

Carcinome à cellules rénales

OPDIVO® + Cabozantinib
(nivolumab)

Carcinome à cellules rénales avancé
1^{ère} ligne

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

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



**OPDIVO®,
UN PAS DE PLUS VERS DEMAIN**

Document réservé aux 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®

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.



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}



Place dans la stratégie thérapeutique

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



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



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}.



Opdivo® en monothérapie dans le carcinome à cellules rénales avancé^{8R}



Place dans la stratégie thérapeutique

Opdivo® est un traitement de 2^{ème} 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}.



Conditions de prescription et de délivrance et prise en charge

Conditions de prescription et délivrance



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



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

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 1^{ère} ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires de pronostic intermédiaire ou défavorable (JORF du 03/03/2020) ^{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 1^{ère} ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé chez des patients adultes de pronostic intermédiaire/défavorable le 11/01/2019 ^{12R}.

Études

Tolérance générale

Bon usage

En pratique

À retenir



Histoire d'Opdivo® dans le carcinome à cellules rénales^{12R-19R}



CARCINOME À CELLULES RÉNALES

1^{ÈRE} 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 1^{ère} 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.

2^{ÈME} 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.

Études

Tolérance générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO
(nivolumab)

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



Depuis 2016[‡], 2019^{*} et 2021^{**}, notre expérience dans le CCR avancé donne une autre dimension à leur avenir

Depuis
2019

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

1^e L*

IMDC
Intermédiaire
/Défavorable

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

CheckMate
214 >

Depuis
2021

OPDIVO[®] + cabozantinib
(nivolumab)

1^e L**

- Traitement en 1^{ère} ligne chez l'adulte

CheckMate
9ER >

Depuis
2016

OPDIVO[®]
(nivolumab)

2^e L[‡]

Après
anti-VEGF

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

CheckMate
025 >

[‡] Opdivo[®] a obtenu une AMM en 2^{ème} ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé le 04/04/2016 ^{18R}.

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

^{**} Opdivo[®] en association au cabozantinib a obtenu une AMM en 1^{ère} ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé le 13/04/2021 ^{15R}.

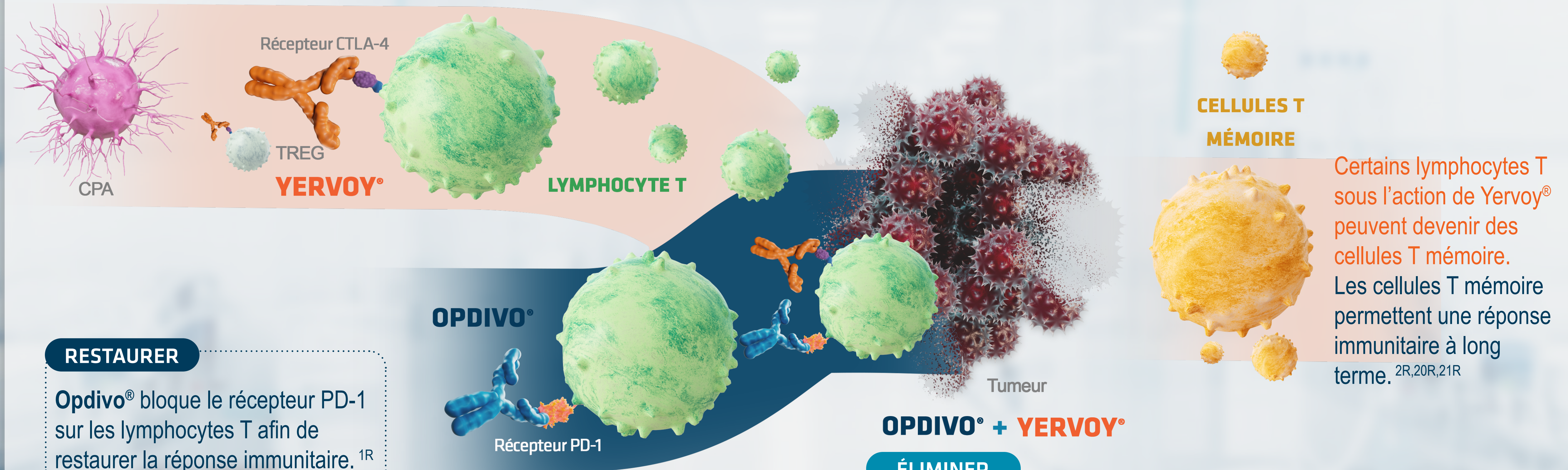


Mécanisme d'action Opdivo® + Yervoy® 1R,2R,20R,21R

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}

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}

Études

Tolérance générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO® + YERVOY®
(nivolumab) (ipilimumab)

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



Opdivo® en association à Yervoy® : méthodologie de l'étude CheckMate-214^{13R}

CheckMate
214

CheckMate-214 : étude de phase III, randomisée, en ouvert, dans le carcinome à cellules rénales avancé en 1^{ère} 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^Δ)
- Survie sans progression (SSP)

Déterminés par une revue centralisée indépendante en aveugle

POURSUITE DU TRAITEMENT

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

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.

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.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

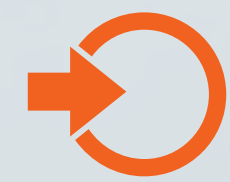
En pratique

À retenir



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

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 \geq 70 %.



Critères d'exclusion

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

[†] 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.

[△]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.



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



Place dans la stratégie thérapeutique

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



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



**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



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

+



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.

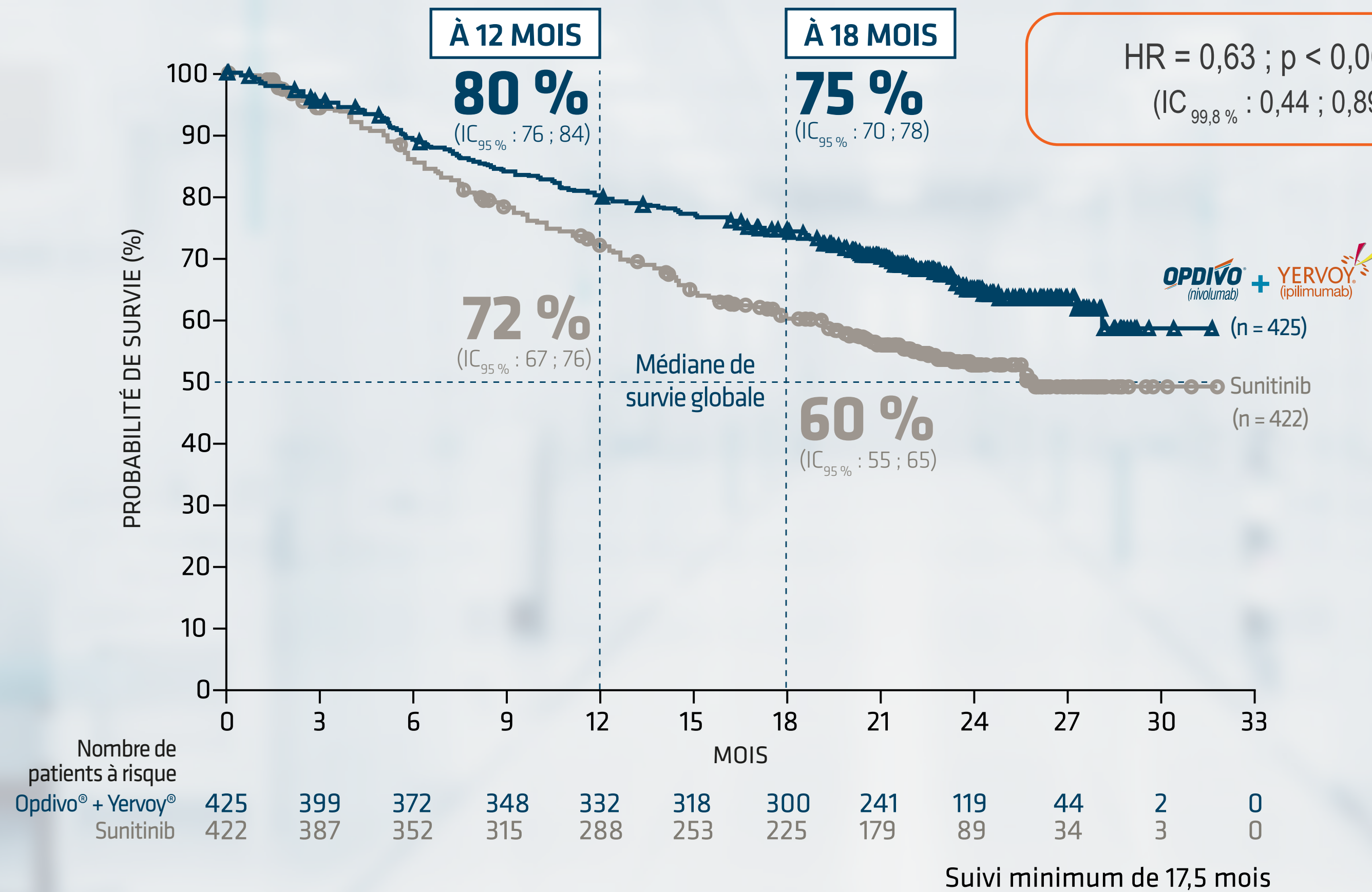
Données avec un suivi minimum de 17,5 mois ^{1R,13R}

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*



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.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



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.

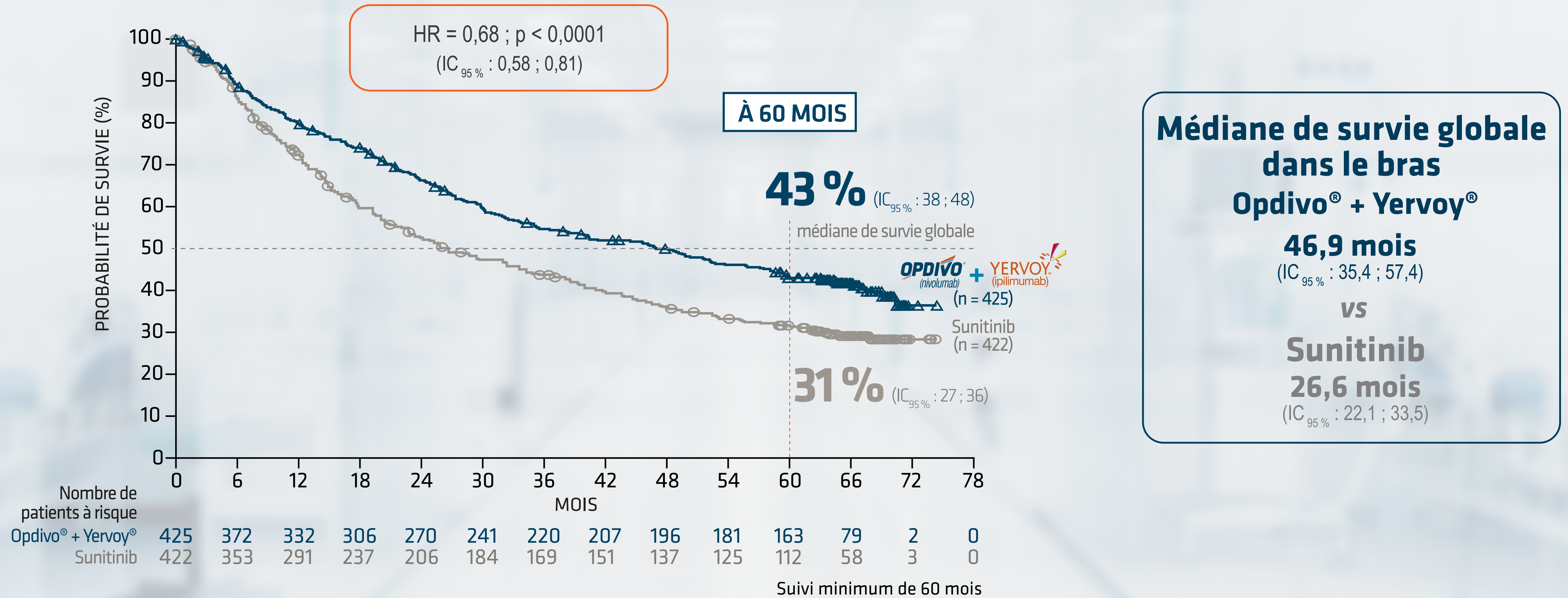
Données avec un suivi minimum de 17,5 mois ^{1R,13R}

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*



△ et ○ : patients censurés.

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



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}

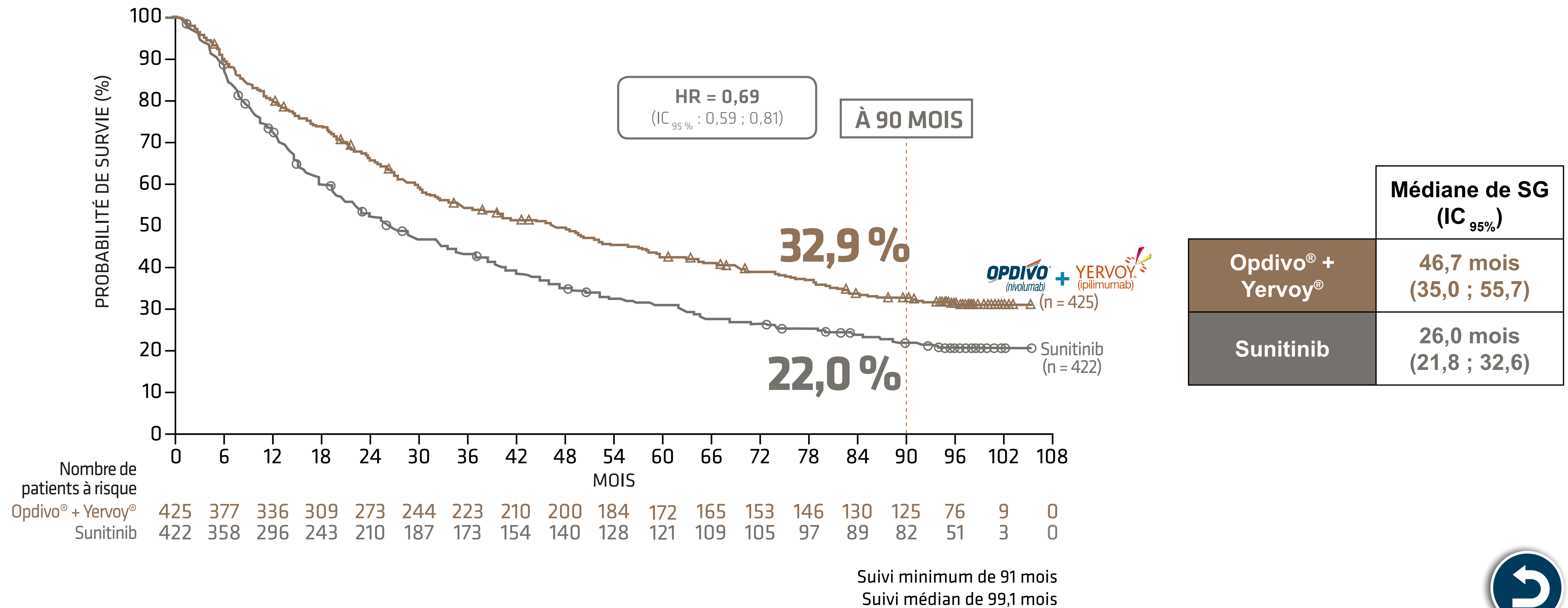
Données avec un suivi minimum de 60 mois ^{1R,16R}

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*



△ et ○ : patients censurés.

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

Études

Tolérance générale

Bon usage

En pratique

À retenir



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.

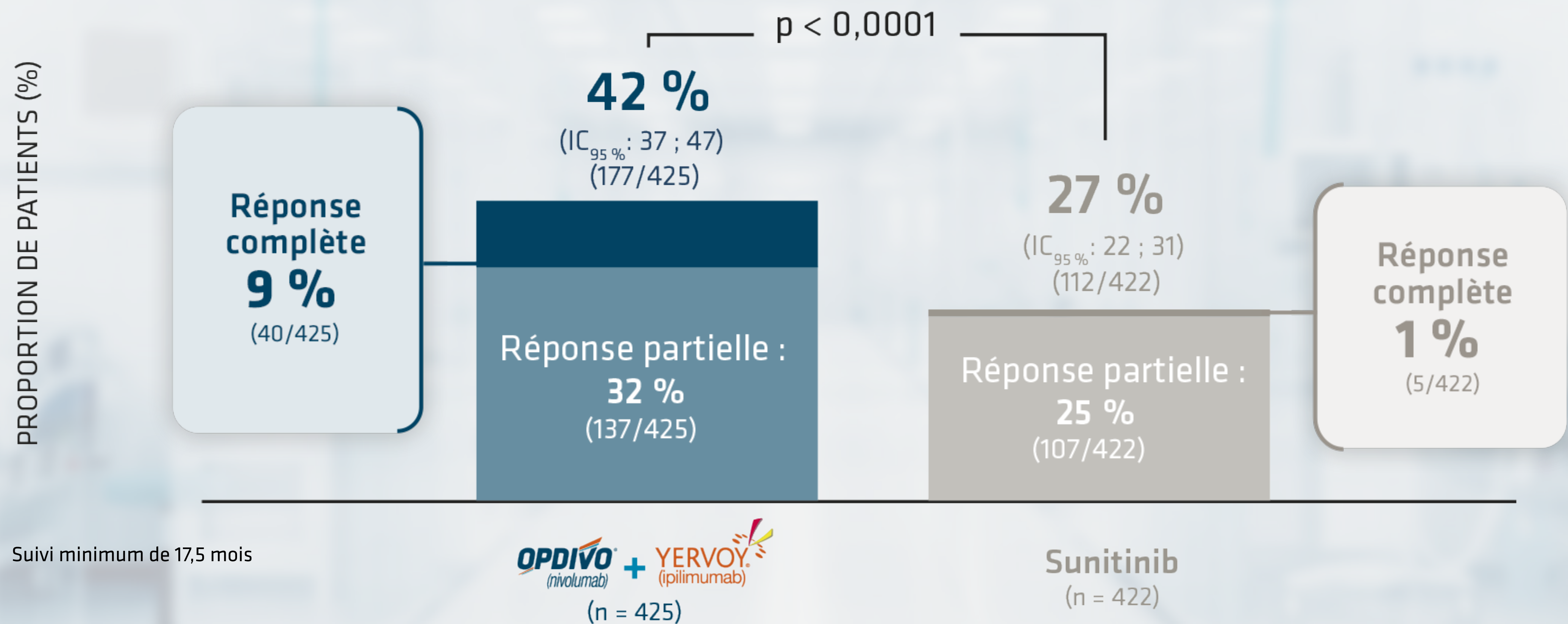
Données avec un suivi minimum de 17,5 mois^{1R,13R}

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*



MALADIE STABLE

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.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO® + YERVOY®
(nivolumab) (ipilimumab)

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}



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.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



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

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.

