**
  Grade 2 : Asymptomatique avec augmentation des ALAT/ASAT > 3,0 - 5,0 x LSN ; > 3 x LSN avec apparition d'une aggravation de la fatigue, de nausées, vomissements, douleur du quadrant supérieur droit, fièvre, éruption cutanée ou éosinophilie
  Grade 3 : > 5,0 – 20,0 x LSN ; > 5 x LSN pendant plus de 2 semaines
  Grade 4 : > 20,0 x LSN

*Activités instrumentales de la vie quotidienne : font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent…
**Activités élémentaires de la vie quotidienne : font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments et ne pas rester alité.

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) [27R].
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.

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

Recommandations de modification du traitement par Opdivo®
en monothérapie ou par Opdivo® en association à Yervoy® ou au cabozantinib [1R]

DÉFINITIONS DES GRADES DE TOXICITÉ [27R]

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

- **Augmentation de la bilirubine totale sérique**
  Grade 2 : > 1,5 - 3,0 x LSN
  Grade 3 : > 3,0 - 10,0 x LSN
  Grade 4 : > 10,0 x LSN

Myocardite

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

Néphrite et dysfonction rénale

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

Pneumopathie

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

*Activités instrumentales de la vie quotidienne : font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent…
**Activités élémentaires de la vie quotidienne : font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments et ne pas rester alité.

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) [27R].
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.

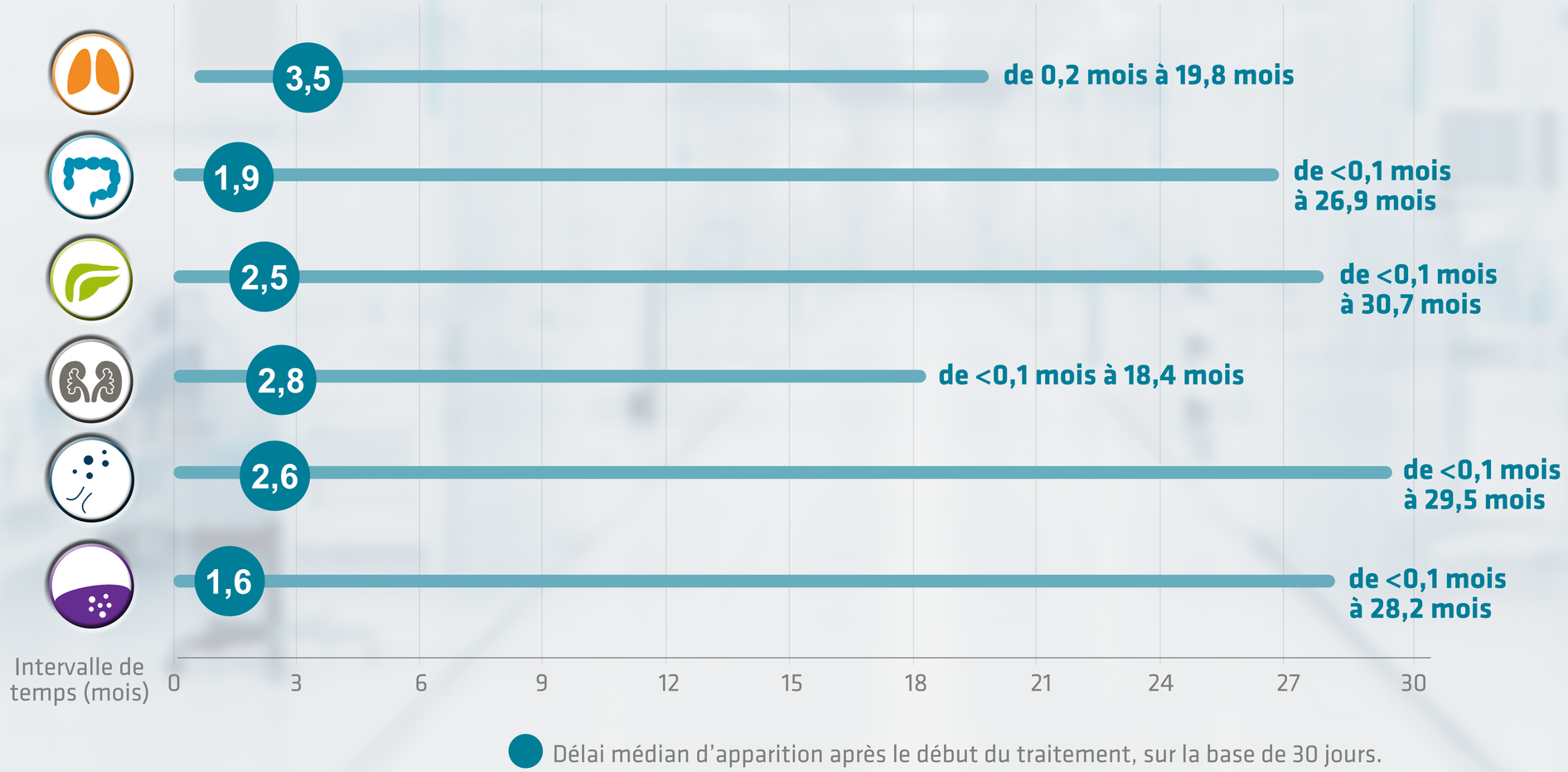
Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Délai de survenue des EII sous Opdivo®
en monothérapie [1R]

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

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

Les patients doivent être continuellement surveillés (au moins jusqu'à 5 mois après la dernière perfusion), un effet indésirable avec Opdivo® ou avec Opdivo® en association à Yervoy® pouvant survenir à tout moment pendant ou après l'arrêt du traitement.



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

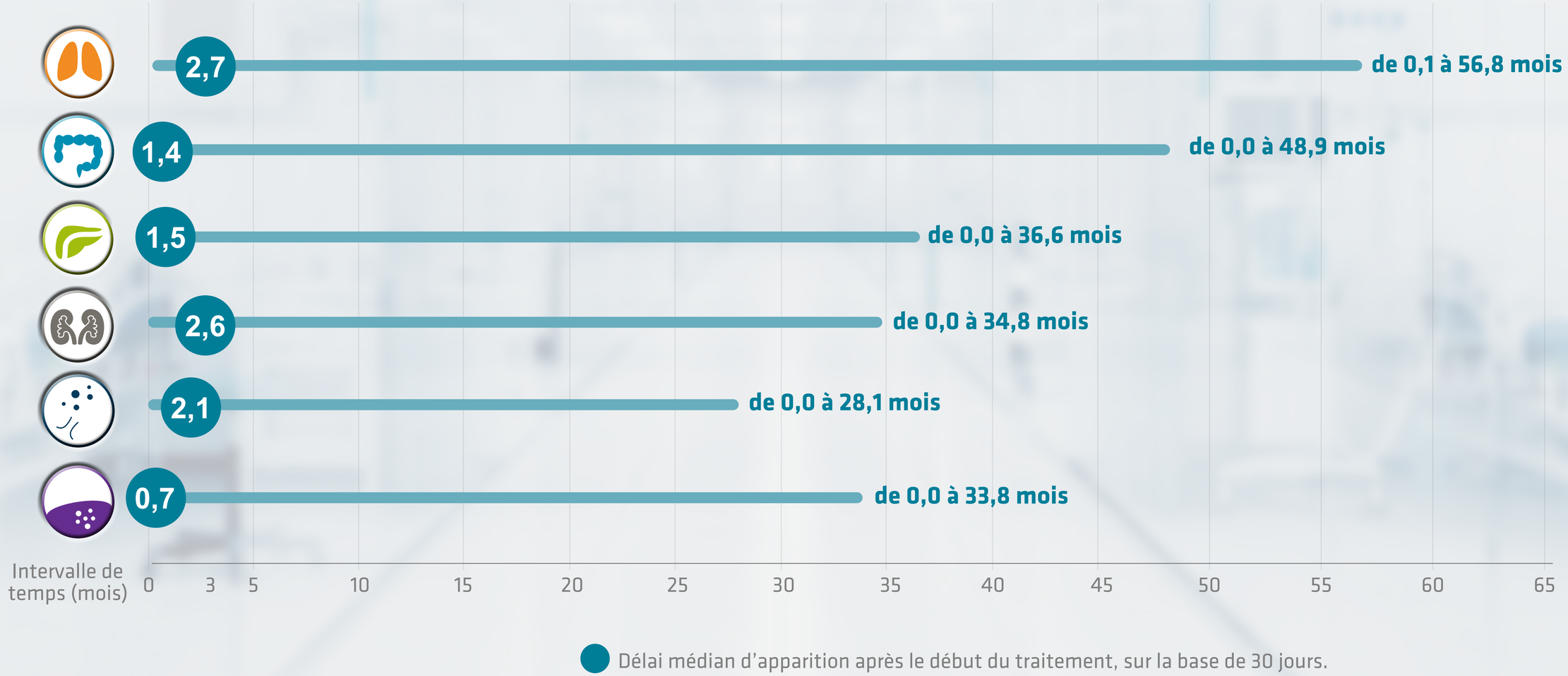
Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Délai de survenue des EII sous Opdivo®
en association avec Yervoy® [1R]

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

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

Les patients doivent être continuellement surveillés (au moins jusqu'à 5 mois après la dernière perfusion), un effet indésirable avec Opdivo® ou avec Opdivo® en association à Yervoy® pouvant survenir à tout moment pendant ou après l'arrêt du traitement.



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

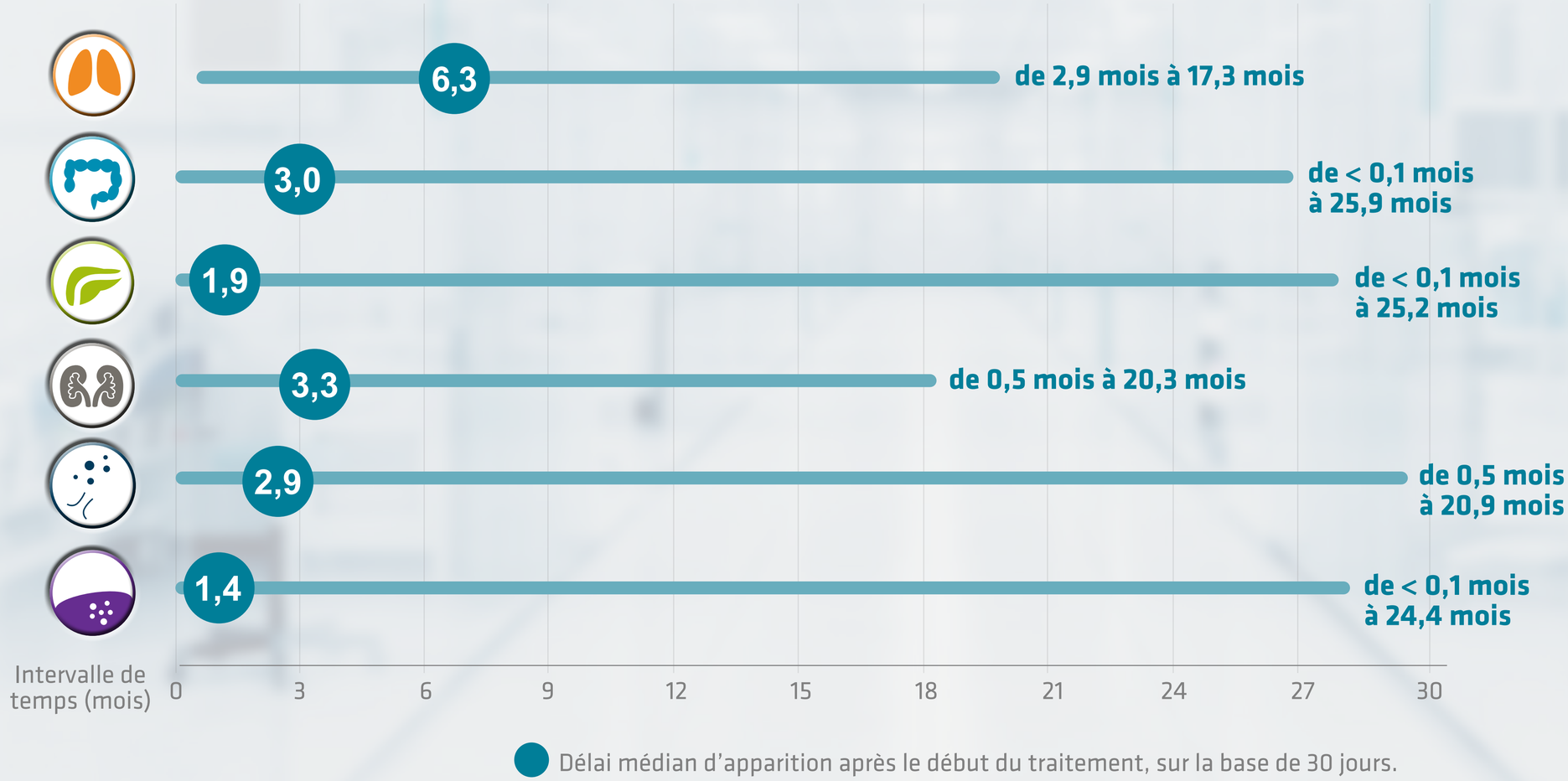
Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