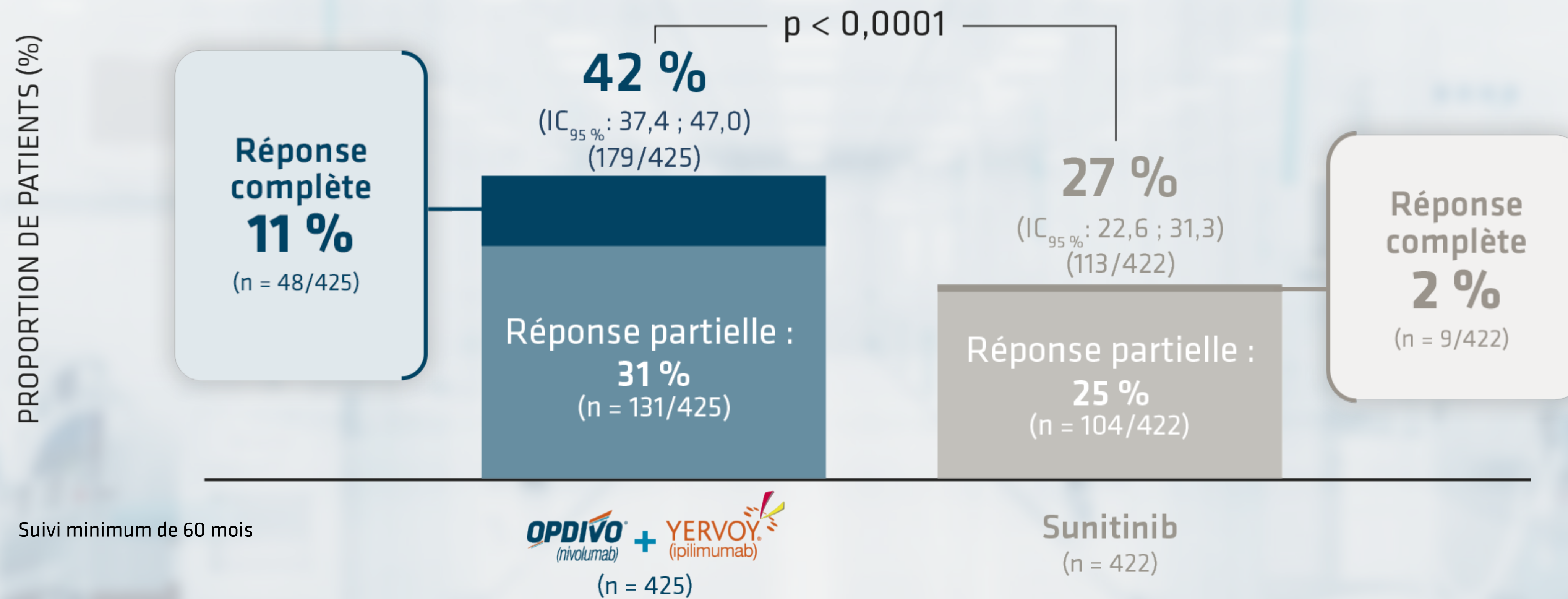
Données avec un suivi minimum de 17,5 mois^{1R,13R}

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*



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.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO® + YERVOY®
(nivolumab) (ipilimumab)

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 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.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



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

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}

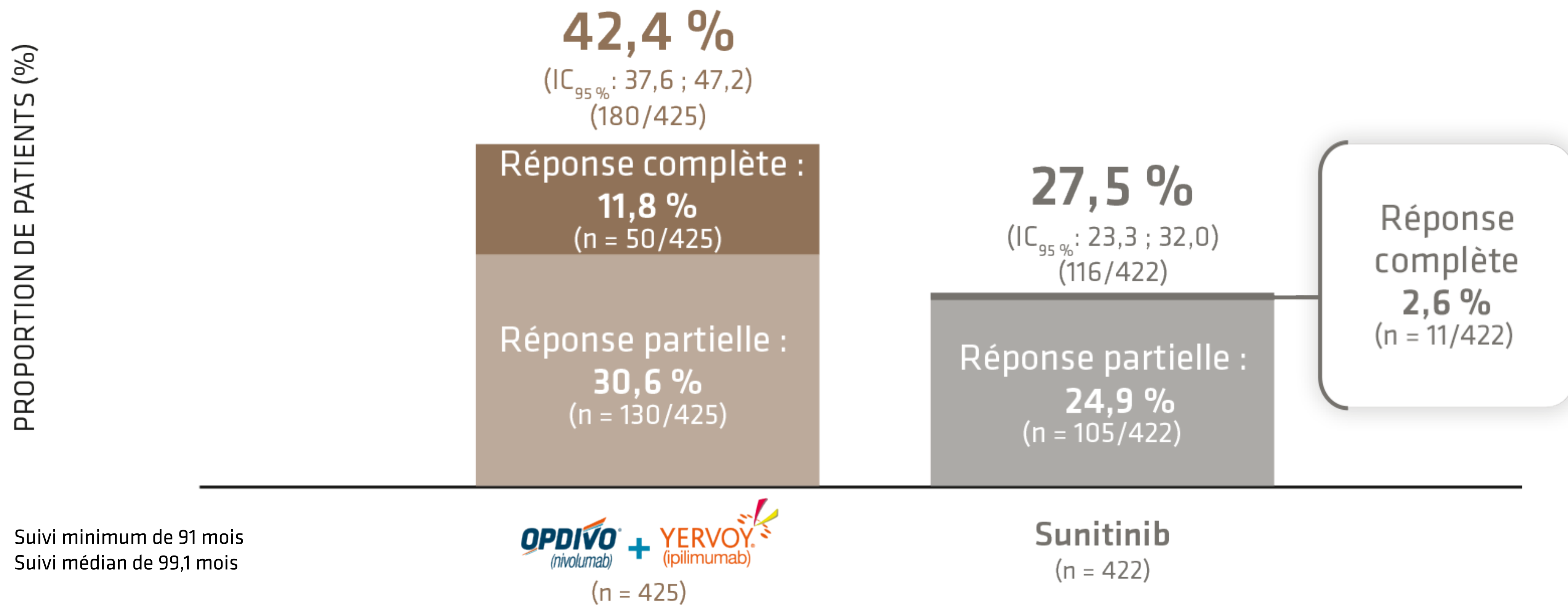
Données avec un suivi minimum de 91 mois^{19R}

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

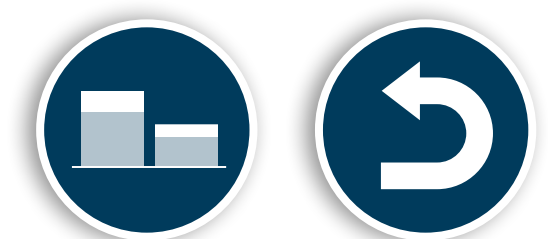
Patients de pronostic intermédiaire et défavorable selon les critères IMDC*

PROPORTION DE PATIENTS (%)



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.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO® + YERVOY®
(nivolumab) (ipilimumab)

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.



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.

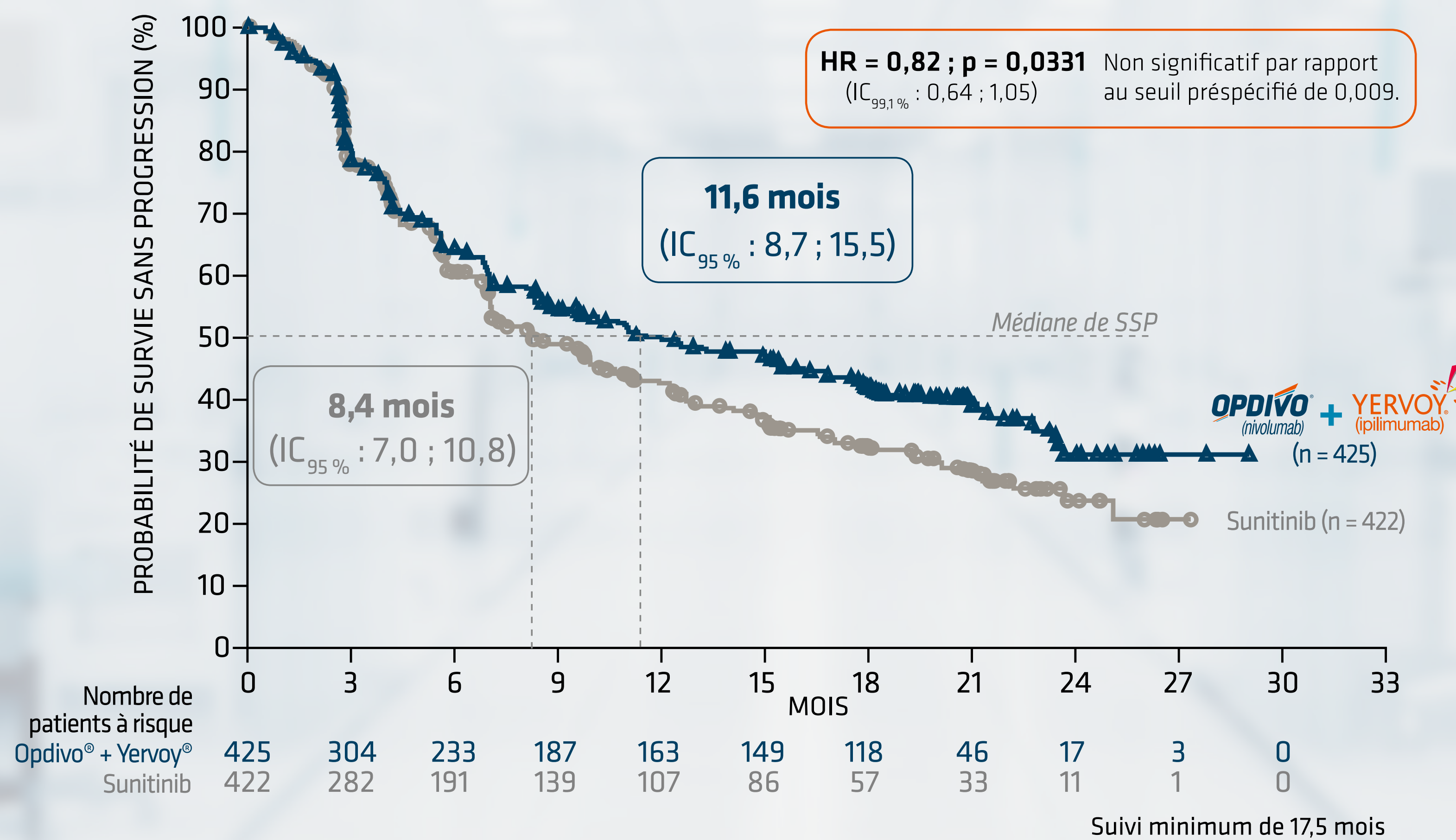
Données avec un suivi minimum de 17,5 mois ^{1R,13R}

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®



△ et ○ : patients censurés.

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

Études

Tolérance générale

Bon usage

En pratique

À retenir



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.

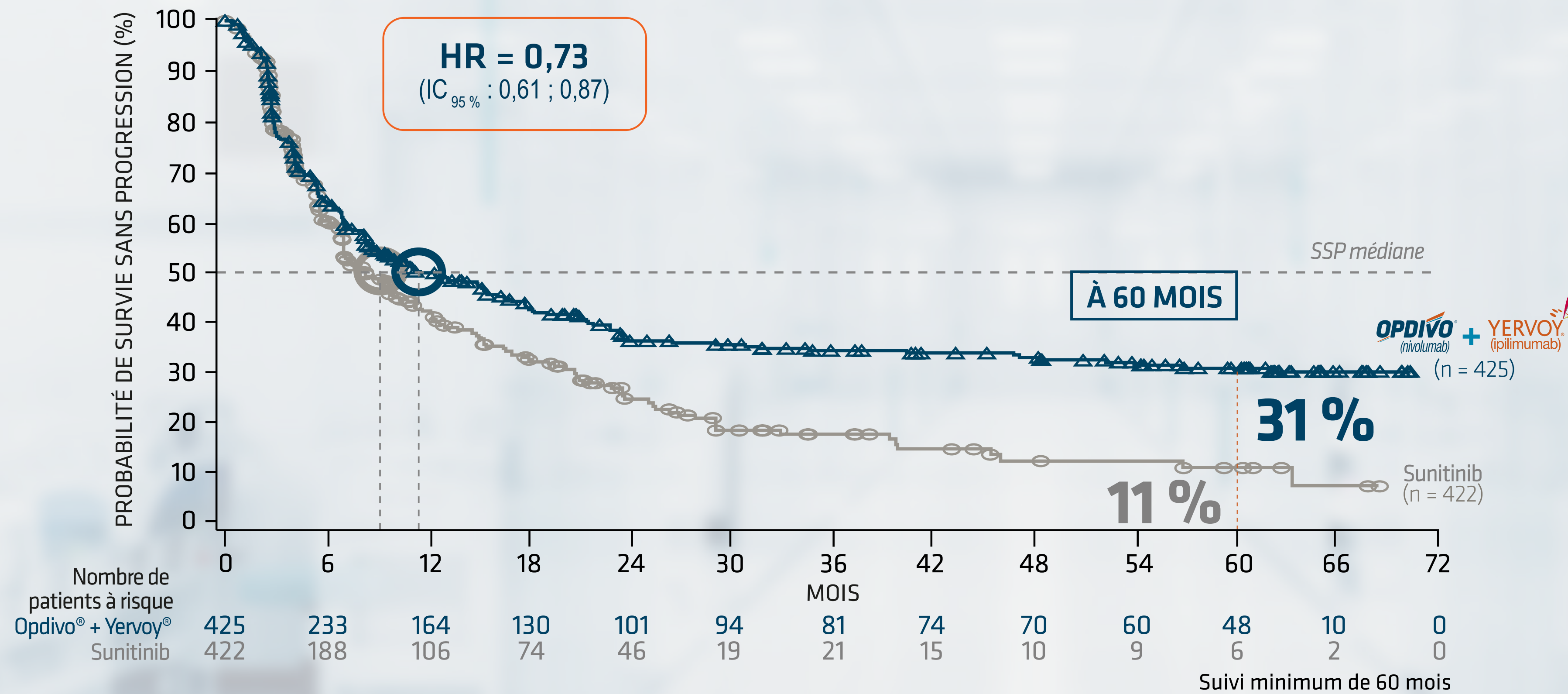
Données avec un suivi minimum de 17,5 mois ^{1R,13R}

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.



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}

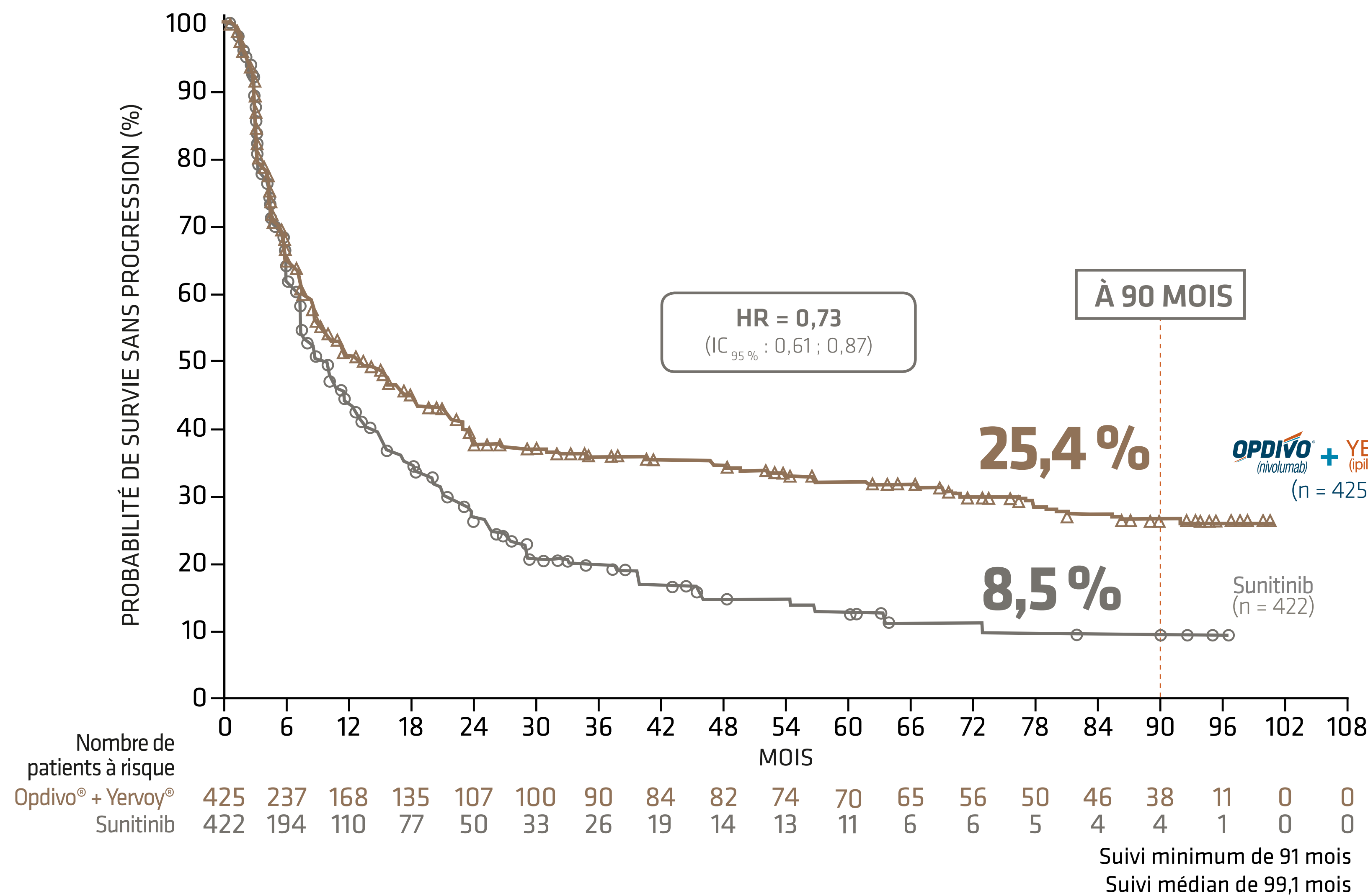
Données avec un suivi minimum de 60 mois ^{1R,16R}

Données avec un suivi minimum de 91 mois ^{19R}

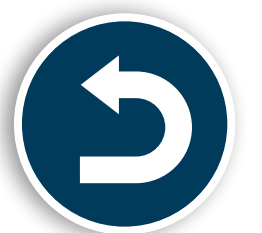
Données complémentaires non évaluées et non validées par les autorités de santé à ce jour et présentées à titre descriptif.

Survie 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)



△ et ○ : patients censurés.

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

Études

Tolérance générale

Bon usage

En pratique

À retenir



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*



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.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



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*



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.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



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.

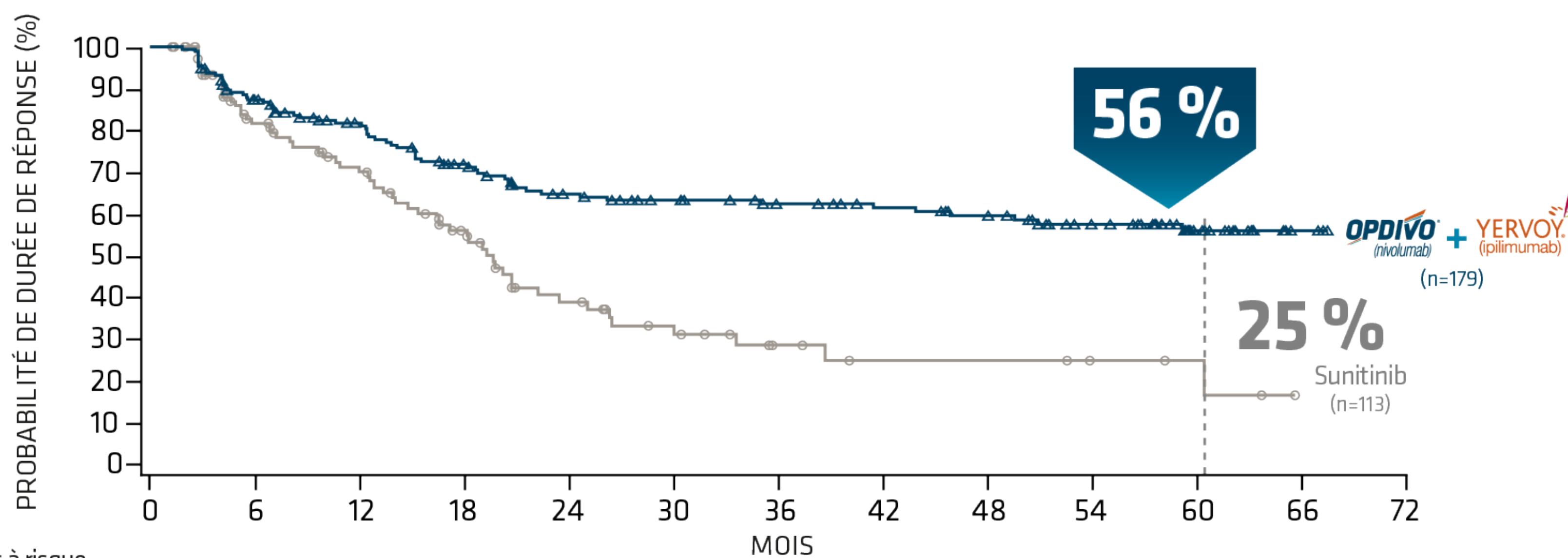
DONNÉES AVEC UN SUIVI MINIMUM DE 60 MOIS ^{1R,16R}



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)

Nombre de patients à risque

MOIS	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
Opdivo® + Yervoy®	179	146	125	104	88	79	71	66	49	23	4	0	0
Sunitinib	113	75	58	39	23	16	9	6	4	3	0	0	0

Suivi minimum de 60 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.

* 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® 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*



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.

Études

Tolérance générale

Bon usage

En pratique

À retenir



[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.