Délai de survenue des EII sous Opdivo®
en association au cabozantinib [1R]

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

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

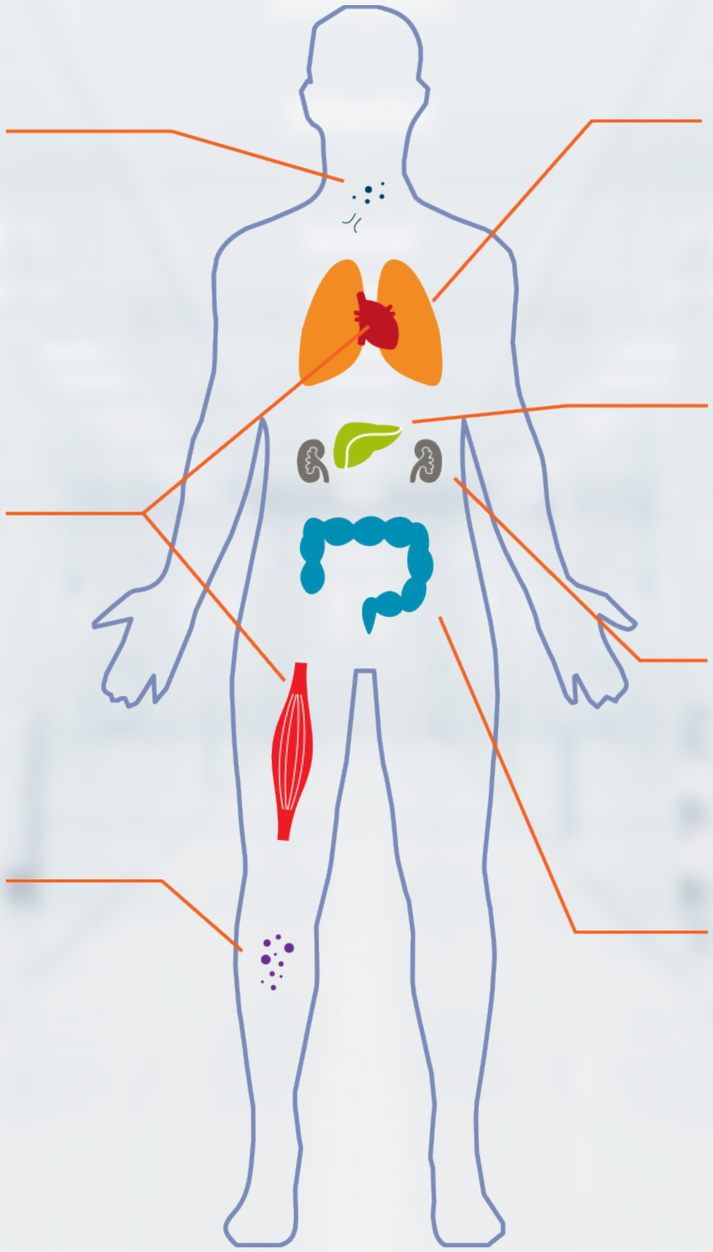
Les patients doivent être continuellement surveillés (au moins jusqu'à 5 mois après la dernière perfusion), un effet indésirable avec Opdivo® ou avec Opdivo® en association à Yervoy® ou au cabozantinib pouvant survenir à tout moment pendant ou après l'arrêt du traitement.



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 le RCP Opdivo®.

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

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



Système endocrinien

Fibres musculaires

Peau

Poumons

Foie

Reins

Intestins

Des effets indésirables d'origine immunologique affectant plus d'un système d'organes peuvent survenir simultanément.
Des effets indésirables d'origine immunologique sont survenus à des fréquences plus élevées lorsqu'Opdivo® était administré en association à Yervoy®, comparativement à Opdivo® en monothérapie.

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

Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique [1R, 2R, 27R]

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

Recommandations de prise en charge

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

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

GRADE 2

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

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

Amélioration

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

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

Aggravation ou absence d'amélioration

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

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

GRADE 3 OU 4

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

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

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

Note : Les grades de toxicité correspondent à la classification du National Cancer Institute CommonTerminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI CTCAE v4)[3].
Pour plus d'informations, veuillez consulter le RCP Opdivo® et le RCP Yervoy®.

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

Colite et diarrhée d'origine immunologique [1R, 2R, 27R]

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

Recommandations de prise en charge

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

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

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

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

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

* Durant la seconde phase de traitement (Opdivo® en monothérapie) faisant suite au traitement en association, il est recommandé d'arrêter définitivement le traitement en cas de survenue d'une diarrhée ou d'une colite de Grade 3.
Note : Les grades de toxicité correspondent à la classification du National Cancer Institute CommonTerminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI CTCAE v4)[3].

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

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

Colite et diarrhée d'origine immunologique [1R, 2R, 27R]

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

Recommandations de prise en charge

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

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

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

Amélioration de la colite de Grade 2	Aggravation ou absence d'amélioration	Amélioration de la colite de Grade 3	Aggravation ou absence d'amélioration
Après réduction progressive des corticoïdes sur une période d'au moins 1 mois le cas échéant **Possibilité** de **reprendre le traitement** par Opdivo®ou l'association Opdivo® + Yervoy® sur la base de l'évaluation individuelle du patient.	**Arrêter définitivement Opdivo® ou l'association Opdivo® + Yervoy®** Les doses de **corticoïdes** doivent être **augmentées** à **1 à 2 mg/kg/j** de méthylprednisolone ou équivalent.	**Après réduction progressive des corticoïdes sur une période d'au moins 1 mois** **Possibilité** de **reprendre le traitement** par Opdivo®.	**Arrêter définitivement Opdivo®**

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

* Durant la seconde phase de traitement (Opdivo® en monothérapie) faisant suite au traitement en association, il est recommandé d'arrêter définitivement le traitement en cas de survenue d'une diarrhée ou d'une colite de Grade 3.
Note : Les grades de toxicité correspondent à la classification du National Cancer Institute CommonTerminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI CTCAE v4)[3].

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

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

Hépatite d'origine immunologique [1R, 2R, 27R]

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

Recommandations de prise en charge

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

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

GRADE 2

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

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

Amélioration

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

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

Aggravation ou absence d'amélioration

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

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

GRADE 3 OU 4

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

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

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

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

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

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

Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique [1R, 2R, 27R]

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

Recommandations de prise en charge

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

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

GRADE 2 ou 3

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

Une **corticothérapie** à la dose de **0,5 à 1 mg/kg/j** de méthylprednisolone ou équivalent doit être **débutée.**

Amélioration

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

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

Aggravation ou absence d'amélioration

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

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

GRADE 4

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

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

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

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

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

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

Endocrinopathies d'origine immunologique [1R, 2R, 27R]

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

Recommandations de prise en charge

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

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

Hypothyroïdie symptomatique

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

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

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

Hyperthyroïdie symptomatique

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

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

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

Amélioration

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

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

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

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

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

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

Endocrinopathies d'origine immunologique [1R, 2R, 27R]

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

Recommandations de prise en charge

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

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

Insuffisance surrénalienne symptomatique

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

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

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

Hypophysite symptomatique

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

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

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

Diabète symptomatique

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

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

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

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

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

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

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

Endocrinopathies d'origine immunologique [1R, 2R, 27R]

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

Recommandations de prise en charge

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

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

Amélioration de l'hypophysite symptomatique de Grade 2 ou 3

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

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

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

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

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

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

Effets indésirables cutanés d'origine immunologique [1R, 2R, 27R]

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

Recommandations de prise en charge

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

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

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

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

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

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

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

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

Myotoxicités d'origine immunologique [1R, 2R, 27R]

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

Recommandations de prise en charge

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

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

Myosite	Myocardite	Rhabdomyolyse

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

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

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

DÉFINITION DES GRADES DE TOXICITÉ

*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.
Note : Les grades de toxicité correspondent à la classification du National Cancer Institute CommonTerminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI CTCAE v4) [3].
Pour plus d'informations, veuillez consulter le RCP Opdivo® et le RCP Yervoy®.

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

Opdivo® : Mesures additionnelles de réduction du risque [1R]

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

Pour les patients — **Une carte destinée aux patients**

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

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

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

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

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

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

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

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

infomed@bms.com

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

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

Populations particulières	Précautions spécifiques à la maladie	Contre-indication et interactions médicamenteuses
Population pédiatrique	• La sécurité et l'efficacité d'Opdivo® chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies, sauf chez les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome. Les données de sécurité à long terme ne sont pas disponibles pour l'utilisation du nivolumab chez les adolescents âgés de 12 ans et plus.	
Patients âgés	• Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans). • Chez les patients agés de 75 ans ou plus 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. • **Insuffisance rénale sévère :** données trop limitées à ce jour.	
Insuffisance hépatique	• **Insuffisance hépatique légère** (bilirubine totale 1,0 à 1,5 × la LSN ou ASAT > la LSN) **ou modérée** (bilirubine totale > 1,5 à 3 x la LSN, quel que soit le taux des ASAT) : aucune adaptation posologique n'est nécessaire. • **Insuffisance hépatique sévère** (bilirubine totale > 3 x la LSN, quel que soit le taux des ASAT) : Opdivo® doit être administré avec précaution.	
Femme enceinte, allaitante ou susceptible de procréer	**Grossesse** • L'utilisation d'Opdivo® n'est pas recommandée chez la femme enceinte ou en âge de procréer n'utilisant pas de méthode efficace de contraception, à moins que le bénéfice clinique attendu dépasse le risque potentiel. Une méthode efficace de contraception doit être utilisée pendant toute la durée du traitement et poursuivie pendant 5 mois après la dernière perfusion d'Opdivo®. **Allaitement** • Ne pas utiliser pendant l'allaitement.	
Fertilité	• L'effet d'Opdivo® sur la fertilité masculine et féminine n'est pas connu.	
Aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	• Opdivo® 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 ces patients.	

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

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

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

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



Les patients présentant :
- des antécédents de métastases cérébrales,
- une maladie auto-immune active,
- des conditions médicales nécessitant une immunosuppression systémique,
- un indice de performance Karnofsky 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 2ème 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.

Se référer au RCP rubrique 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi".

Lorsque Opdivo® est administré en association, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit des agents thérapeutiques respectifs du traitement en association, avant l'initiation du traitement.

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

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

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

Contre-indication

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

Excipient à effet notoire

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

Surdosage

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

Incompatibilités

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

Interactions médicamenteuses

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

Immunosuppression systémique

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

Lorsque Opdivo® est administré en association avec Yervoy®, merci de vous reporter au RCP de Yervoy® avant l'initiation du traitement.