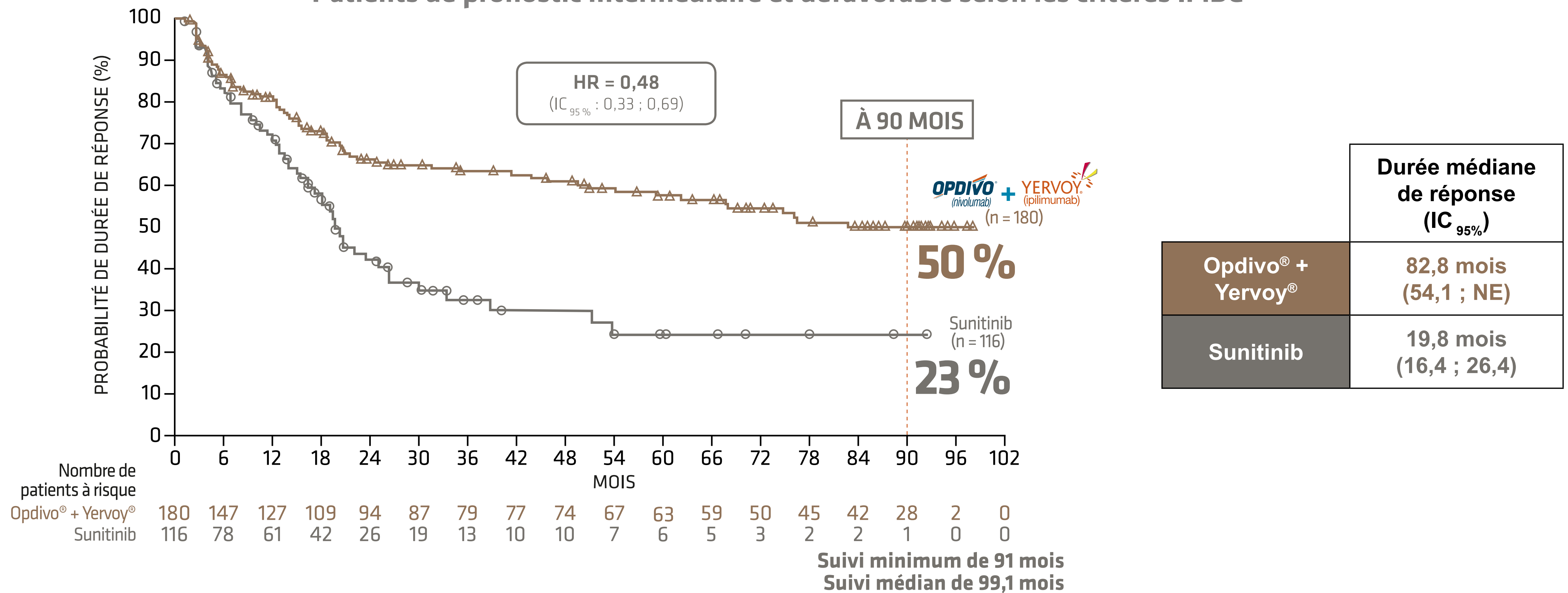
DONNÉES AVEC UN SUIVI MINIMUM DE 91 MOIS ^{19R}



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*



[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.



Opdivo® en association à Yervoy® : délai de réponse

Données avec un suivi minimum de 17,5 mois^{13R}

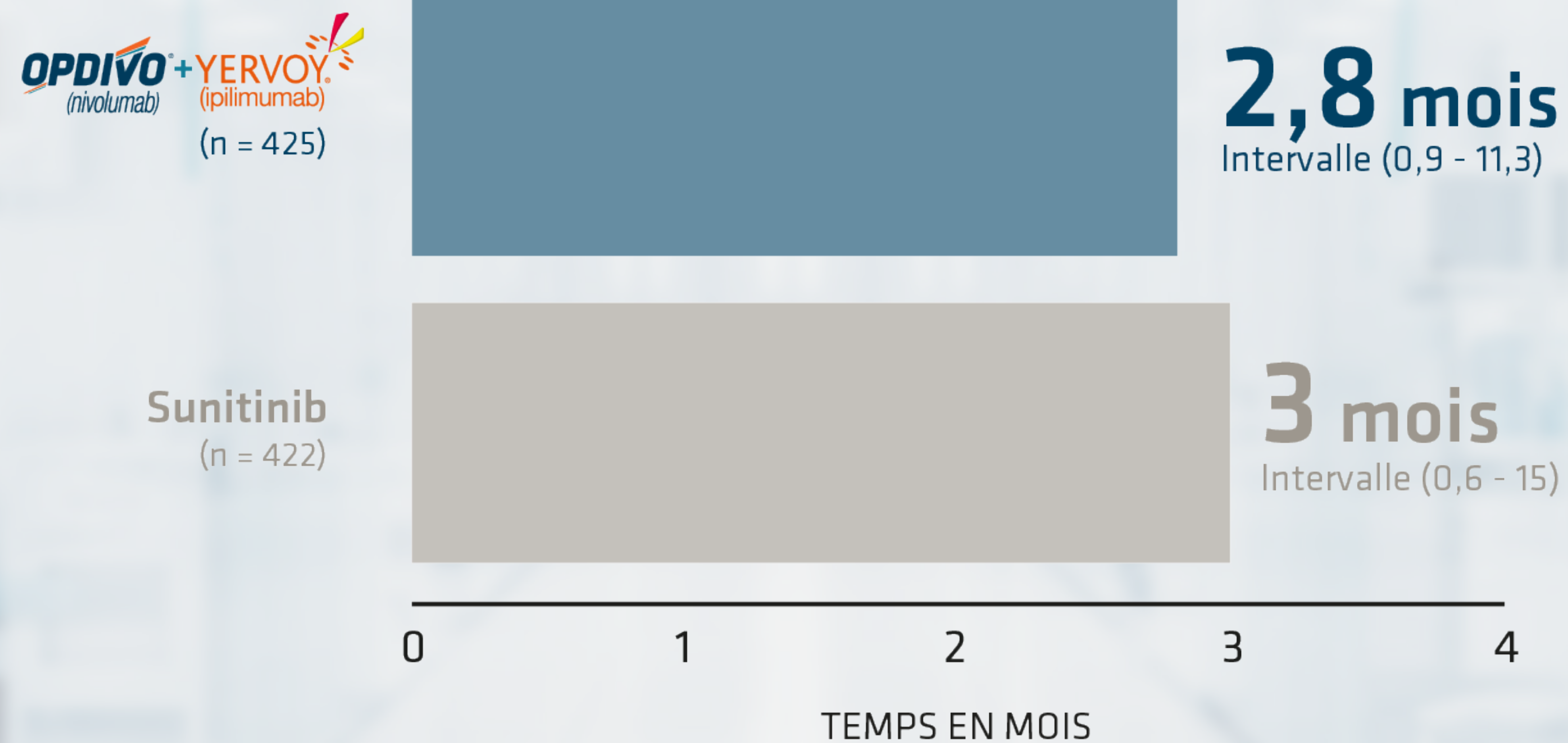
CheckMate

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.

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.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



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

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}

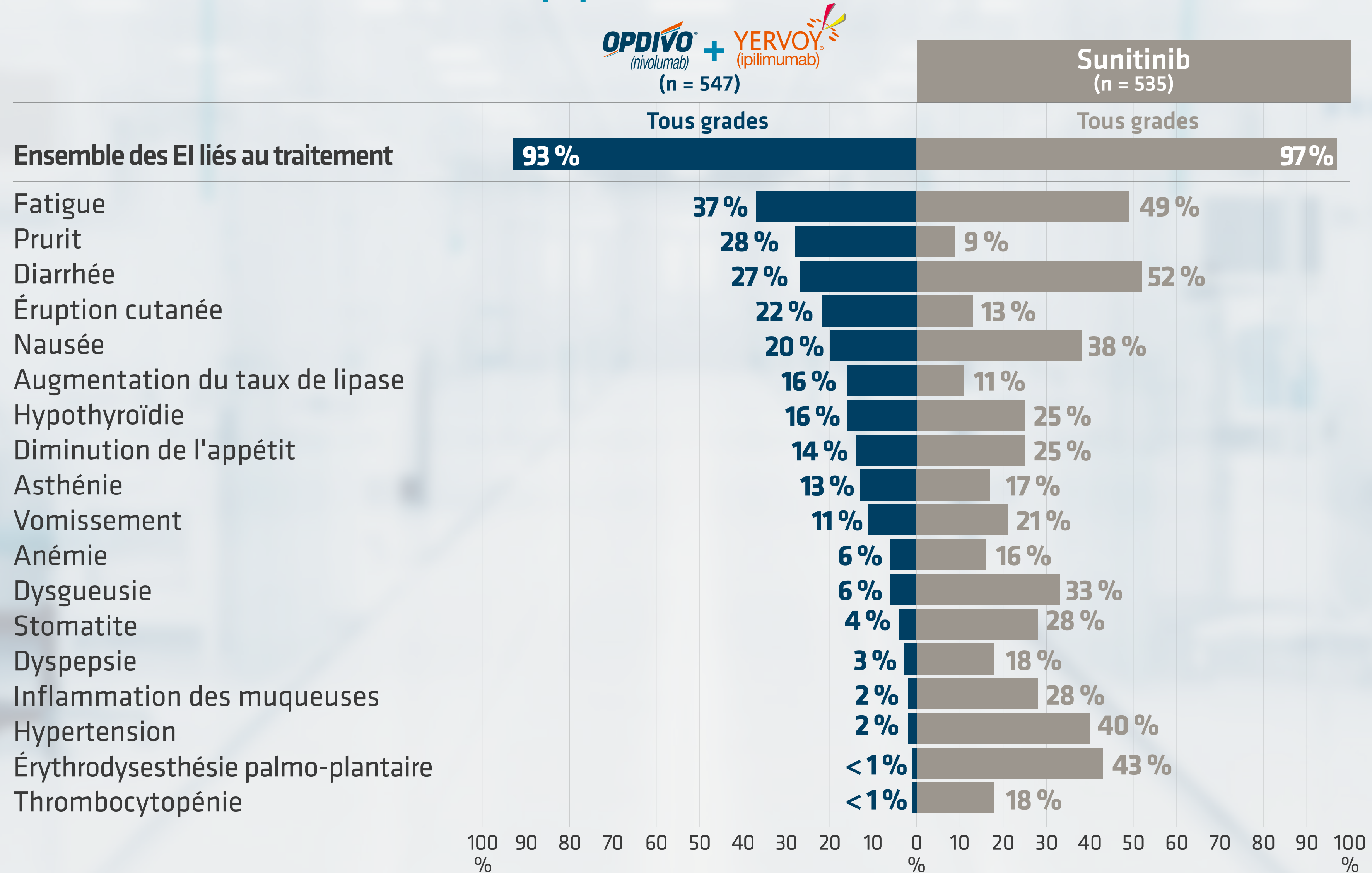
Effets indésirables - Tous grades

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®.



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}

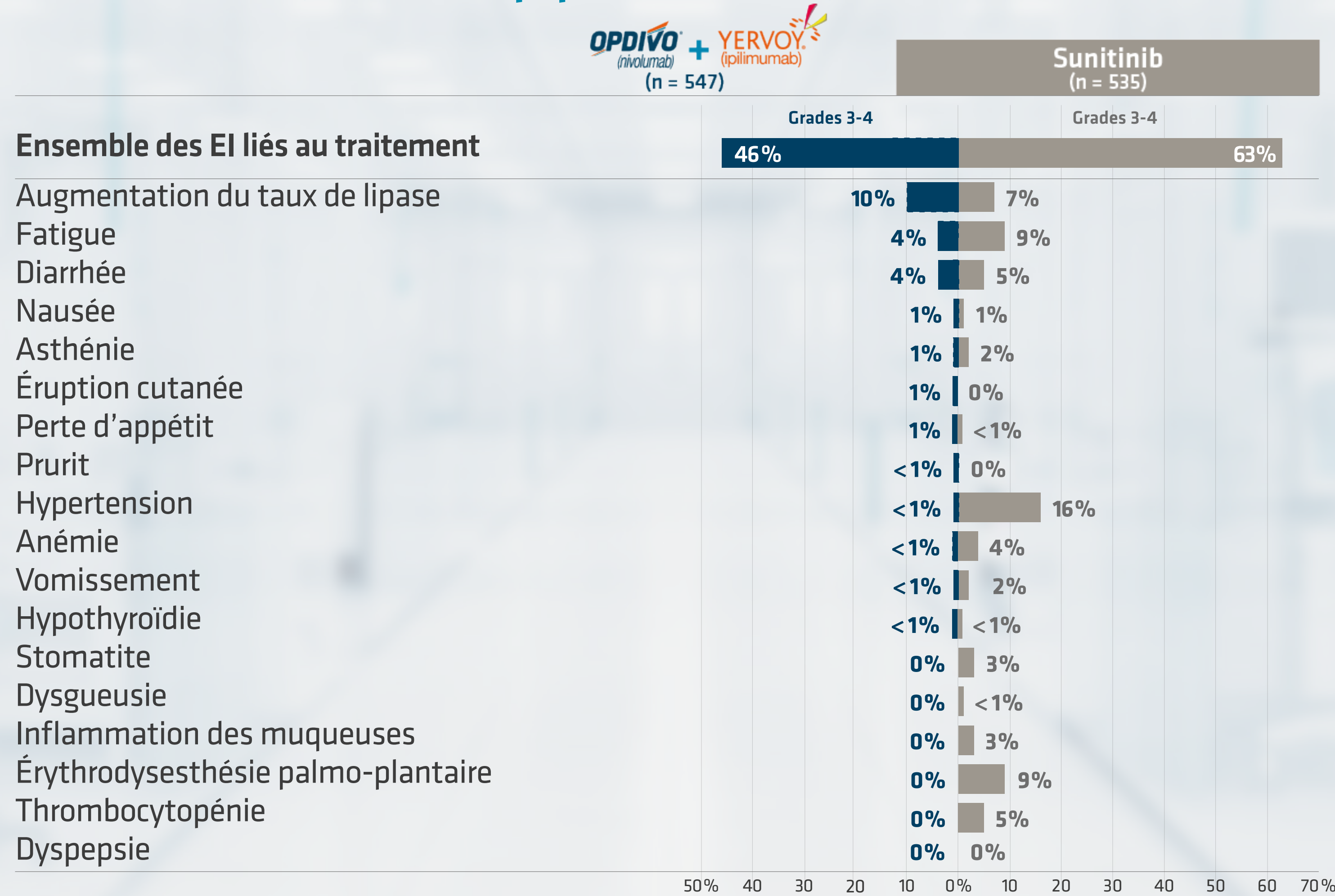
Effets indésirables - Tous grades

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®.



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)

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

Études

Tolérance générale

Bon usage

En pratique

À retenir



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}

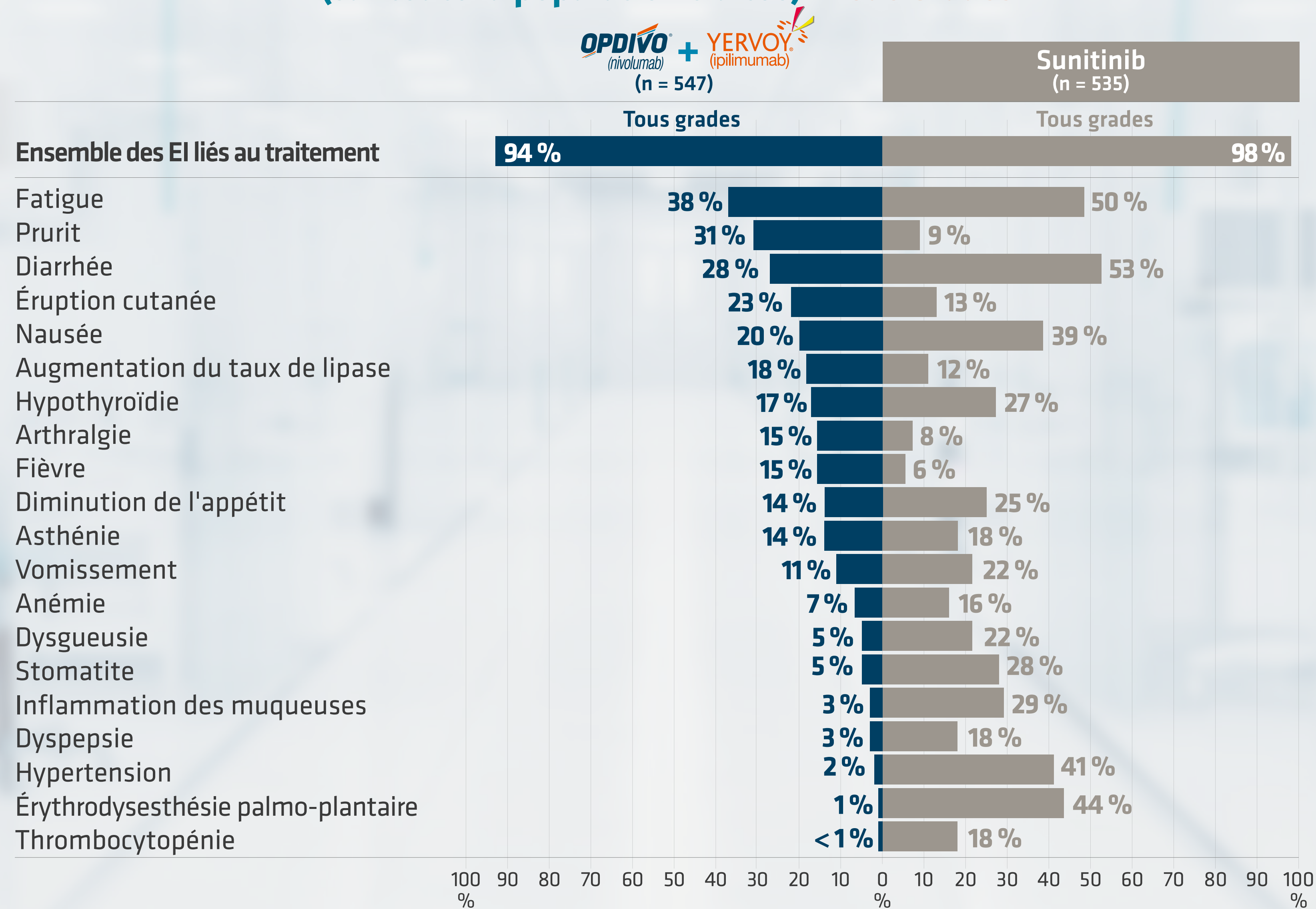
Effets indésirables - Tous grades

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®.



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}

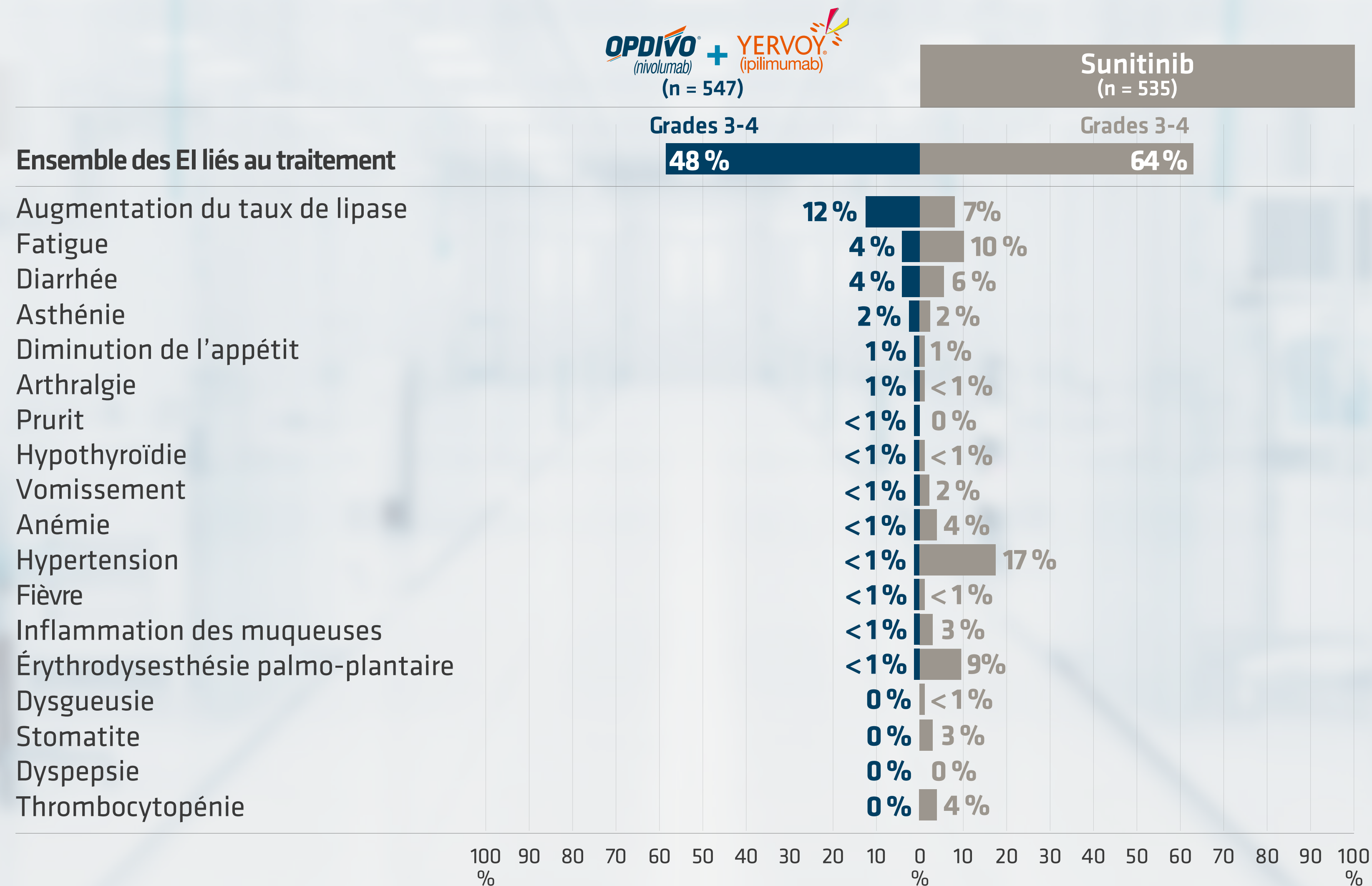
Effets indésirables - Tous grades

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®.