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

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

Précautions liées à l'utilisation de Yervoy® 2R

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

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

Effets indésirables d'origine immunologique	■ Opdivo® ou Opdivo® en association à d'autres agents thérapeutiques est associé à des effets indésirables d'origine immunologique (EII). ■ Des effets indésirables d'origine immunologique affectant plus d'un système d'organes peuvent survenir simultanément. ■ Les patients doivent être continuellement surveillés (au moins jusqu'à 5 mois après la dernière perfusion), un effet indésirable avec Opdivo® ou Opdivo® en association à Yervoy® pouvant survenir à tout moment pendant ou après l'arrêt du traitement. ■ Sont survenus à des fréquences plus élevées lorsque Opdivo® était administré en association à Yervoy® comparativement à Opdivo® en monothérapie. Sont apparus à des fréquences similaires lorsqu'Opdivo® était administré en association au cabozantinib comparé à Opdivo® administré en monothérapie. Les recommandations concernant les effets indésirables d'origine immunologique s'appliquent au traitement par Opdivo® dans l'association, sauf en cas de mention contraire. ■ La plupart des effets indésirables d'origine immunologique se sont améliorés ou résolus avec une prise en charge appropriée, incluant l'initiation de corticoïdes et des modifications de traitement (incluant la suspension ou l'arrêt du traitement). ■ Les médecins doivent prendre en considération l'apparition retardée de l'effet d'Opdivo® avant d'initier le traitement chez les patients présentant une maladie rapidement progressive. ■ Des cas de pneumopathies inflammatoires ou interstitielles diffuses sévères, de myotoxicité (myosite, myocardite, et rhabdomyolyse), de *Graft Versus Host Disease* (GVHD), ainsi que des rares cas de Nécrolyse Épidermique Toxique (NET), et de Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dont certains d'issue fatale ont été observés avec le traitement par Opdivo® ou Opdivo® en association à Yervoy®.
Effets indésirables cardiaques et pulmonaires	■ Des effets indésirables cardiaques et pulmonaires, notamment des embolies pulmonaires ont aussi été rapportés avec le traitement en association. Les patients doivent être continuellement surveillés pour des effets indésirables cardiaques et pulmonaires, ainsi que pour des signes cliniques, des symptômes et des anomalies biologiques indiquant des troubles électrolytiques et une déshydratation, avant l'initiation et à intervalles réguliers au cours du traitement. Opdivo® en association Yervoy® doit être arrêté en cas d'effets indésirables sévères cardiaques et pulmonaires récurrents ou pouvant menacer le pronostic vital.

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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.

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

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

Précautions liées à l'utilisation de Yervoy® 2R

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

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

Maladie auto-immune préexistante	■ Chez les patients atteints d'une maladie auto-immune (MAI) préexistante, les données issues d'études observationnelles suggèrent un risque accru d'effets indésirables immuno-médiés après un traitement par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire par rapport aux patients ne présentant pas de MAI préexistante. De plus, des poussées de la MAI sous-jacente étaient fréquentes, mais la majorité étaient d'intensité légère et gérables.
LHH observée et confirmée	■ L'administration d'Opdivo® ou d'Opdivo® en association à Yervoy® doit être interrompue et un traitement contre la LHH doit être instauré.
Greffe d'organe solide	■ Le traitement par Opdivo® peut augmenter le risque de rejet chez les bénéficiaires d'une greffe d'organe solide. Il convient de prendre en considération le rapport entre les bénéfices du traitement et le risque de rejet d'organe chez ces patients.

CONCERNANT L'ADMINISTRATION D'OPDIVO® + CABOZANTINIB :

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

CONCERNANT L'ADMINISTRATION D'OPDIVO® + CHIMIOTHÉRAPIE :

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

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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.

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

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

Précautions liées à l'utilisation de Yervoy® 2R

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	• Aucune différence en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été rapportée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans) traités par Yervoy®. • Patients ≥ 75 ans en première ligne dans le CCR : les données sont trop limitées pour tirer des conclusions : aucune adaptation posologique n'est nécessaire dans cette population.
Patients atteints d'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 déterminée.
Patients atteints d'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.

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

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

Précautions liées à l'utilisation de Yervoy® 2R

Contre-indication

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des 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

Incompatibilités

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

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.

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

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

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

Mises en garde spéciales [1R]

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

- Opdivo® 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.

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 Yervoy®

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

Mises en garde spéciales [1R]

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

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

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

Mises en garde spéciales [1R]

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

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 [1R].

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

Arrêt définitif d'Opdivo®, de l'association Opdivo® + Yervoy® ou Opdivo® en association au cabozantinib et administration de corticoïdes si nécessaire.

Suspension d'Opdivo®, de l'association Opdivo® + Yervoy® ou Opdivo® en association au cabozantinib et administration de corticoïdes ou traitement spécifique (endocrinopathies).

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

- Des traitements immunosuppresseurs non stéroïdiens doivent être ajoutés en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'utilisation de corticoïdes [1R].
- Une prophylaxie antibiotique doit être utilisée pour prévenir les infections opportunistes chez les patients recevant des médicaments immunosuppresseurs.
- En cas de myotoxicité, un traitement approprié doit être instauré.