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®)

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

Études

Tolérance générale

Bon usage

En pratique

À retenir



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

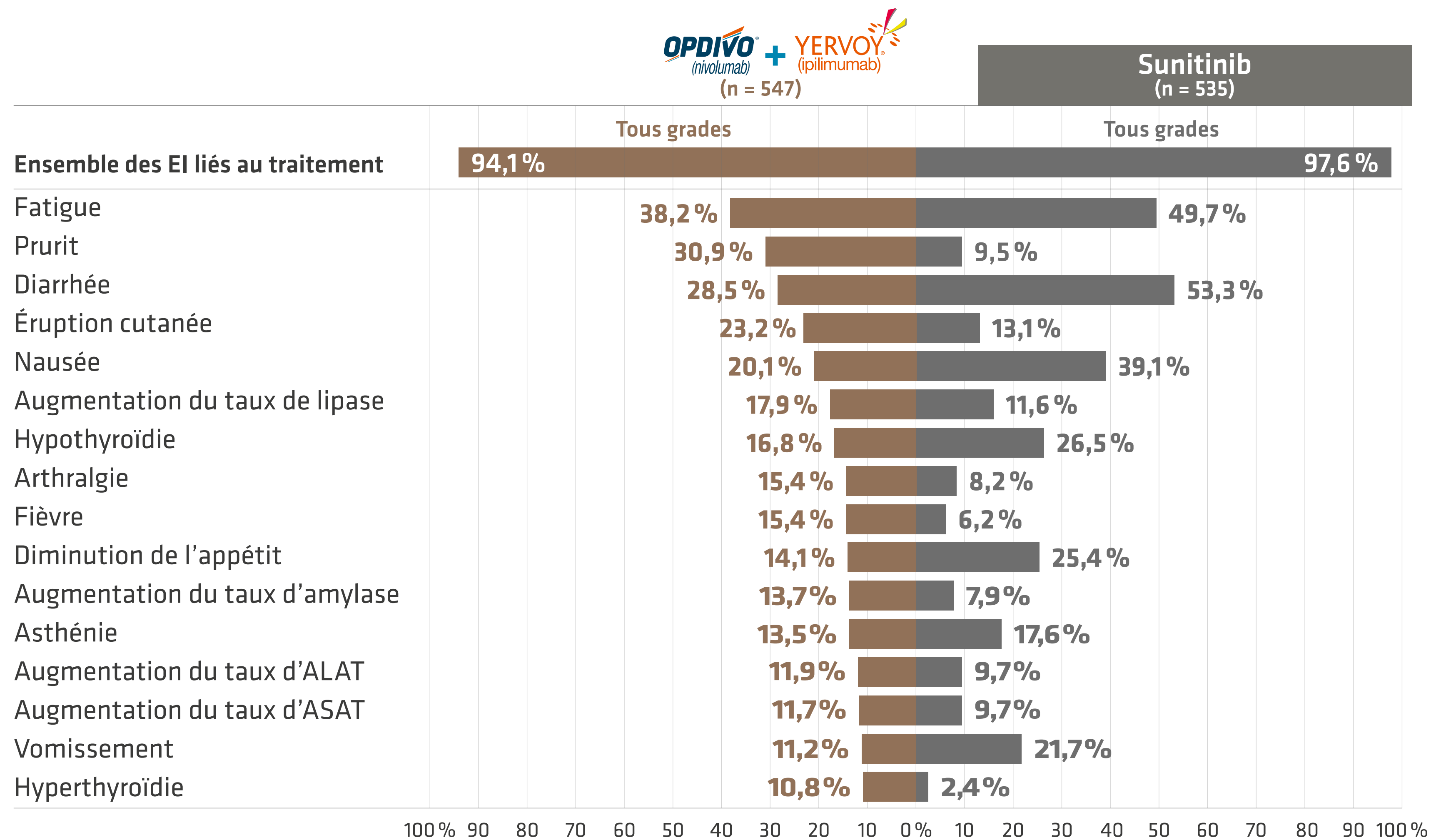
Effets indésirables - Grades 3-4

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

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



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

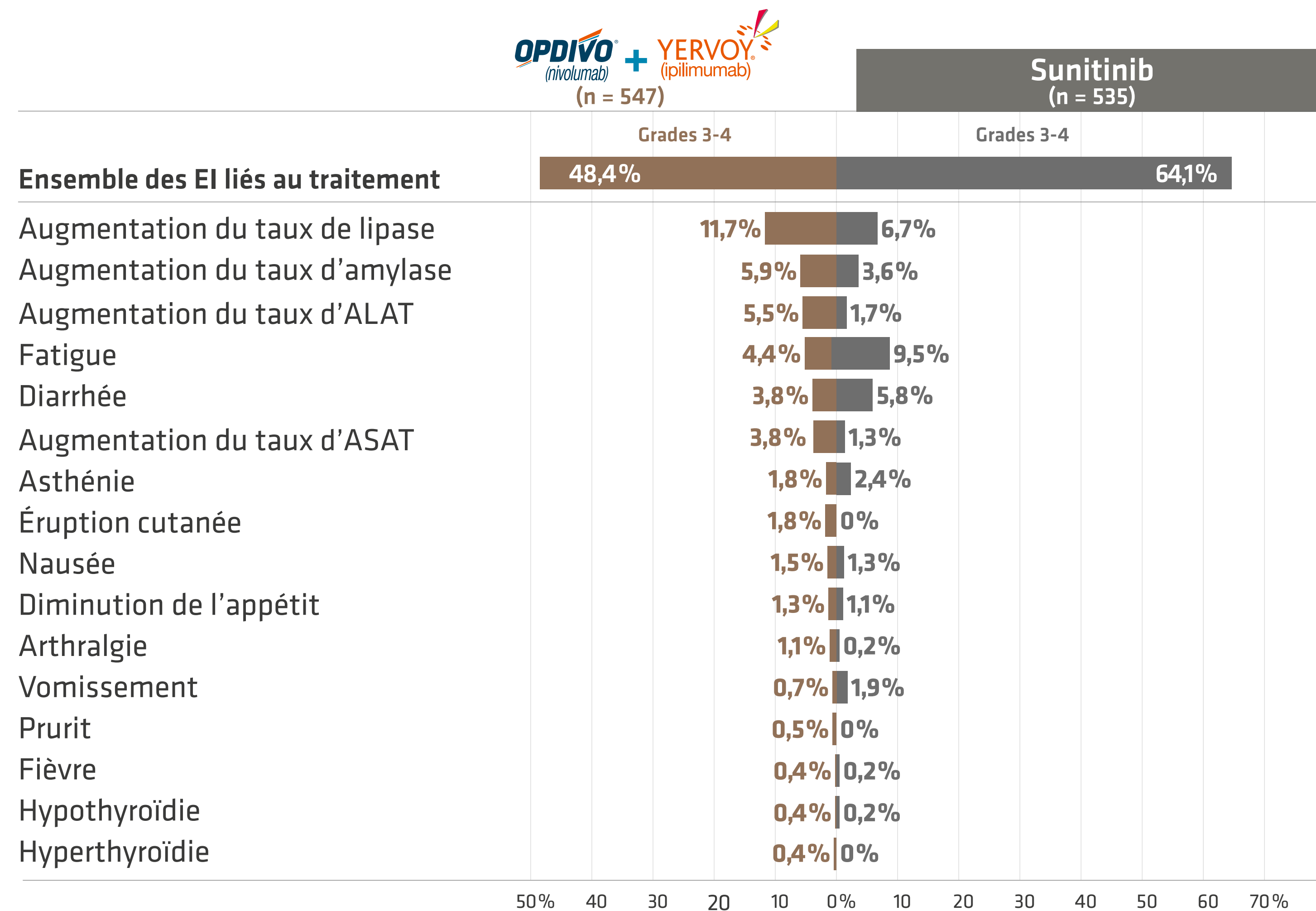
Effets indésirables - Grades 3-4

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®.



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®.



Opdivo® en association à Yervoy® : en 1^{ère} 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



Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO® + YERVOY®
(nivolumab) (ipilimumab)

Opdivo® en association à Yervoy® : en 1^{ère} 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).



Depuis 2016[‡], 2019^{*} et 2021^{**}, notre expérience dans le CCR avancé donne une autre dimension à leur avenir

Depuis
2019

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

1^e L*

IMDC
Intermédiaire
/Défavorable

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

CheckMate
214 >

Depuis
2021

OPDIVO[®] + cabozantinib
(nivolumab)

1^e L**

- Traitement en 1^{ère} ligne chez l'adulte

CheckMate
9ER >

Depuis
2016

OPDIVO[®]
(nivolumab)

2^e L[‡]

Après
anti-VEGF

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

CheckMate
025 >

[‡] Opdivo[®] a obtenu une AMM en 2^{ème} ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé le 04/04/2016 ^{18R}.

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

** Opdivo[®] en association au cabozantinib a obtenu une AMM en 1^{ère} ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé le 13/04/2021 ^{15R}.



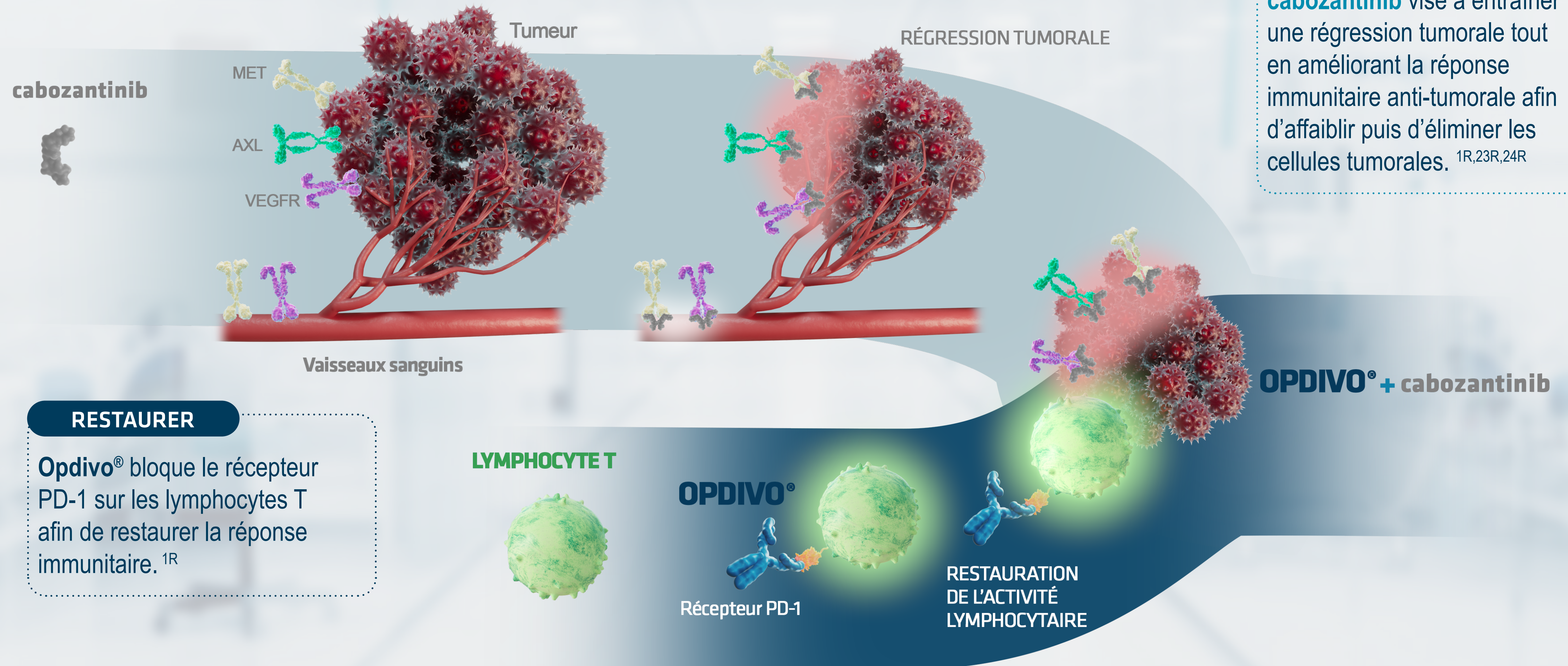
Mécanisme d'action Opdivo® + cabozantinib^{1R,23R,24R}

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}

Études

Tolérance générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO® + cabozantinib
(nivolumab)

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 1^{ère} 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.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

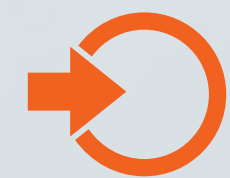
En pratique

À retenir



OPDIVO® + cabozantinib
(nivolumab)

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 \geq 70 %.
- Maladie mesurable selon les critères RECIST version 1.1.



Critères d'exclusion

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

*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}

CheckMate
9ER

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 Karnofsky[†], n(%)		
90 ou 100	257 (79,6)	241 (73,5)
70 ou 80	66 (20,4)	85 (25,9)
Non renseigné	0	2 (0,6)
Score pronostic IMDC, n (%)		
Favorable (IMDC = 0)	74 (22,9)	72 (22,0)
Intermédiaire (IMDC = 1 ou 2)	188 (58,2)	188 (57,3)
Défavorable (IMDC= 3 à 6)	61 (18,9)	68 (20,7)
Taux d'expression de PD-L1 de la tumeur, n (%)		
≥ 1%	83 (25,7)	83 (25,3)
< 1% ou indéterminé	240 (74,3)	245 (74,7)



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.

Études

Tolérance générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO® + cabozantinib
(nivolumab)

Opdivo® en association au cabozantinib : méthodologie de l'étude CheckMate-9ER^{25R}

CheckMate
9ER

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 définies 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.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO® + cabozantinib
(nivolumab)

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



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}.



Opdivo® en association au cabozantinib : survie sans progression

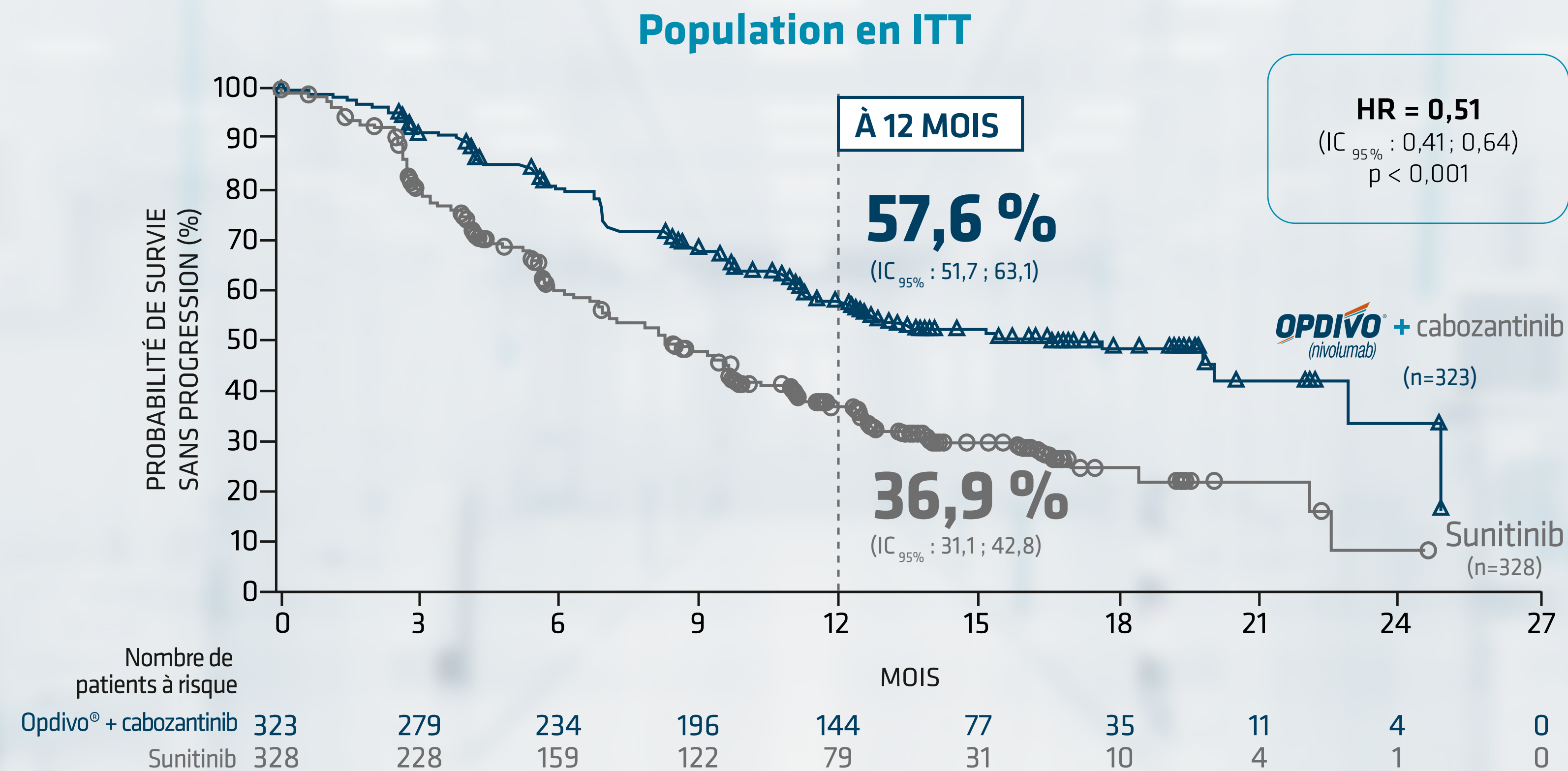
CheckMate
9ER

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



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 .

Études

Tolérance générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO® + cabozantinib
(nivolumab)

Opdivo® en association au cabozantinib : survie sans progression

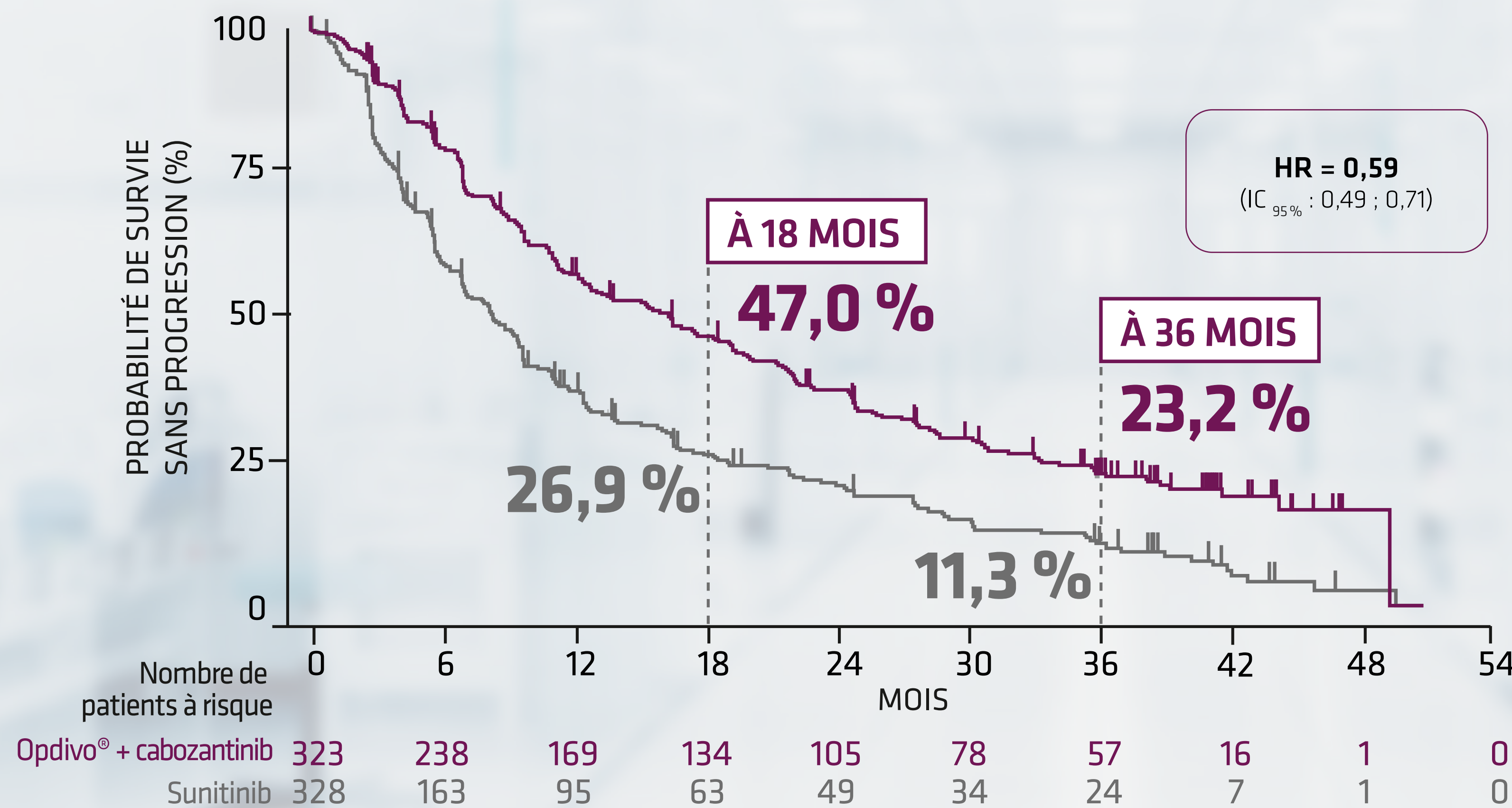
Cliquez ici pour retrouver la place dans la stratégie thérapeutique complète de l'association Opdivo®/cabozantinib dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

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



HR = 0,59
(IC_{95%} : 0,49 ; 0,71)

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 .