Arrêter définitivement Opdivo®, l'association Opdivo® + Yervoy® ou Opdivo® en association au cabozantinib

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

En cas de résolution des symptômes

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

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

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

Posologie Opdivo® en association à Yervoy® ou en monothérapie dans le carcinome à cellules rénales avancé

Posologie

Opdivo® en association à Yervoy®

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

Posologie

Opdivo® en monothérapie

OPDIVO® (nivolumab)

Posologie

Opdivo® en association au cabozantinib

OPDIVO® (nivolumab) + cabozantinib

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

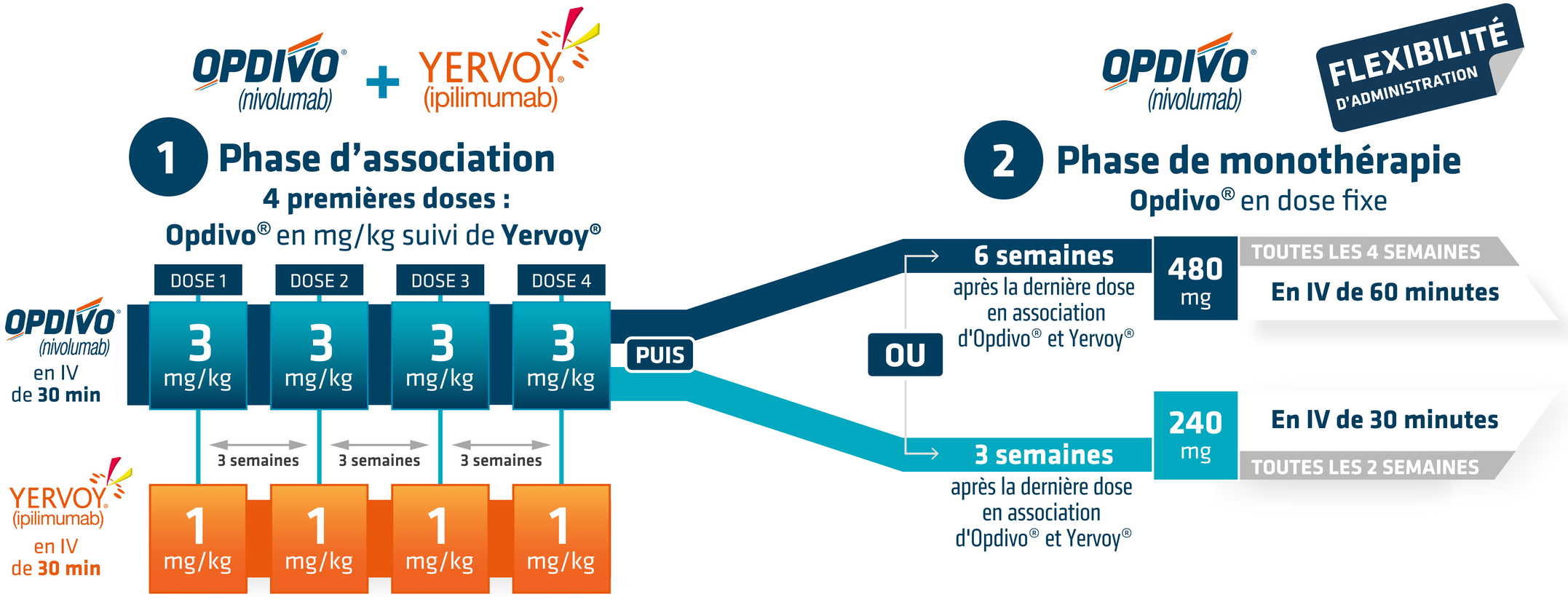
Opdivo® : 4 cycles d'association à Yervoy®, suivis d'une phase de monothérapie [1R]

- **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 1ère dose à 480 mg doit être administrée 2 semaines après la dernière dose à 240 mg.**
  - de 480 mg Q4S à 240 mg Q2S* : la 1ère dose à 240 mg doit être administrée 4 semaines après la dernière dose à 480 mg.**
- **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 traitement [1].**
- **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.**

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

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

Opdivo® : 4 cycles d'association à Yervoy®, suivis d'une phase de monothérapie [1R]



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 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.

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

Opdivo® en association au cabozantinib dans le traitement en 1ère ligne du CCR avancé [1R]

OPDIVO® (nivolumab) + cabozantinib

- **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.**
- **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 1ère dose à 480 mg doit être administrée 2 semaines après la dernière dose à 240 mg ;**
  - de 480 mg Q4S à 240 mg Q2S* : la 1ère dose à 240 mg doit être administrée 4 semaines après la dernière dose à 480 mg.**
- **Opdivo® ne doit pas être administré en intraveineux direct ni en bolus IV.**
- **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.**

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

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

Opdivo® en association au cabozantinib vous donne la flexibilité d'une administration toutes les 2 ou 4 semaines dans le traitement en 1ère ligne du CCR avancé [1R]

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**

\+

Cabozantinib 40 mg par voie orale une fois par jour

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

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

Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées.

- Le traitement par **Opdivo®** doit être instauré et surveillé par un **médecin expérimenté** dans le traitement du cancer.
- 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.
- 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 1ère dose à 480 mg doit être administrée 2 semaines après la dernière dose à 240 mg ;
  - de 480 mg Q4S** à 240 mg Q2S* : la 1ère dose à 240 mg doit être administrée 4 semaines après la dernière dose à 480 mg.
- Opdivo® ne doit pas être administré en intraveineux direct ni en bolus IV.

Lorsque Opdivo est administré en association au cabozantinib, se référer au RCP du cabozantinib avant l'initiation du traitement.
* Q2S = toutes les 2 semaines ; ** Q4S = toutes les 4 semaines.

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

Opdivo® en monothérapie vous donne la flexibilité d'une administration toutes les 2 ou 4 semaines dans le traitement en 2ème ligne du CCR [1R]

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**

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

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

Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées.

- Le traitement par **Opdivo®** doit être instauré et surveillé par un **médecin expérimenté** dans le traitement du cancer.
- Des réponses atypiques (c'est-à-dire une augmentation initiale transitoire de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles petites lésions au cours des premiers mois suivie de réduction de la 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.
- 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 1ère dose à 480 mg doit être administrée 2 semaines après la dernière dose à 240 mg ;
  - de 480 mg Q4S** à 240 mg Q2S* : la 1ère dose à 240 mg doit être administrée 4 semaines après la dernière dose à 480 mg.
- Opdivo® ne doit pas être administré en intraveineux direct ni en bolus IV.

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

· Uniquement les indications mélanome avancé et carcinome à cellules rénales avancé

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

Forme et présentation [1R,2R]

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



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



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			

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	

Photos non contractuelles

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

Conservation d'Opdivo® [1R]

OPDIVO® (nivolumab)

Précautions de conservation [1R]

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

Quand le flacon n'est pas ouvert

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

Quand le flacon est ouvert

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

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

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

Conservation de Yervoy® 2R

YERVOY® (ipilimumab)

Précautions de conservation 2R

Pour les présentations 50 mg et 200 mg.