Opdivo® en association au cabozantinib : survie globale

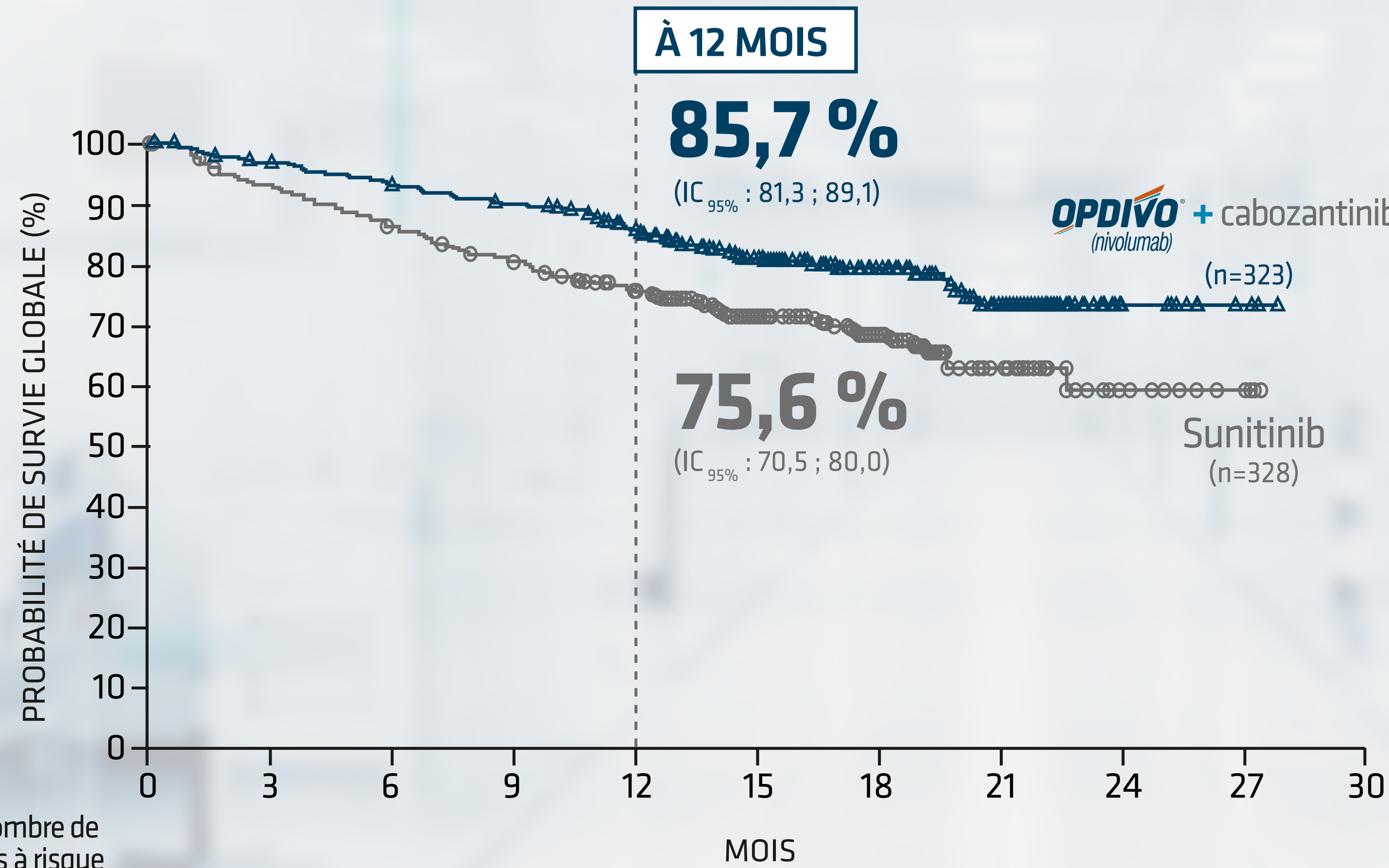
Cliquez ici pour retrouver la place dans la stratégie thérapeutique complète de l'association Opdivo®/cabozantinib dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

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



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)

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Opdivo® + cabozantinib	323	308	295	283	259	184	106	55	11	3	0
Sunitinib	328	296	273	253	223	154	83	36	10	3	0



Opdivo® en association au cabozantinib : survie globale

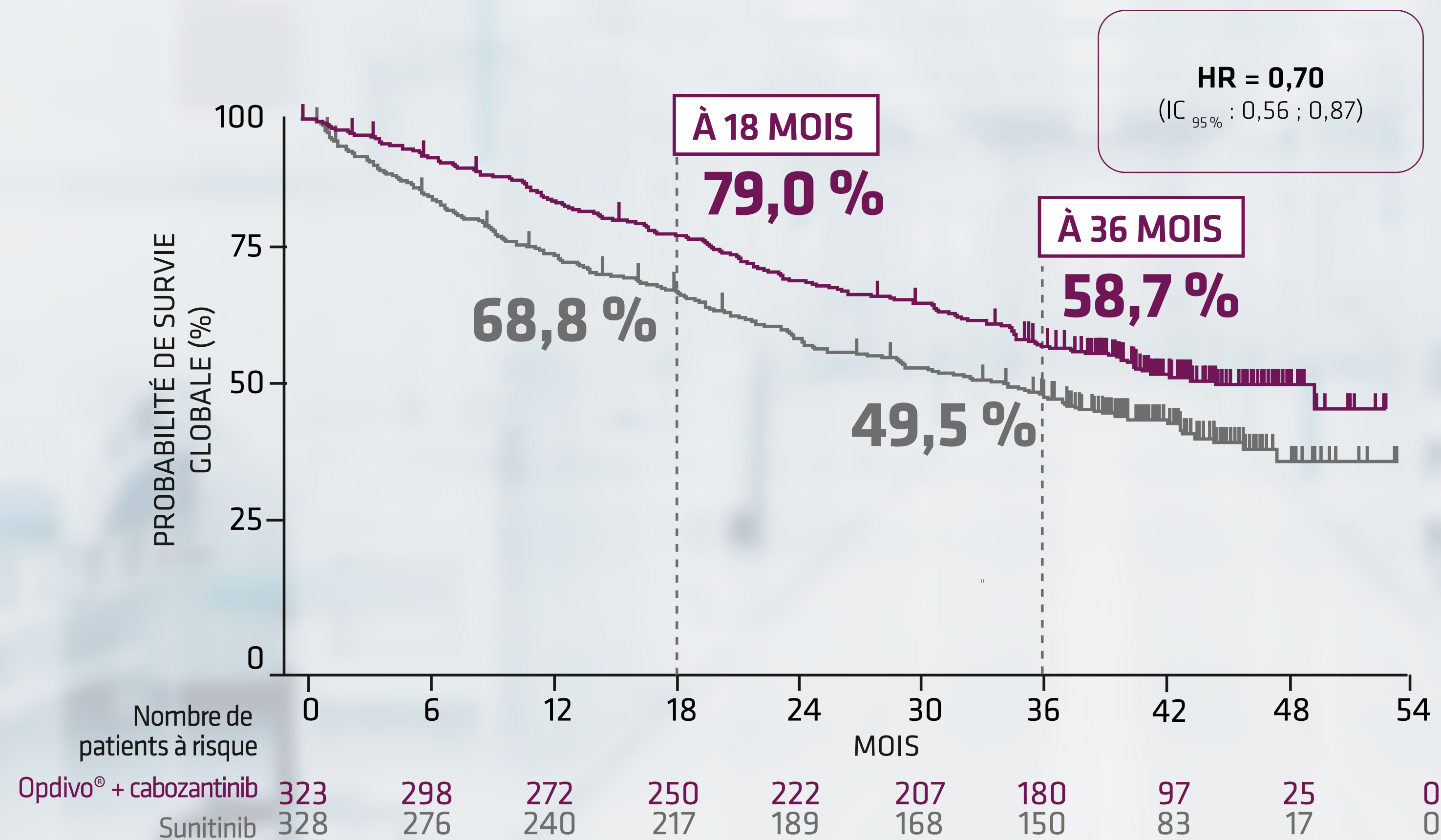
Cliquez ici pour retrouver la place dans la stratégie thérapeutique complète de l'association Opdivo®/cabozantinib dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

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

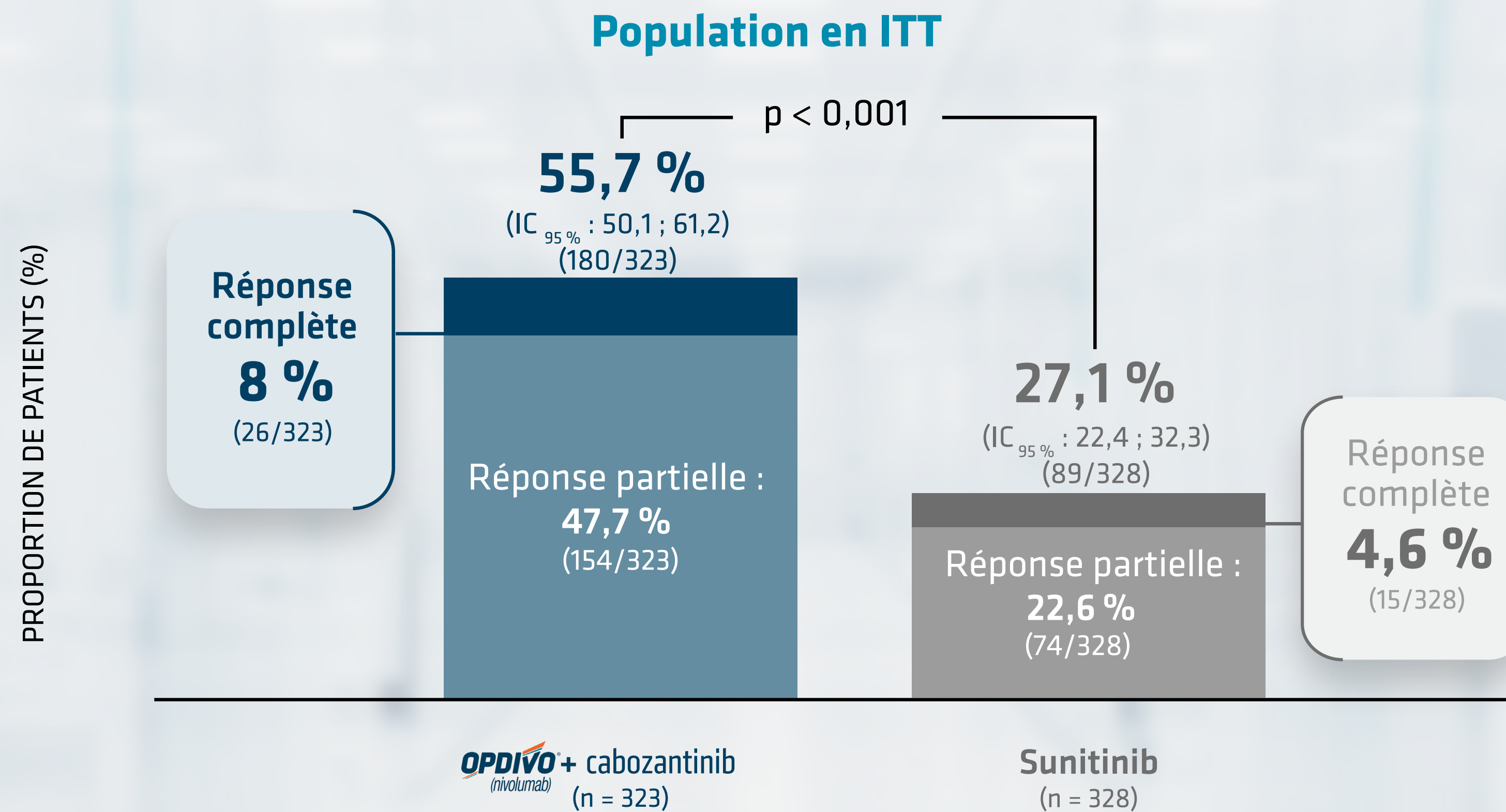
CheckMate
9ER

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



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 %)



Études

Tolérance générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO® + cabozantinib
(nivolumab)

[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.



Opdivo® en association au cabozantinib : taux de réponse objective

CheckMate
9ER

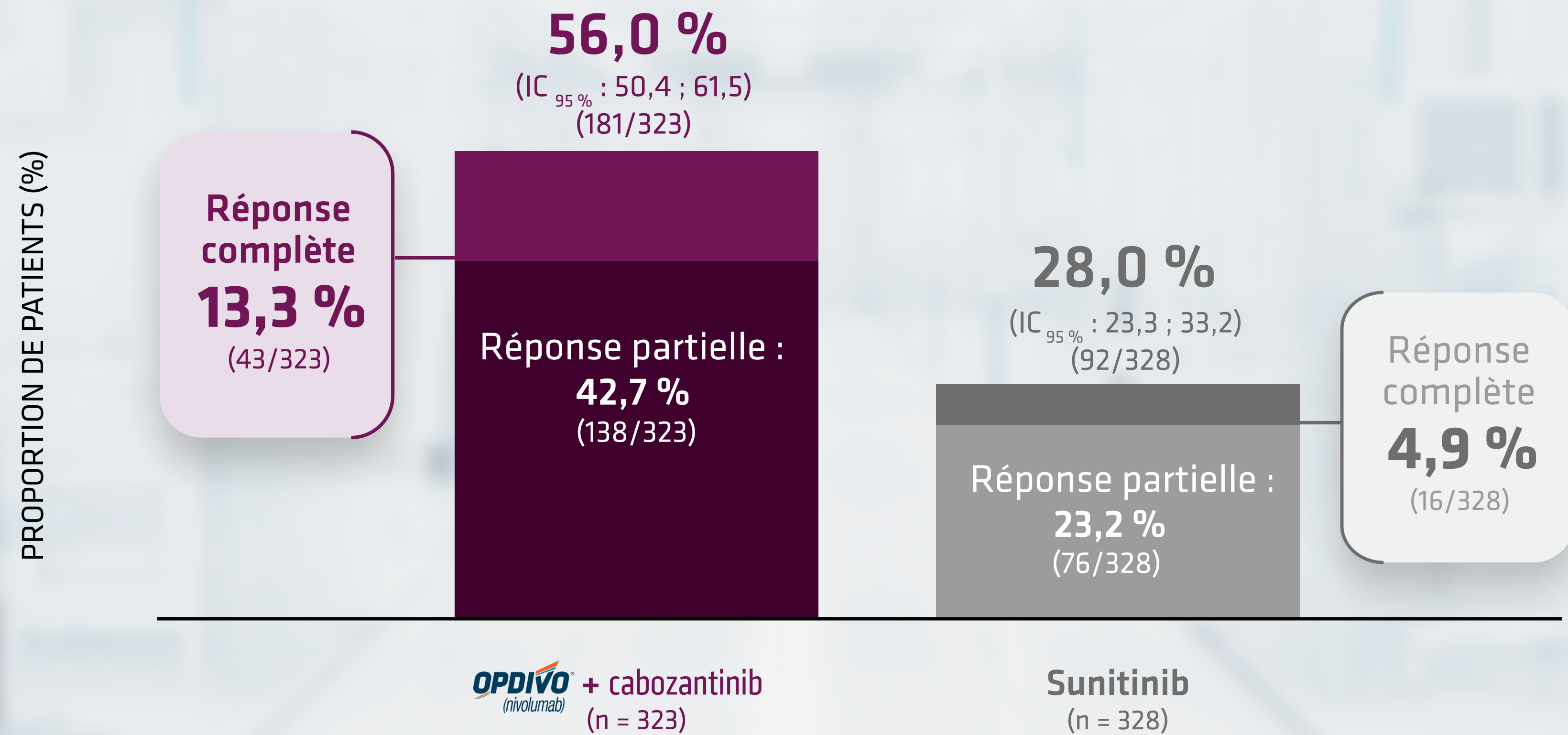
Cliquez ici pour retrouver la place dans la stratégie thérapeutique complète de l'association Opdivo®/cabozantinib dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

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



Études

Tolérance générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO® + cabozantinib
(nivolumab)

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.



Opdivo® en association au cabozantinib : délai de réponse

[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).



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

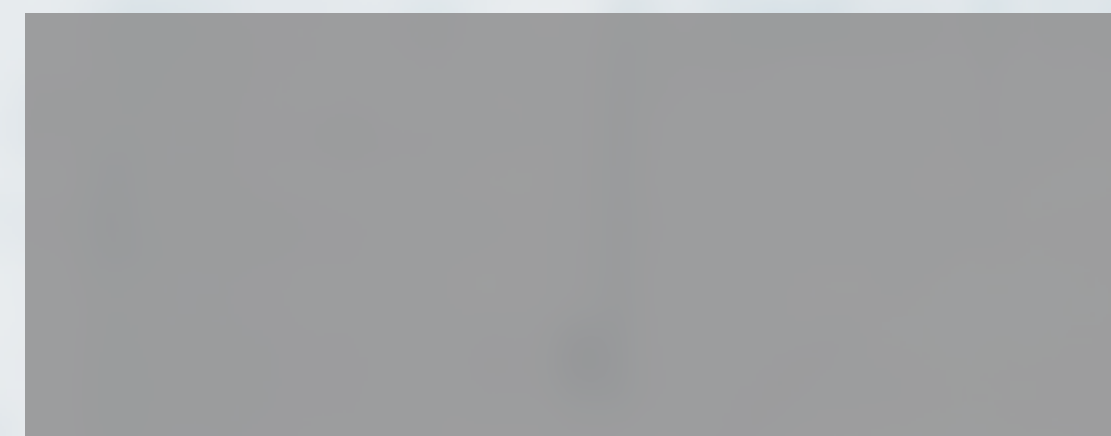
Population en ITT

OPDIVO[®] + cabozantinib
(nivolumab)
(n = 180)



20,2 mois
IC_{95%} : 17,3 ; NE

Sunitinib
(n = 89)



11,5 mois
IC_{95%} : 8,3 ; 18,4

0 5 10 15 20 25

TEMPS EN MOIS

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).

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO[®] + cabozantinib
(nivolumab)

Opdivo® en association au cabozantinib : durée de réponse

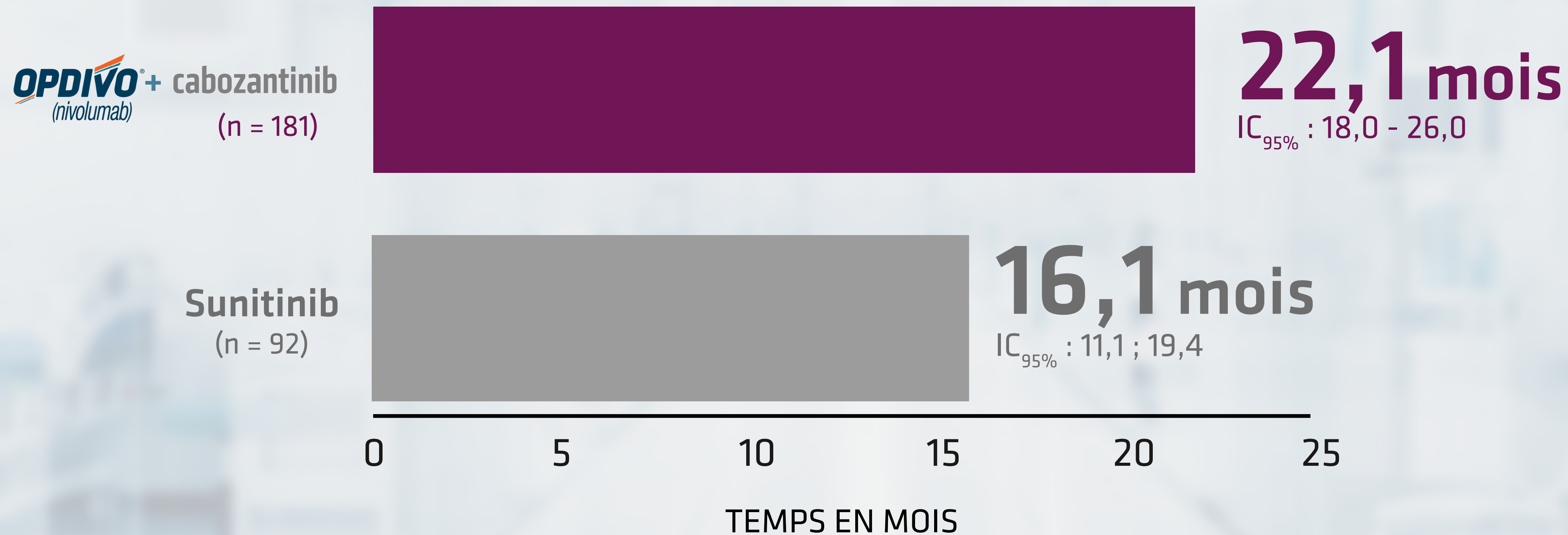
[Cliquez ici](#) pour retrouver la place dans la stratégie thérapeutique complète de l'association Opdivo®/cabozantinib dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

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).



Données avec un suivi médian de 18,1 mois^{1R,25R}

Données avec un suivi médian de 44,0 mois^{26R}

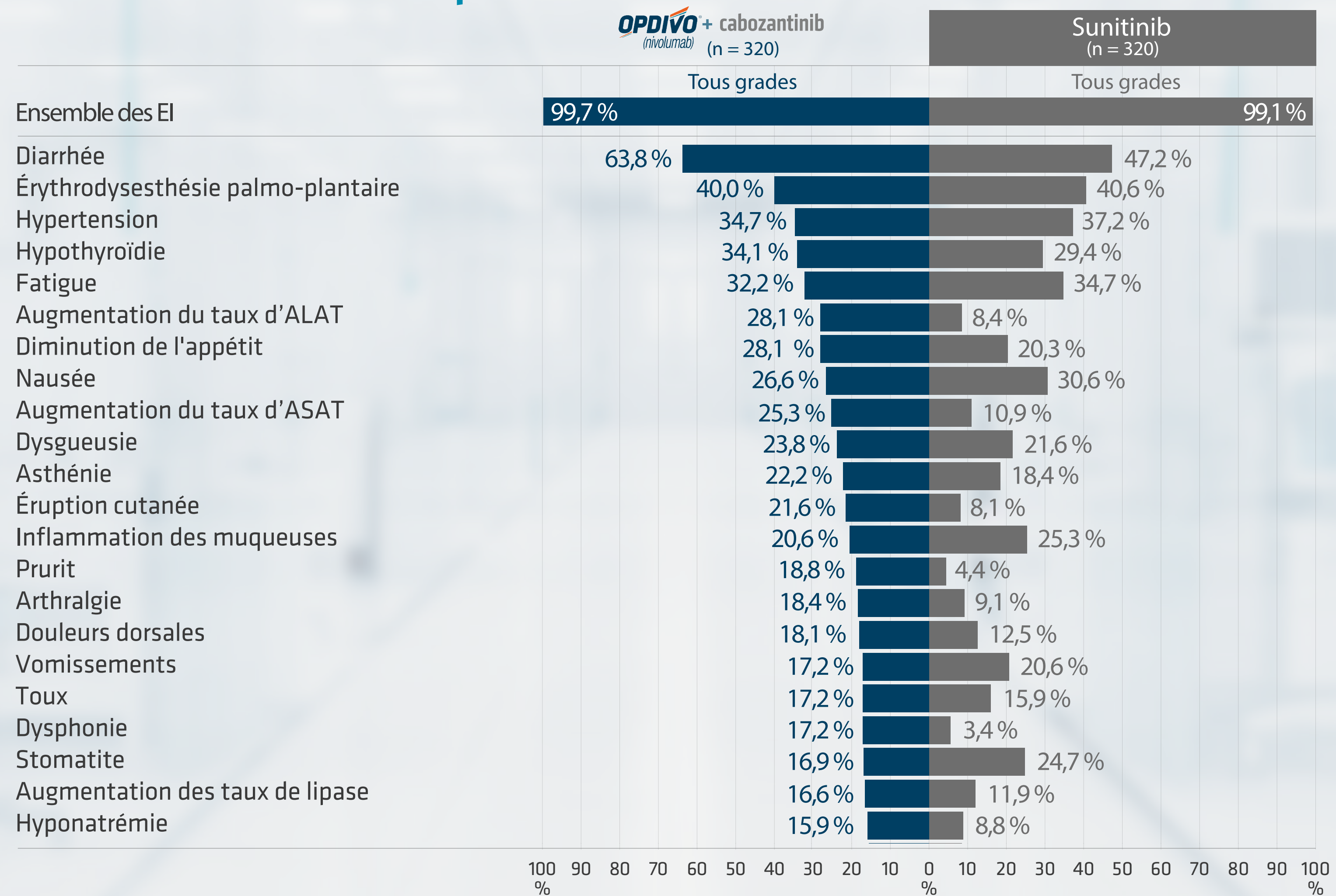
Effets indésirables - Tous grades

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®.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO® + cabozantinib
(nivolumab)

Données avec un suivi médian de 18,1 mois^{1R,25R}

Données avec un suivi médian de 44,0 mois^{26R}

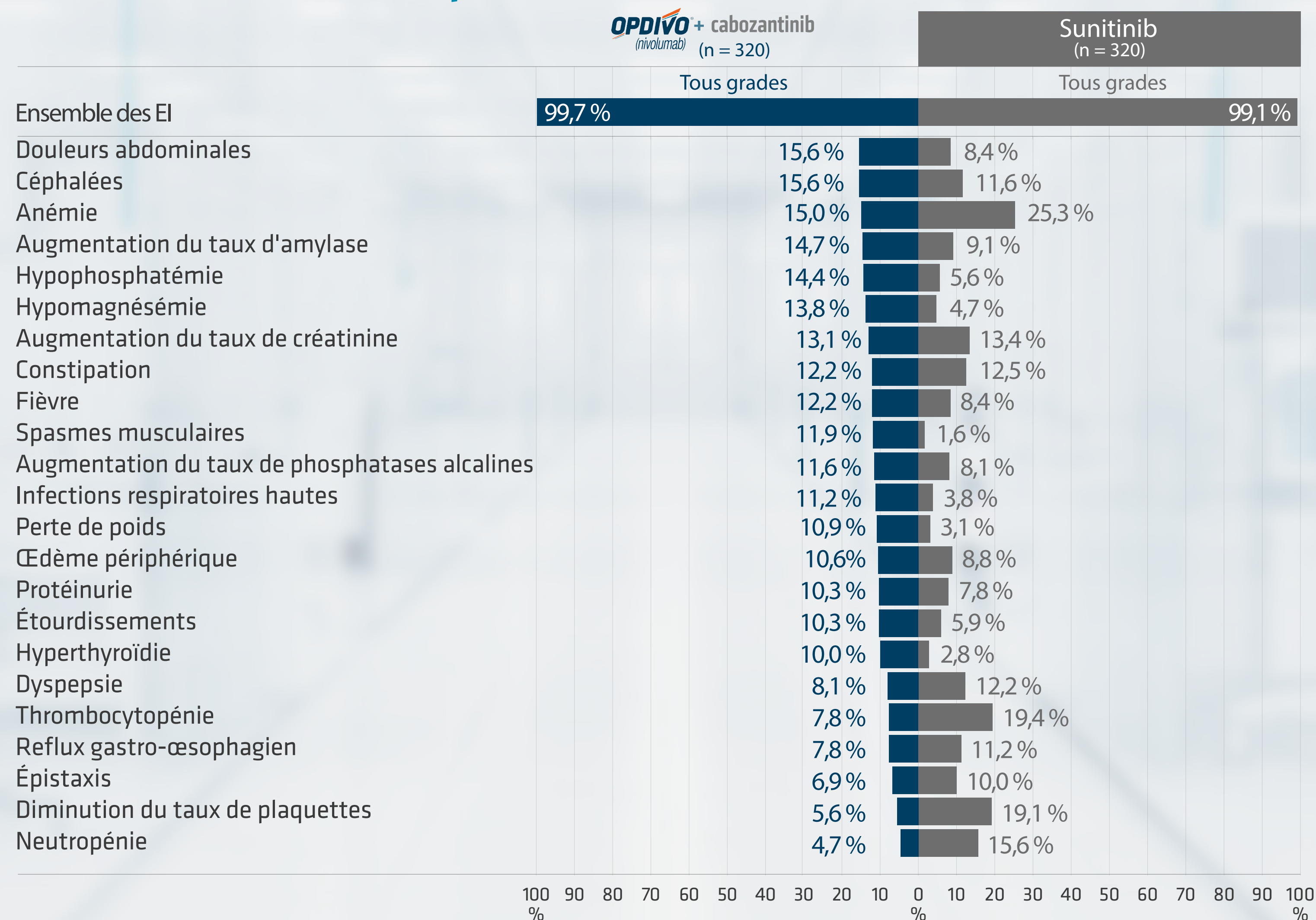
Effets indésirables - Tous grades

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®.



Données avec un suivi médian de 18,1 mois^{1R,25R}

Données avec un suivi médian de 44,0 mois^{26R}

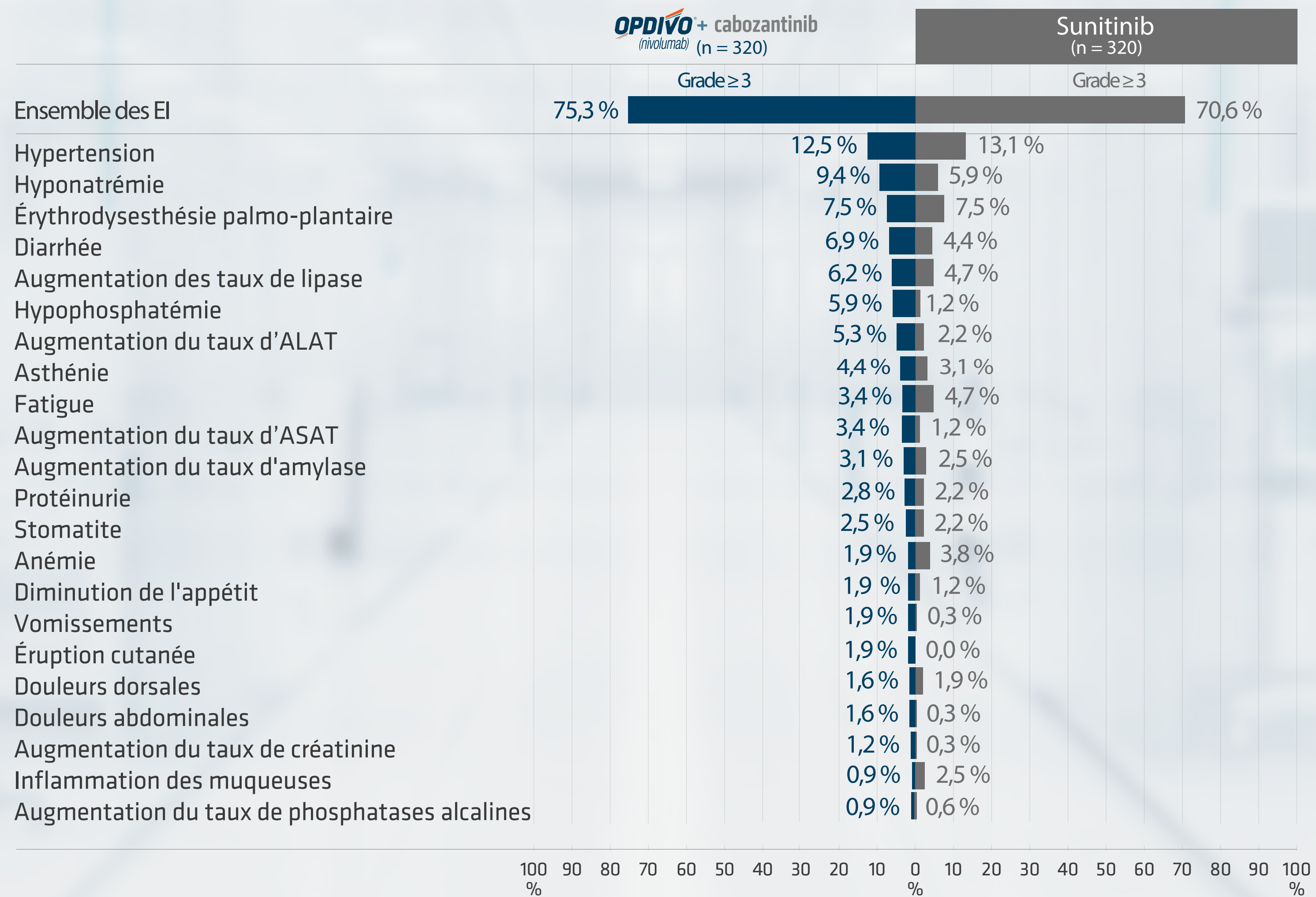
Effets indésirables - Tous grades

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®.



Données avec un suivi médian de 18,1 mois^{1R,25R}

Données avec un suivi médian de 44,0 mois^{26R}

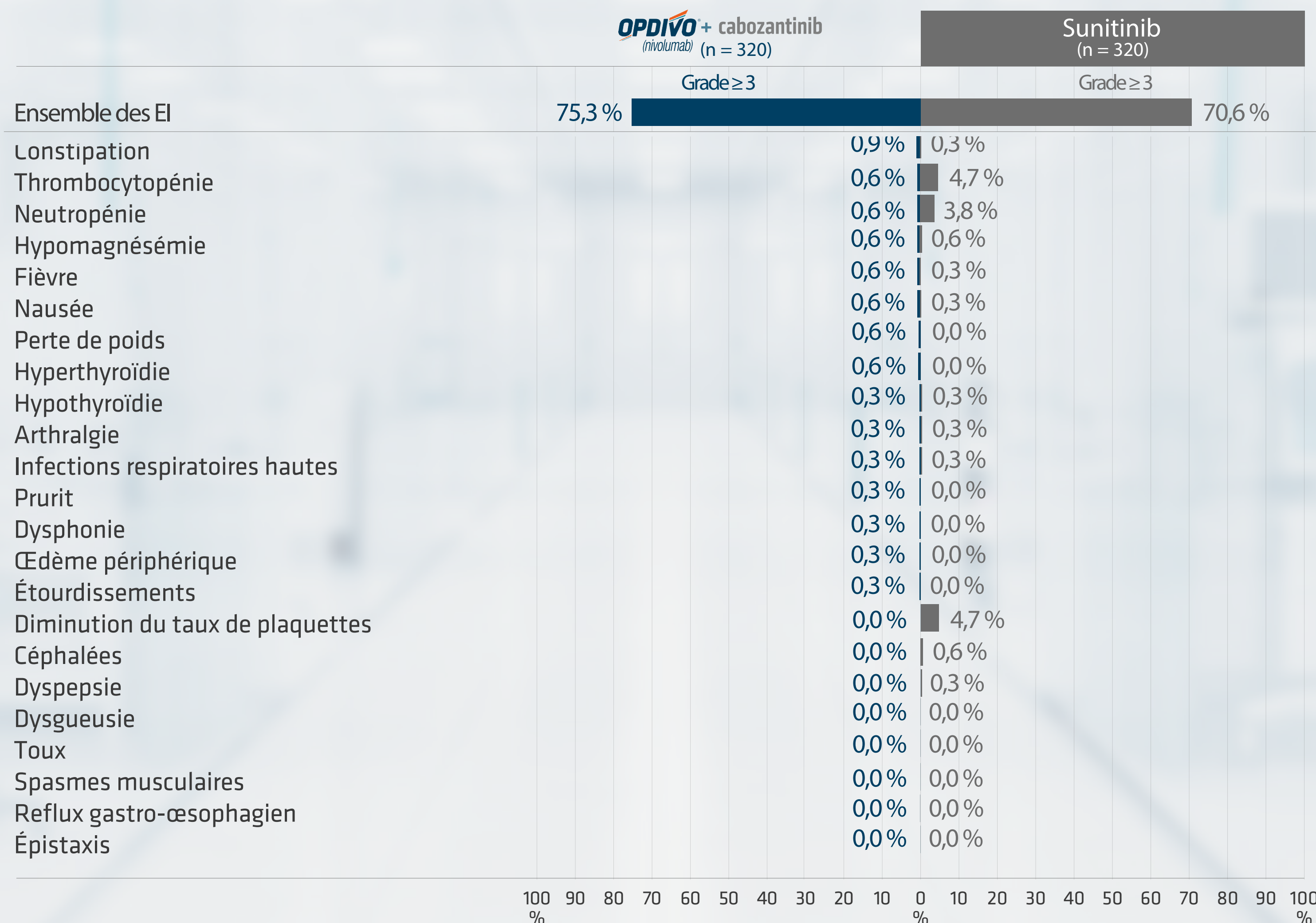
Effets indésirables - Tous grades

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®.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO® + cabozantinib
(nivolumab)

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)



Données avec un suivi médian de 18,1 mois^{1R,25R}

Données avec un suivi médian de 44,0 mois^{26R}

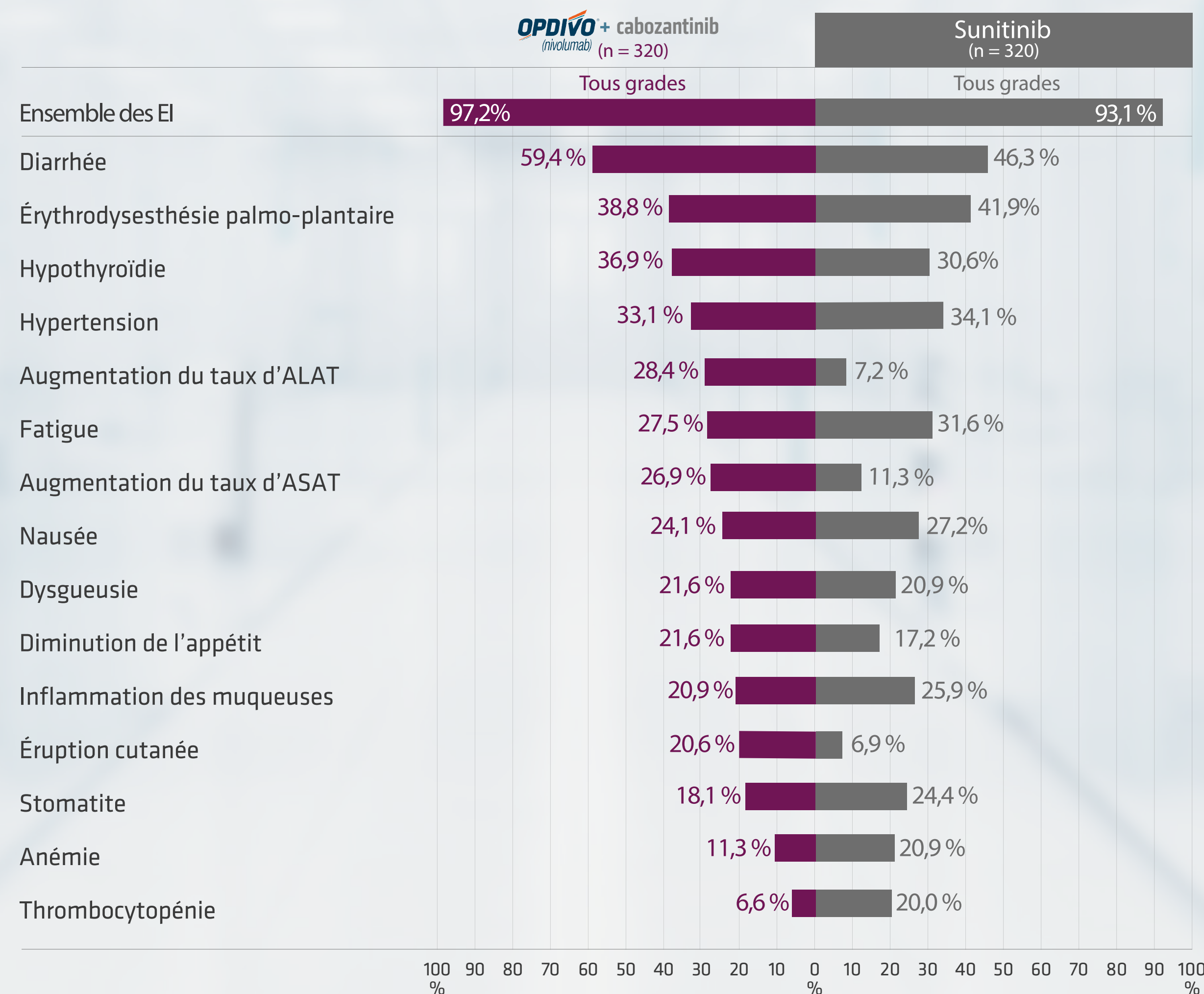
Effets indésirables - Tous grades

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®.