Quand le flacon n'est pas ouvert

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

Quand le flacon est ouvert

PRÉPARATION DE LA PERFUSION DE YERVOY®	STABILITÉ CHIMIQUE ET PHYSIQUE EN COURS D'UTILISATION	
	Conservation **entre 2°C et 8°C** à l'abri de la lumière	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 %)		

Flacon ouvert : d'un point de vue microbiologique, le produit doit être perfusé ou dilué et perfusé immédiatement.

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

Depuis 2016, 2019 et 2021, notre expérience dans le CCR avancé donne une autre dimension à leur avenir

1ère ligne
IMDC intermédiaire/défavorable*

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

Une efficacité maintenue dans le temps

Un taux de SSP qui se stabilise dans le temps (36 % à 24 mois et 31 % à 60 mois).[1R,16R]

Une durée médiane de réponse non atteinte à 5 ans.[1R,16R]

Une prise en charge connue des effets indésirables immunologiques [1R]
(des recommandations établies et connues)

1ère ligne
IMDC intermédiaire/défavorable**

Depuis 2021 — OPDIVO® (nivolumab) + cabozantinib

Contrôler la maladie pour un grand nombre de patients

Un taux de réponse objective à 18,1 mois de 56 % dans le bras Opdivo® + cabozantinib *vs* 27 % dans le bras sunitinib.[1R,25R]

86 % des patients encore en vie à 12 mois dans le bras Opdivo® + cabozantinib *vs* 76 % dans le bras sunitinib.[1R,25R]

Une posologie adaptable au quotidien et à la tolérance du patient [1R]
(établi par les études)

2ème ligne
Après anti-VEGF ¤

Depuis 2016 — OPDIVO® (nivolumab)

2e L **La seule immunothérapie disponible en 2ème ligne dans le CCR avancé**

Une tolérance établie chez plus de 4 646 patients traités par Opdivo® en monothérapie [1R]

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

Cliquer ici pour retrouver la place dans la stratégie thérapeutique complète de l'association Opdivo®/Yervoy®, l'association Opdivo®/cabozantinib et Opdivo® 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 1ère ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé chez des patients adultes de pronostic intermédiaire/défavorable le 11/01/2019 [12R].
¤ Opdivo® a obtenu une AMM en 2ème ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé le 04/04/2016 [18R].
** Opdivo® en association au cabozantinib a obtenu une AMM en 1ère ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé le 13/04/2021 [15R].

OPDIVO® (nivolumab)

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

Depuis 2016, 2019 et 2021, notre expérience dans le CCR avancé donne une autre dimension à leur avenir

1ère ligne, IMDC intermédiaire/défavorable*

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

Opdivo® est indiqué en association à Yervoy®, 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) [1R].

Yervoy® est indiqué en association à Opdivo®, 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) [2R].

Place dans la stratégie thérapeutique [3R-7R]

L'association Opdivo® / Yervoy® est un traitement de 1ère ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires de pronostic intermédiaire ou

*Opdivo® et Yervoy® ont obtenu une AMM en 1ère ligne dans le carcinome à cellules rénales chez des patients adultes de pronostic intermédiaire/défavorable le 11/01/2019 [12R]

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

* Opdivo® et Yervoy® ont obtenu une AMM en 1ère ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé chez des patients adultes de pronostic intermédiaire/défavorable le 11/01/2019 [12R].
¤ Opdivo® a obtenu une AMM en 2ème ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé le 04/04/2016 [18R].
** Opdivo® en association au cabozantinib a obtenu une AMM en 1ère ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé le 13/04/2021 [15R].

1ère ligne, IMDC intermédiaire/défavorable*

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 atteint 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) [3R].

Dans la sous-population ayant un pronostic intermédiaire ou défavorable et compte tenu du développement concomitant avec l'association Opdivo® (nivolumab) / Yervoy® (ipilimumab), la place de Keytruda®(pembrolizumab) associé à l'axitinib n'est pas connue vis-à-vis de cette autre association. Par conséquent, la Commission propose que le choix de traitement se fasse dans le cadre de la proposition d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, en fonction du profil de tolérance de ces médicaments et des préférences des patients [4R].

De même, pour le choix entre Bavencio® (avélumab) / axitinib et Opdivo® (nivolumab) / Yervoy®

*Opdivo® et Yervoy® ont obtenu une AMM en 1ère ligne dans le carcinome à cellules rénales chez des patients adultes de pronostic intermédiaire/défavorable le 11/01/2019 [12R]

* Opdivo® et Yervoy® ont obtenu une AMM en 1ère ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé chez des patients adultes de pronostic intermédiaire/défavorable le 11/01/2019 [12R].
¤ Opdivo® a obtenu une AMM en 2ème ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé le 04/04/2016 [18R].
** Opdivo® en association au cabozantinib a obtenu une AMM en 1ère ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé le 13/04/2021 [15R].

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

1ère ligne, IMDC intermédiaire/défavorable*

(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 patients [5R].

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

- Opdivo®/Yervoy® (nivolumab/ipilimumab) dans la sous-population de patients avec un pronostic intermédiaire ou mauvais [6R].

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 patients [7R].

*Opdivo® et Yervoy® ont obtenu une AMM en 1ère ligne dans le carcinome à cellules rénales chez des patients adultes de pronostic intermédiaire/défavorable le 11/01/2019 [12R]

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

* Opdivo® et Yervoy® ont obtenu une AMM en 1ère ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé chez des patients adultes de pronostic intermédiaire/défavorable le 11/01/2019 [12R].
¤ Opdivo® a obtenu une AMM en 2ème ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé le 04/04/2016 [18R].
** Opdivo® en association au cabozantinib a obtenu une AMM en 1ère ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé le 13/04/2021 [15R].

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

Depuis 2016, 2019 et 2021, notre expérience dans le CCR avancé donne une autre dimension à leur avenir

1ère ligne**

OPDIVO® (nivolumab) + 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 « Propriétés pharmacodynamiques » du RCP) [1R].