Données avec un suivi médian de 18,1 mois^{1R,25R}

Données avec un suivi médian de 44,0 mois^{26R}

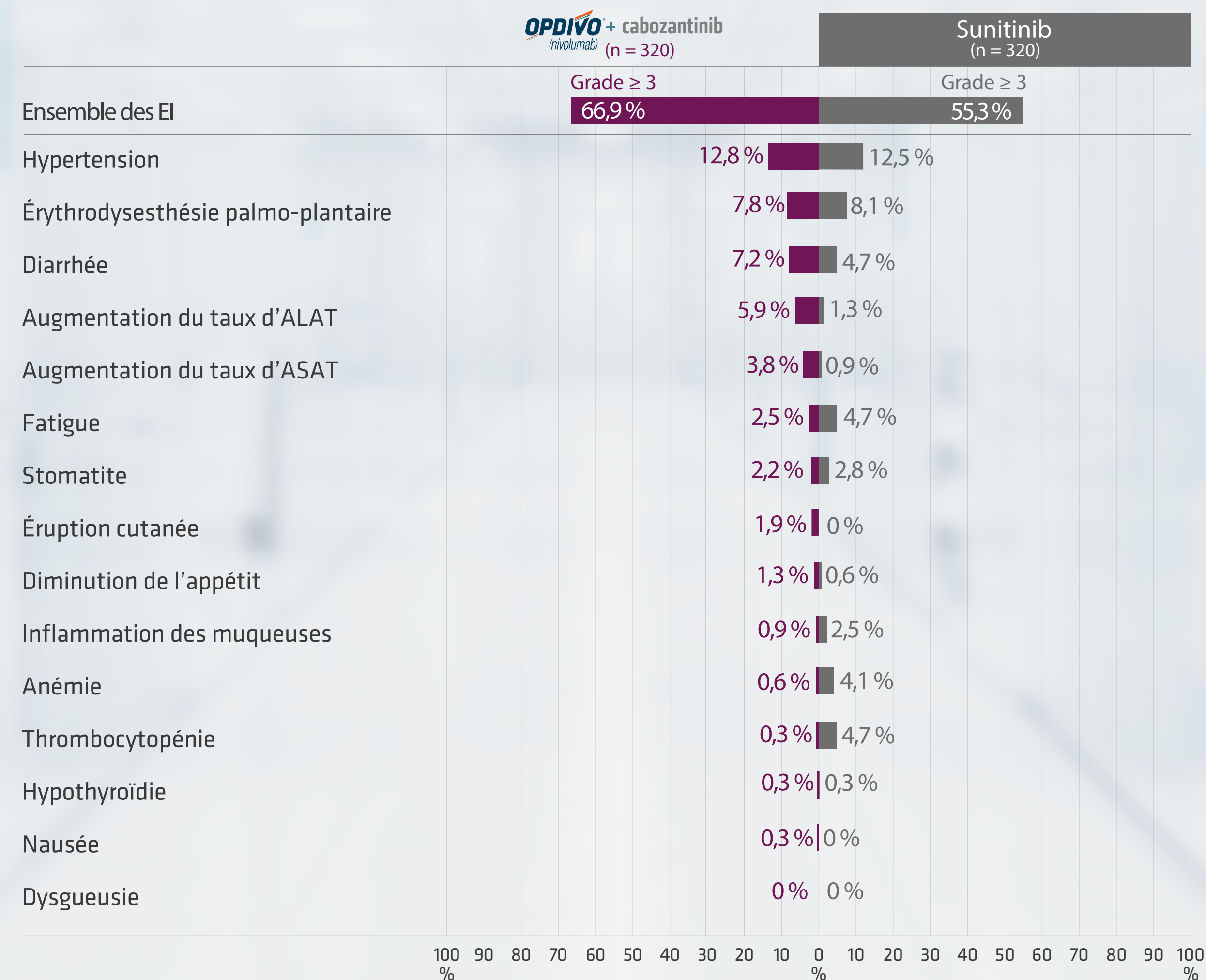
Effets indésirables - Tous grades

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®.



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)



Opdivo® en association au cabozantinib : en 1^{ère} 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.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO® + cabozantinib
(nivolumab)

Depuis 2016[‡], 2019^{*} et 2021^{**}, notre expérience dans le CCR avancé donne une autre dimension à leur avenir

Depuis
2019

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

1^e L*

IMDC
Intermédiaire
/Défavorable

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

CheckMate
214 >

Depuis
2021

OPDIVO[®] + cabozantinib
(nivolumab)

1^e L**

- Traitement en 1^{ère} ligne chez l'adulte

CheckMate
9ER >

Depuis
2016

OPDIVO[®]
(nivolumab)

2^e L[‡]

Après
anti-VEGF

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

CheckMate
025 >

[‡] Opdivo[®] a obtenu une AMM en 2^{ème} ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé le 04/04/2016 ^{18R}.

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

** Opdivo[®] en association au cabozantinib a obtenu une AMM en 1^{ère} ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé le 13/04/2021 ^{15R}.



Opdivo® en monothérapie : méthodologie de l'étude CheckMate-025^{17R}

CheckMate
025

CheckMate-025 : étude de phase III, randomisée, en ouvert, dans le carcinome à cellules rénales avancé en 2^{ème} 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.

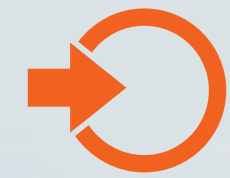
CRITÈRES
D'ÉLIGIBILITÉ



* 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.



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 \geq 70 %.
- Patients inclus indépendamment de leur statut PD-L1.



Critères d'exclusion

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

* 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.

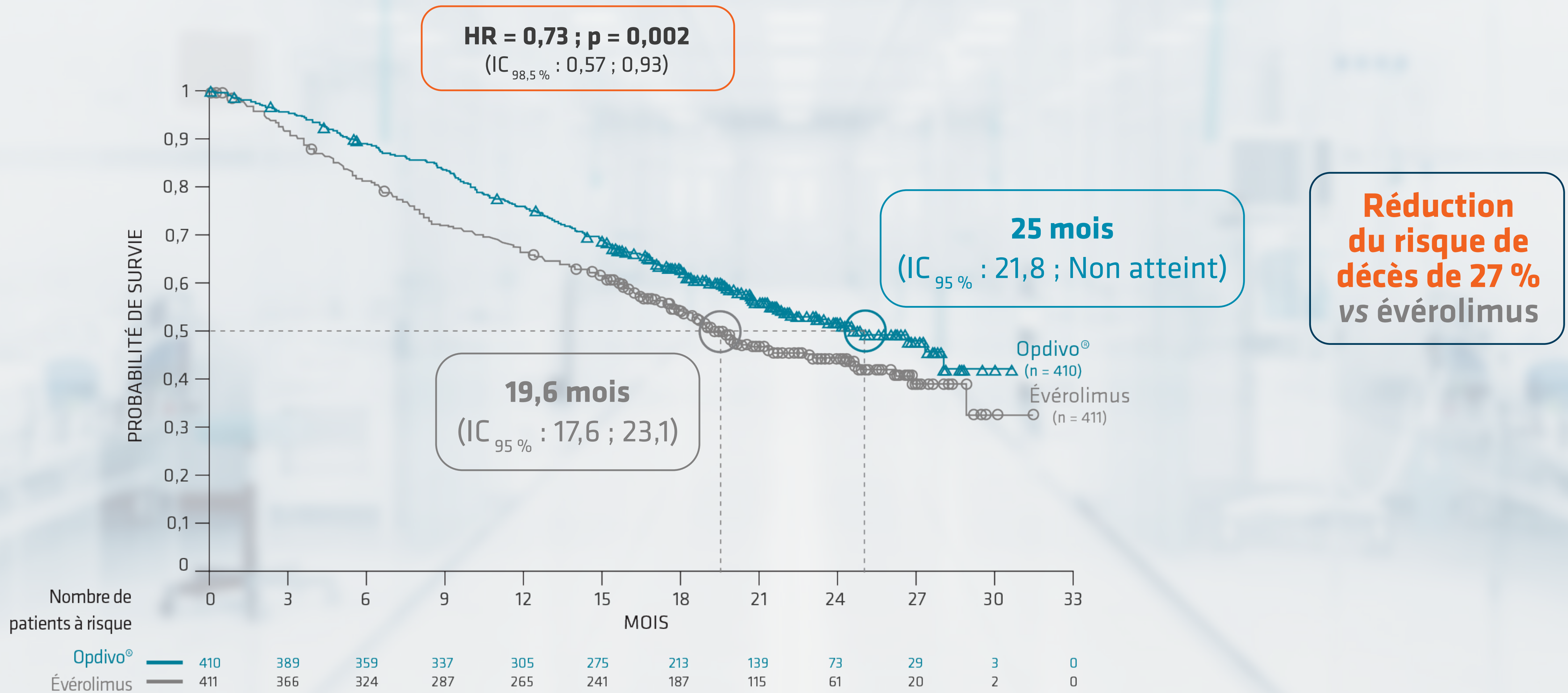


Place dans la stratégie thérapeutique^{8R}

Opdivo[®] est un traitement de 2^{ème} 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



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.



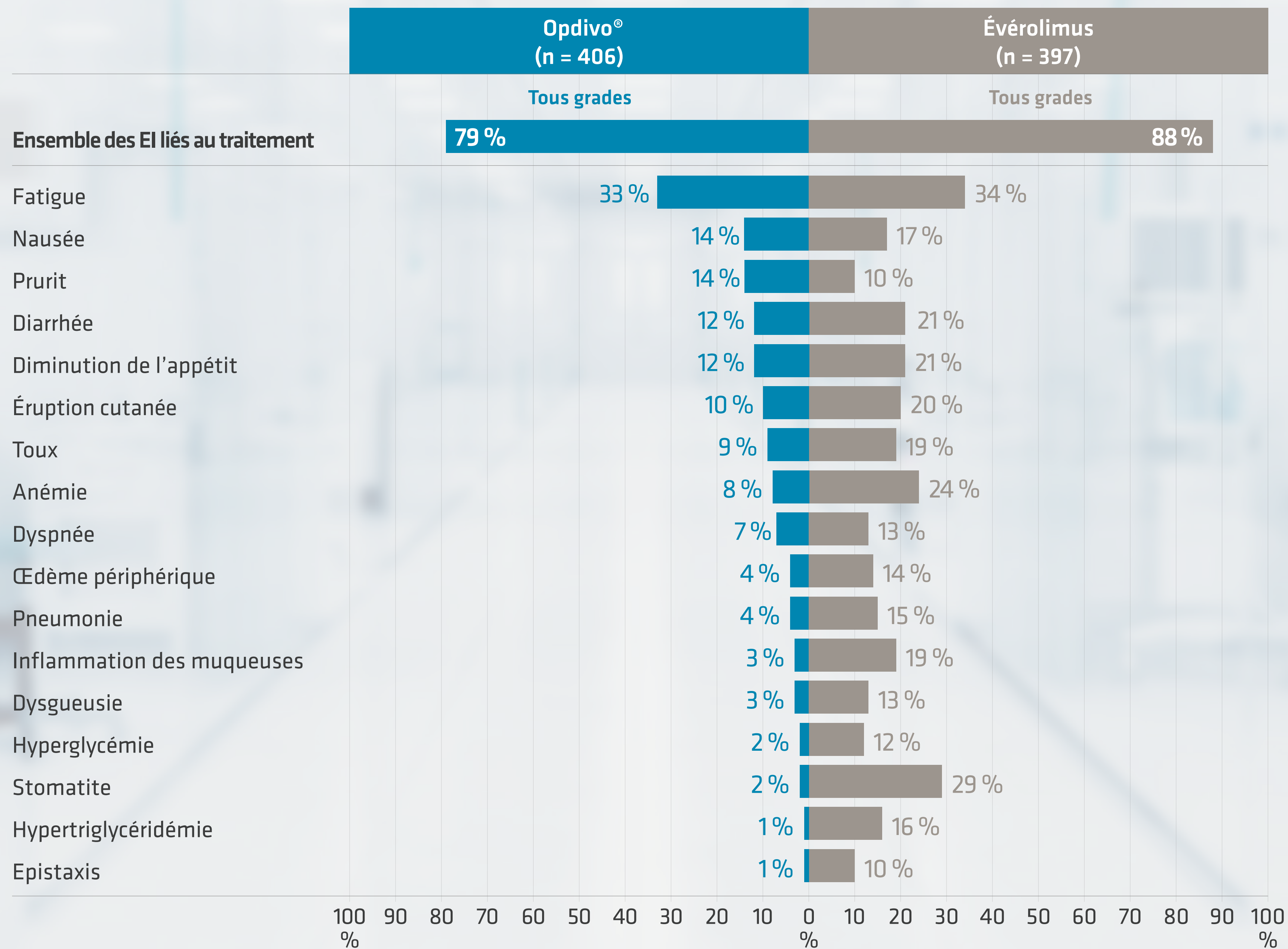
Effets indésirables - Tous grades

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 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.



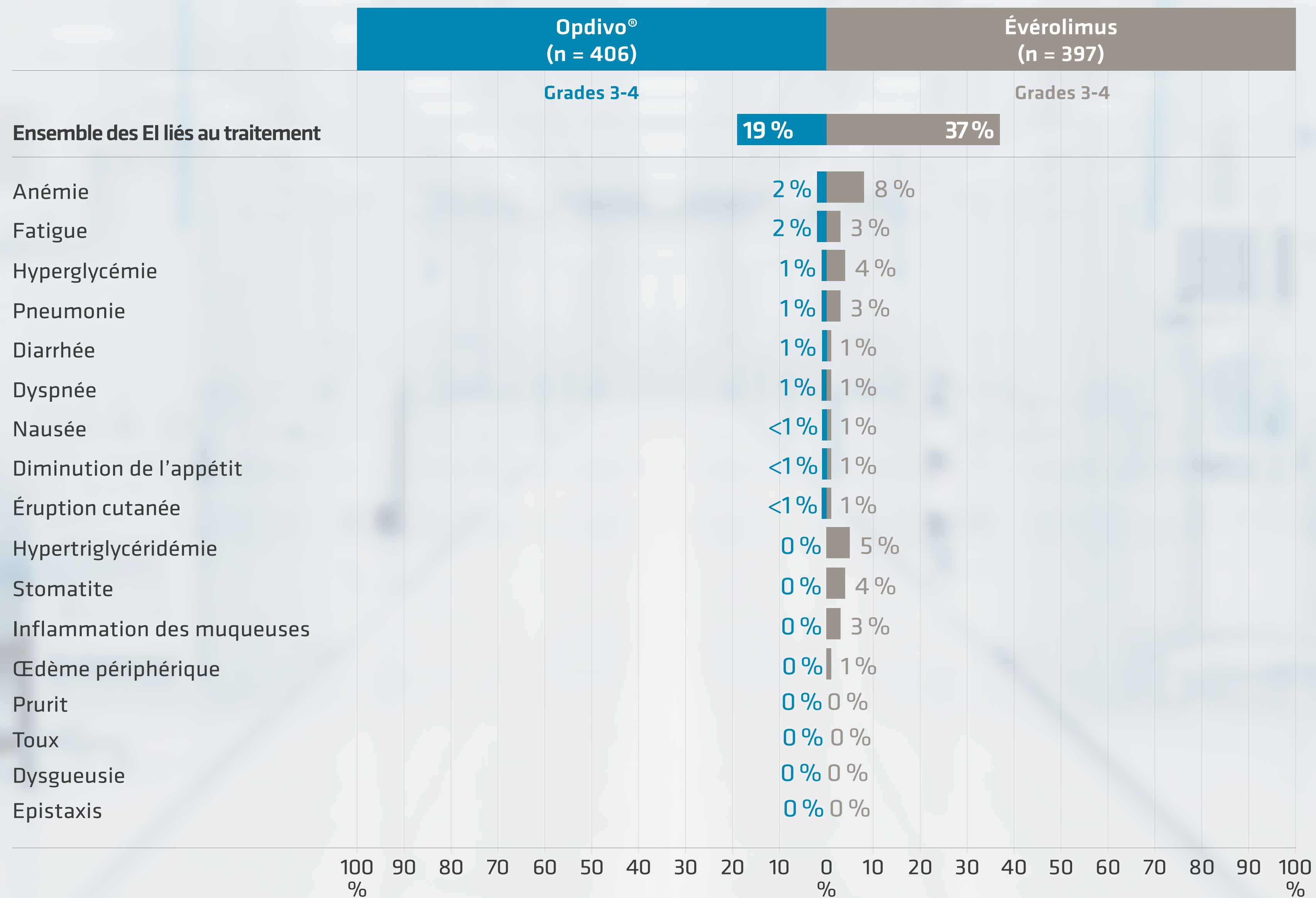
Effets indésirables - Tous grades

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 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 %)



Effets indésirables - Tous grades

Effets indésirables - Grades 3-4

Causes d'arrêt du traitement et décès liés au traitement

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)



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

CheckMate
025

Place dans la stratégie thérapeutique^{8R}

Opdivo® est un traitement de 2^{ème} 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 2^{ème} ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé le 04/04/2016^{18R}.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO®
(nivolumab)

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 ($\geq 10\%$) 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®.

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

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO®
(nivolumab)

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.

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

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

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®.

Études

Tolérance générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO®
(nivolumab)

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.

Effets indésirables (EI)	Opdivo® en monothérapie	
	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, alopecie
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.

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®.



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.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO®
(nivolumab)

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

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

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO®
(nivolumab)

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 ($\geq 10\%$) 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 pour un mélanome, les effets indésirables signalés avec un taux d'incidence supérieur de $\geq 10\%$ 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 $\geq 10\%$ 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.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



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

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.

Effets indésirables (EI)	Opdivo® en association à l'ipilimumab (avec ou sans chimiothérapie)	
	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)
Infections et infestations	Infection des voies aériennes supérieures	Pneumonie, bronchite, conjonctivite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie ^{*,Δ} , thrombopénie*, leucopénie*, lymphopénie*, neutropénie*	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*, hypoglycémie*	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.

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®.

Études

Tolérance générale

Bon usage

En pratique

À retenir



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.

Effets indésirables (EI)	Opdivo® en association à l'ipilimumab (avec ou sans chimiothérapie)	
	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 ^Δ , embolie pulmonaire ^Δ , 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 ^Δ , prurit	Alopécie, vitiligo, urticaire, peau sèche, érythème
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Douleur musculo-squelettique ^Δ , arthralgie	Spasmes musculaires, faiblesse musculaire, arthrite
Affections du rein et des voies urinaires		Insuffisance rénale (incluant insuffisance rénale aiguë) ^Δ

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

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®.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



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

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.

Effets indésirables (EI)	Opdivo® en association à l'ipilimumab (avec ou sans chimiothérapie)	
	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*, augmentation du taux d'ASAT*, augmentation du taux d'ALAT*, augmentation du taux de bilirubine totale*, augmentation du taux de créatinine*, augmentation de l'amylase*, augmentation de la lipase*, hyponatrémie*, hyperkaliémie*, hypokaliémie*, hypercalcémie*, hypocalcémie*, hypomagnésémie*	Hypernatrémie*, hypermagnésémie*, augmentation du taux de la thyroïdostimuline, augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase

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

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®.

Études

Tolérance générale

Bon usage

En pratique

À retenir



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 (diarrhées, colites ou selles fréquentes)^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.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



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

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.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



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

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 %).

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.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



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

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 ($\geq 10\%$) ont été : diarrhée (64,7 %), fatigue (51,3 %), syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (40,0 %), stomatite (38,8 %), douleurs musculo-squelettiques (37,5 %), hypertension (37,2 %), éruption cutanée (36,3 %), hypothyroïdie (35,6 %), diminution de l'appétit (30,3 %), nausée (28,8 %), douleurs abdominales (25,0 %), dysgueusie (23,8 %), infection des voies respiratoires supérieures (20,6 %), toux (20,6 %), prurit (20,6 %), arthralgie (19,4 %), vomissements (18,4 %), dysphonie (17,8 %), céphalées (16,3 %), dyspepsie (15,9 %), vertiges (14,1 %), constipation (14,1 %), fièvre (14,1 %), œdème (13,4 %), spasmes musculaires (12,2 %), dyspnée (11,6 %), protéinurie (10,9 %) et hyperthyroïdie (10,0 %).
- L'incidence des effets indésirables de Grades 3 à 5 était de 78 %, dont 0,3 % de cas d'effets indésirables d'issue fatale attribués au traitement à l'étude.
- Des cas de pneumopathies inflammatoires ou interstitielles diffuses sévères, de myotoxicité (myosite, myocardite, et rhabdomyolyse), de Graft Versus Host Disease (GVHD), ainsi que de rares cas de Nécrolyse Épidermique Toxique (NET) et de Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dont certains d'issue fatale ont été observés avec le traitement par Opdivo® ou Opdivo® en association à l'ipilimumab. **à l'étude.**

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.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO® + cabozantinib
(nivolumab)

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.

Effets indésirables (EI)	Opdivo® en association au cabozantinib	
	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)
Infections et infestations	Infection des voies aériennes supérieures	Pneumonie
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie*, thrombopénie*, leucopénie*, lymphopénie*, neutropénie*	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*, hyperglycémie*, perte de poids	Déshydratation
Affections du système nerveux	Dysgueusie, sensation vertigineuse, céphalées	Neuropathie périphérique
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Acouphènes
Affections oculaires		Sécheresse oculaire, vision trouble
Affections cardiaques		Fibrillation auriculaire, tachycardie
Affections vasculaires	Hypertension	Thrombose ^Δ

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

* 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®.

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.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO® + cabozantinib
(nivolumab)

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.