Place dans la stratégie thérapeutique [6R,7R]

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 :

**Opdivo® en association au cabozantinib a obtenu une AMM en 1ère ligne dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé le 13/04/2021 [15R]

* Opdivo® et Yervoy® ont obtenu une AMM en 1ère ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé chez des patients adultes de pronostic intermédiaire/défavorable le 11/01/2019 [12R].
¤ Opdivo® a obtenu une AMM en 2ème ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé le 04/04/2016 [18R].
** Opdivo® en association au cabozantinib a obtenu une AMM en 1ère ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé le 13/04/2021 [15R].

Depuis 2016, 2019 et 2021, notre expérience dans le CCR avancé donne une autre dimension à leur avenir

1ère ligne**

- 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 d'Opdivo® (nivolumab) en association au cabozantinib, comme celles des autres associations comportant une immunothérapie actuellement disponibles, n'est pas établie dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal avec une histologie autre que à cellules claires [6R].

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 [7R].

**Opdivo® en association au cabozantinib a obtenu une AMM en 1ère ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé le 13/04/2021 [15R]

* Opdivo® et Yervoy® ont obtenu une AMM en 1ère ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé chez des patients adultes de pronostic intermédiaire/défavorable le 11/01/2019 [12R].
¤ Opdivo® a obtenu une AMM en 2ème ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé le 04/04/2016 [18R].
** Opdivo® en association au cabozantinib a obtenu une AMM en 1ère ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé le 13/04/2021 [15R].

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

Depuis 2016, 2019 et 2021, notre expérience dans le CCR avancé donne une autre dimension à leur avenir

2ème ligne, après anti-VEGF ¤

Opdivo® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur [1R].

Place dans la stratégie thérapeutique [8R]

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® a obtenu une AMM, en 2ème ligne, dans le carcinome à cellules rénales avancé le 04/04/2016 [18R]

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

* Opdivo® et Yervoy® ont obtenu une AMM en 1ère ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé chez des patients adultes de pronostic intermédiaire/défavorable le 11/01/2019 [12R].
¤ Opdivo® a obtenu une AMM en 2ème ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé le 04/04/2016 [18R].
** Opdivo® en association au cabozantinib a obtenu une AMM en 1ère ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé le 13/04/2021 [15R].

Références

1R. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.
2R. Résumé des Caractéristiques du Produit Yervoy®.
3R HAS - Avis de la Commission de Transparence Opdivo® et Yervoy® du 10 juillet 2019 dans le carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable.
4R. HAS - Avis de la Commission de la Transparence de Keytruda® (pembrolizumab) en association à l'axitinib dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires du 13 mai 2020.
5R. HAS - Avis de la Commission de la Transparence de Bavencio® (avélumab) en association à l'axitinib dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal, uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires du 13 mai 2020.
6R. 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.
7R. HAS - Avis de la Commission de Transparence de Kisplyx® du 2 février 2022 dans le carcinome à cellules rénales avancé.
8R. HAS - Avis de la Commission de la Transparence Opdivo® du 5 octobre 2016 dans le carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur.
9R. 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.
10R. 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.
11R. JORF du 27/12/2016 relatif à la prise en charge d'Opdivo® en monothéraptie du cancer du rein au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF.
12R. Décision de la Commission Européenne du 11 janvier 2019.
13R. Motzer Rj, *et al.* Nivolumab plus ipilumab *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Eng J Med 2018;378:1277-90. Étude retenue dans le cadre de l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence.
14R. Albiges L, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open* 2020;5:e001079.
15R. Décision de la Commission Européenne du 13 avril 2021.
16R. 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. Données à long terme de l'étude de pivotale - Versées à l'AMM, non versées à la Commission de la Transparence.
17R. Motzer RJ, *et al.* Nivolumab *versus* everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2015;373:1803-13. Etude retenue dans le cadre de l'évaluation de l'AMM et du dossier de Transparence.
18R. Décision de la Commission Européenne du 4 avril 2016.
19R. Tannir N. M. et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 8-year follow-up results of efficacy and safety from the phase III CheckMate 214 trial. Annals of Oncology. 2024. Données à long terme de l'étude pivotale - Non versées à l'AMM ni à la Commission de la Transparence
20R. 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.
21R. 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.
22R. 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;27:5794-99.
23R. Grüllich C. Cabozantinib: Multi kinase Inhibitor of MET, AXL, RET, and VEGFR2. Recent Results. Cancer Res. 2018;211:67-75.
24R. Buxéraud J. Faure S. Médicaments de la cancérologie. Actualités pharmaceutiques. 2019;58:18-19.
25R. 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.
26R. 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
27R. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4 data files. Bethesda, MO: National Cancer Institute (http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html).

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

Acronymes

- ALAT : Alanine Aminotransférase
- Anti-VEGF : *Anti-Vascular Endothélial Growth Factor*
- ASAT : Aspartate Aminotransférase
- CCR : Carcinome à Cellules Rénales
- CPA : Cellule Présentatrice d'Antigènes
- CTLA-4 : *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4*
- EII : Effets Indésirables d'origine Immunologique
- FKSI-DRS : *Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Cancer Symptom Index - Disease Related Symptoms*
- GCSH : Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques
- GHS : Groupes Homogènes de Séjours.
- GVHD : *Graft Versus Host Disease*
- HR : *Hazard Ratio*
- IC : Intervalle de Confiance
- IMDC : *International Metastatic RCC Database Consortium*
- ITT : Intention de Traiter
- IV : Intraveineuse
- LSN : Limite Supérieure de la Normale
- MPM : Mésothéliome Pleural Malin
- NE : Non Estimable
- NR : Non Renseigné
- ORR : *Objective Response Rate*
- PD-1 : *Programmed cell Death-1*
- PD-L1 : *Programmed cell Death Ligand-1*
- RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
- RECIST : *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*
- SG : Survie Globale
- SSP : Survie Sans Progression
- TREG : Lymphocytes T REGulateurs

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

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

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

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