Effets indésirables (EI)	Opdivo® en association au cabozantinib	
	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 ^Δ , prurit	Alopécie, sécheresse cutanée, érythème, changement de la couleur des cheveux
Affections musculo squelettiques et du tissu conjonctif	Douleur musculo-squelettique ^Δ , arthralgie, spasmes musculaires	Arthrite
Affections du rein et des voies urinaires	Protéinurie	Insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, fièvre, oedème	Douleur, douleur thoracique

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

* 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®.

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.

Études

Tolérance générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO® + cabozantinib
(nivolumab)

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.

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

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

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

△ 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®.

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.

Études

Tolérance générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO® + cabozantinib
(nivolumab)

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 (des néphrites, des néphrites immuno-médiées, d'insuffisance rénale, d'insuffisance rénale aiguë, de l'augmentation du taux de créatinine ou d'urée dans le sang)	1,3	-
Endocrinopathies d'origine immunologique - Troubles thyroïdiens - Insuffisance surrénalienne (incluant des insuffisances cortico-surrénales secondaires)	0,9 1,9	- -
Effets indésirables cutanés d'origine immunologique	10,6	-

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.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO® + cabozantinib
(nivolumab)

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

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.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO® + cabozantinib
(nivolumab)

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

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.

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

Les données d'étude ont montré une incidence plus élevée d'augmentation des taux d'ALAT (10,1 %) et des taux d'ASAT (8,2 %) de Grade 3 et Grade 4 comparé au nivolumab administré en monothérapie chez les patients atteints de CCR avancé.

Parmi les 45 patients présentant une augmentation des taux d'ALAT ou d'ASAT de Grade ≥ 2 , qui ont reçu à nouveau soit nivolumab (n = 10) soit cabozantinib (n = 10) administrés en monothérapie ou en association (n = 25), une réapparition de l'augmentation des taux d'ALAT ou d'ASAT de Grade ≥ 2 a été observée chez 3 patients recevant Opdivo®, 4 patients recevant cabozantinib et 8 patients recevant l'association nivolumab et cabozantinib.

Pour plus d'informations 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.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO® + cabozantinib
(nivolumab)

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®.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO®
(nivolumab)

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	<ul style="list-style-type: none">■ Arrêter définitivement le traitement par Opdivo® en monothérapie ou par Opdivo® en association à d'autres agents thérapeutiques en cas de :<ul style="list-style-type: none">- 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	<ul style="list-style-type: none">■ 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	<ul style="list-style-type: none">■ 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	<ul style="list-style-type: none">■ 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 :

	<ul style="list-style-type: none">■ Se référer aux recommandations de l'administration d'Opdivo®.
Élévation des enzymes hépatiques	<ul style="list-style-type: none">■ 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®.

Études

Tolérance générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO®
(nivolumab)

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.**

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®.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique














À retenir



OPDIVO®
(nivolumab)

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	 *- Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes.
	*- Opdivo®	 #- Arrêt définitif du traitement.
	#- Opdivo® + Yervoy® ^a	 Arrêt définitif du traitement.
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® 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 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® 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.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique










À retenir



OPDIVO®
(nivolumab)

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	 Suspandre 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	 Suspandre 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	 Suspandre 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 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}.

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®.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique










À retenir



OPDIVO®
(nivolumab)

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 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}.

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.

Études

Tolérance générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO®
(nivolumab)

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.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO
(nivolumab)

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)*.

■ 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

■ élévation 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.

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.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO
(nivolumab)

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.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO
(nivolumab)

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.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



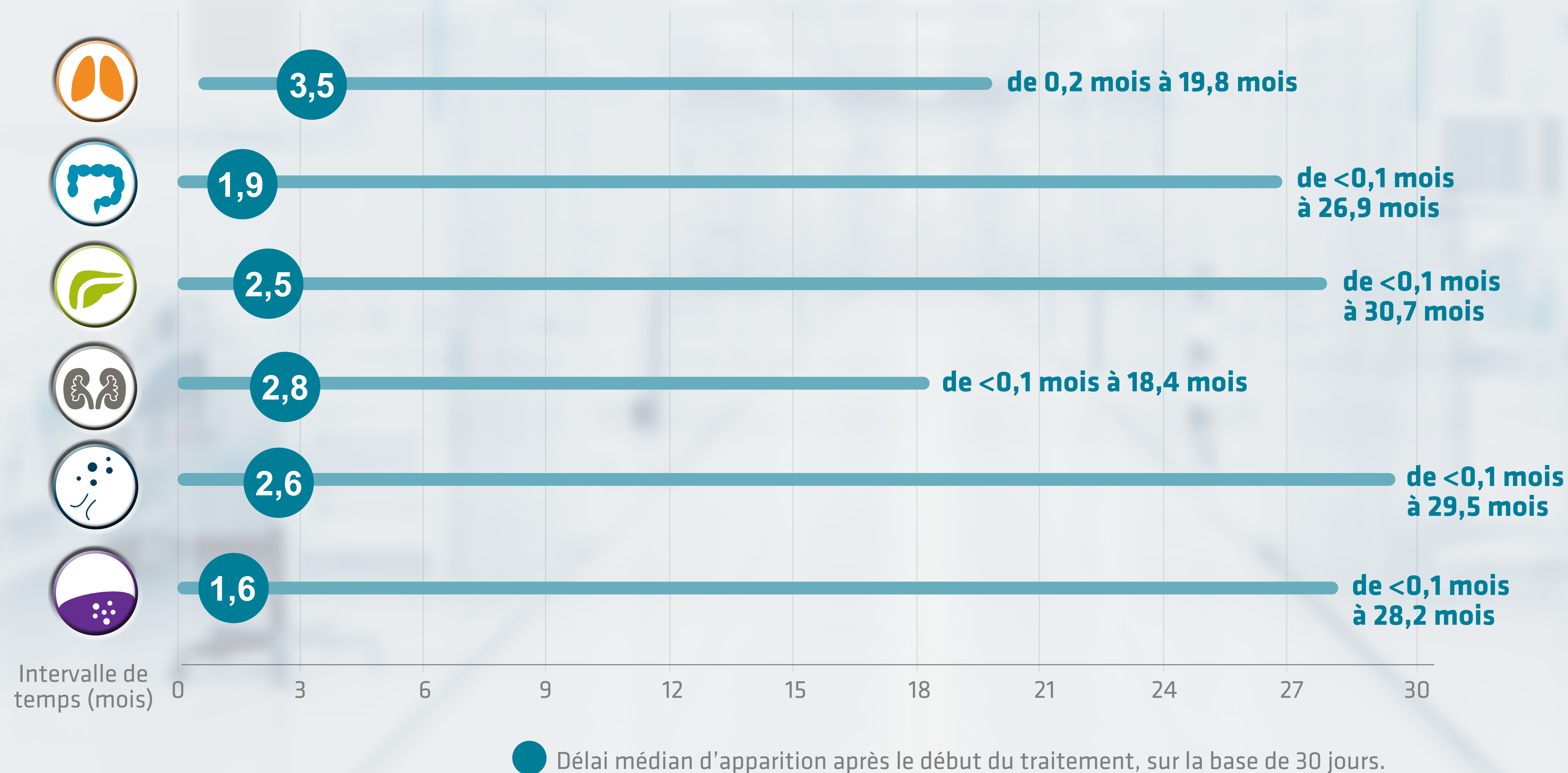
OPDIVO
(nivolumab)

Délai de survenue des EI 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®.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



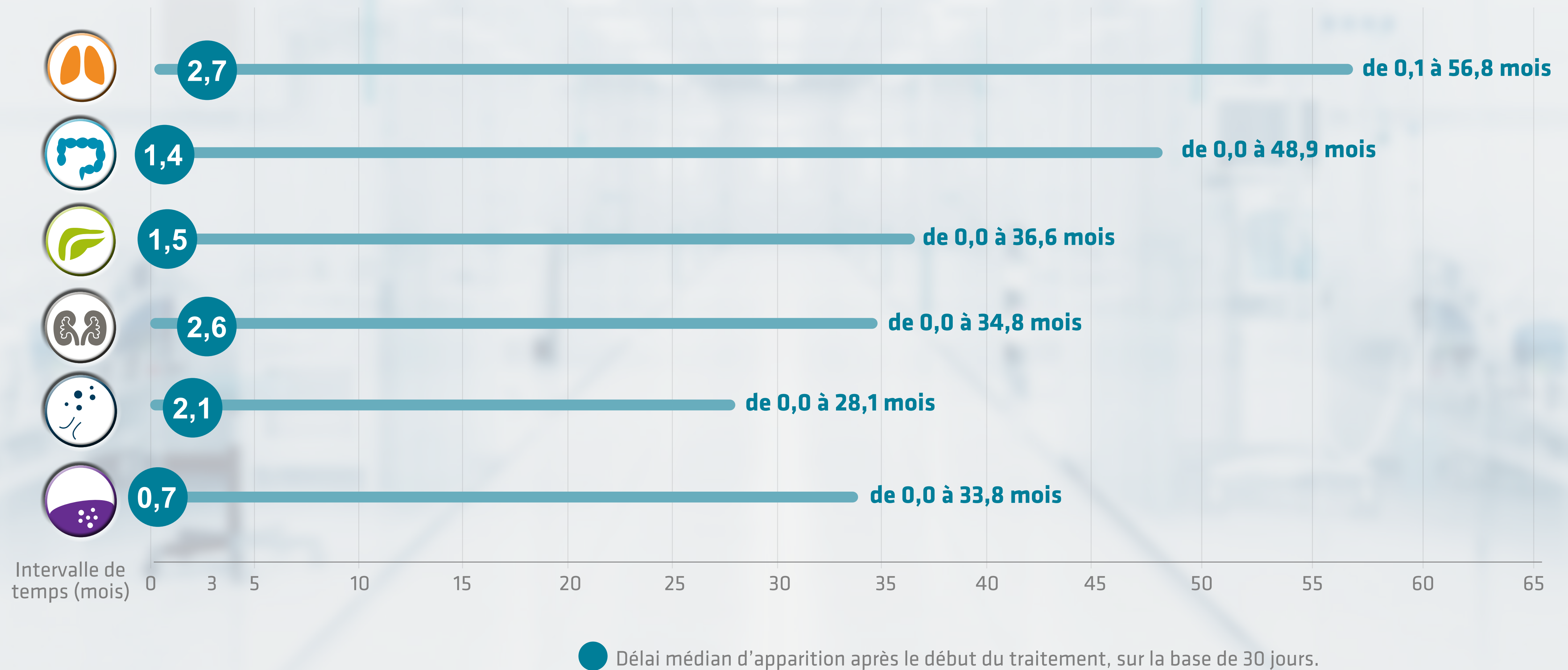
OPDIVO®
(nivolumab)

Délai de survenue des EI 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®.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



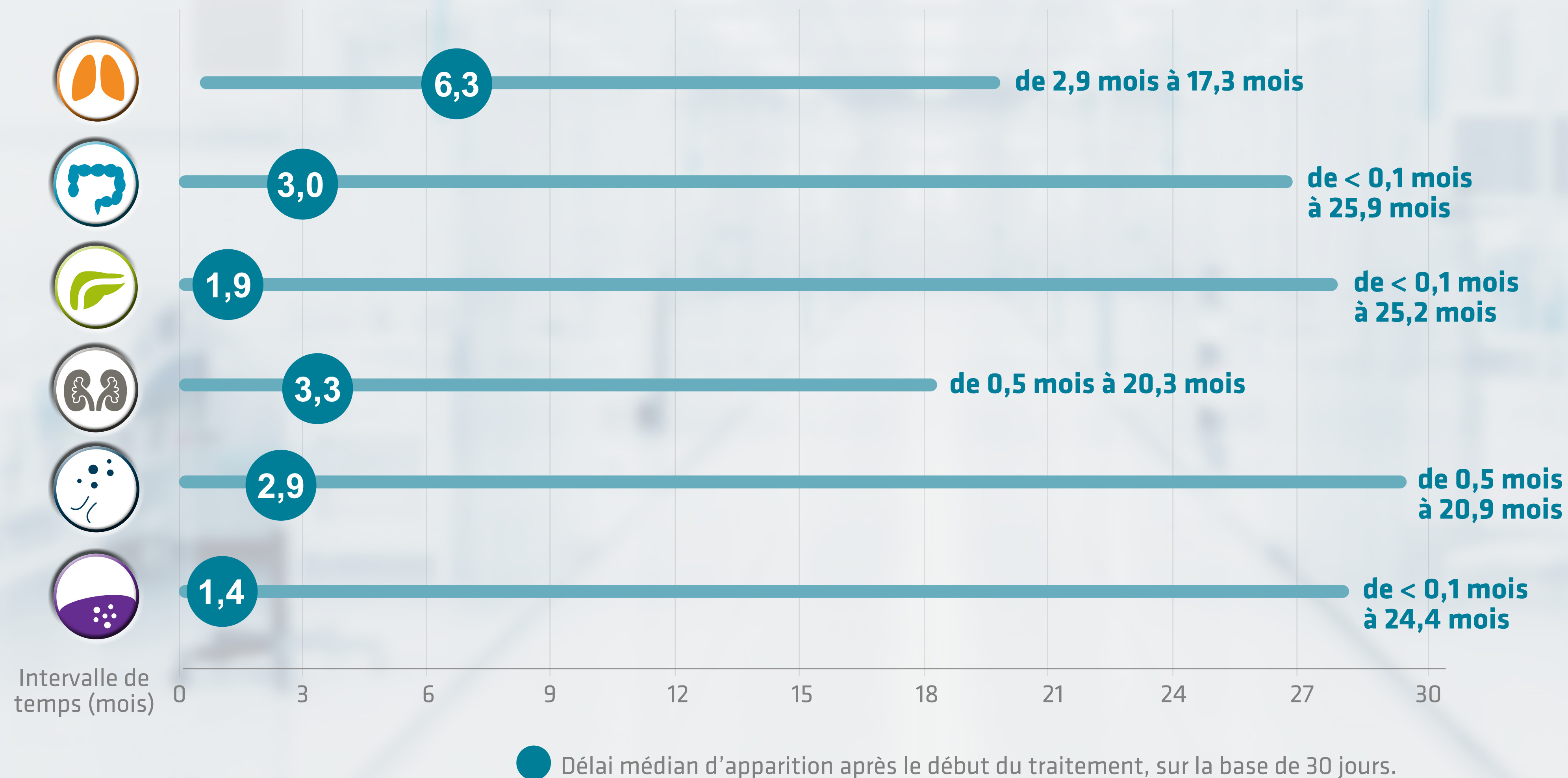
OPDIVO® + **YERVOY®**
(nivolumab) (ipilimumab)

Délai de survenue des EI 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®.



Modifications de traitement : prise en charge des EII selon le classement par organe^{1R, 2R}



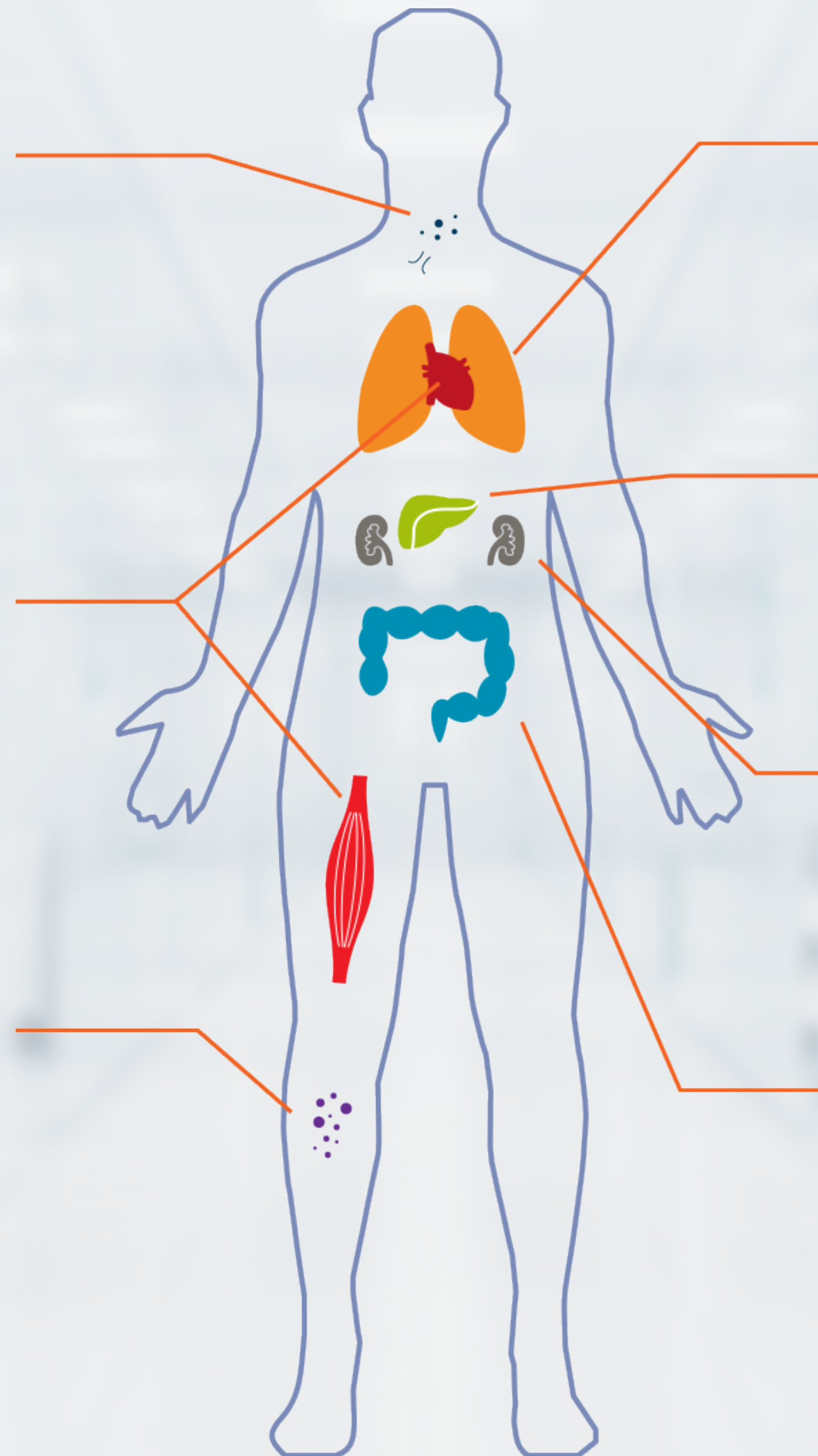
**Système
endocrinien**



**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.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



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



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**.

GRADE 3 OU 4

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

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

Amélioration

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

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

Aggravation ou absence d'amélioration

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

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

**DÉFINITION
DES GRADES
DE TOXICITÉ**



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)³.

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

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO® + YERVOY®
(nivolumab) (ipilimumab)



Colite et diarrhée d'origine immunologique^{1R, 2R, 27R}

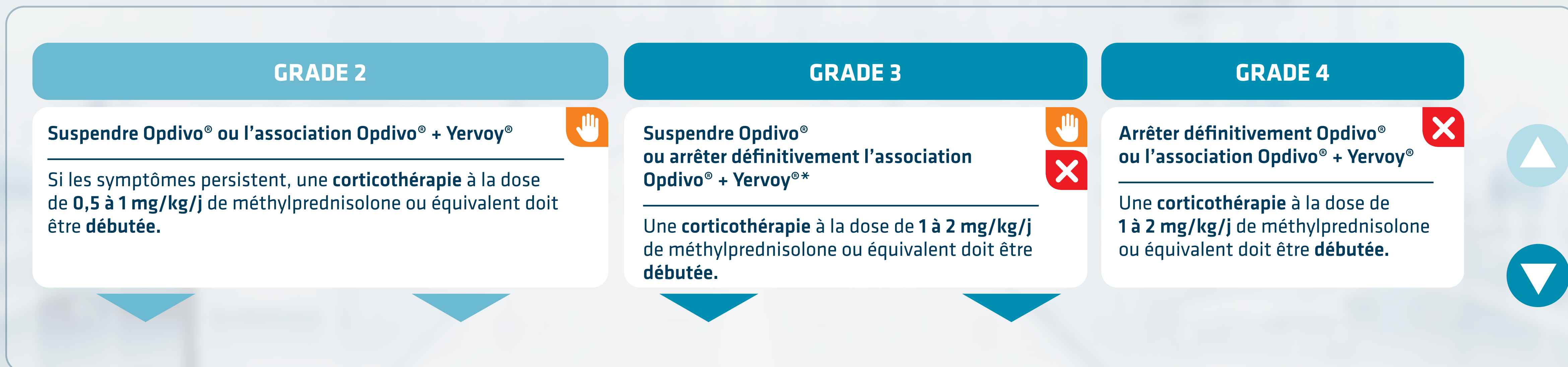
Opdivo® fait l'objet d'un plan de réduction des risques relatif aux réactions immunomédiées dans différentes classes d'organes, pouvant apparaître plusieurs mois après la fin du traitement ainsi qu'aux réactions au cours de la perfusion, comprenant une carte destinée aux patients. Nous vous recommandons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



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 Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI CTCAE v4)³.

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

Études

Tolérance générale

Bon usage

En pratique

À retenir





Colite et diarrhée d'origine immunologique^{1R, 2R, 27R}

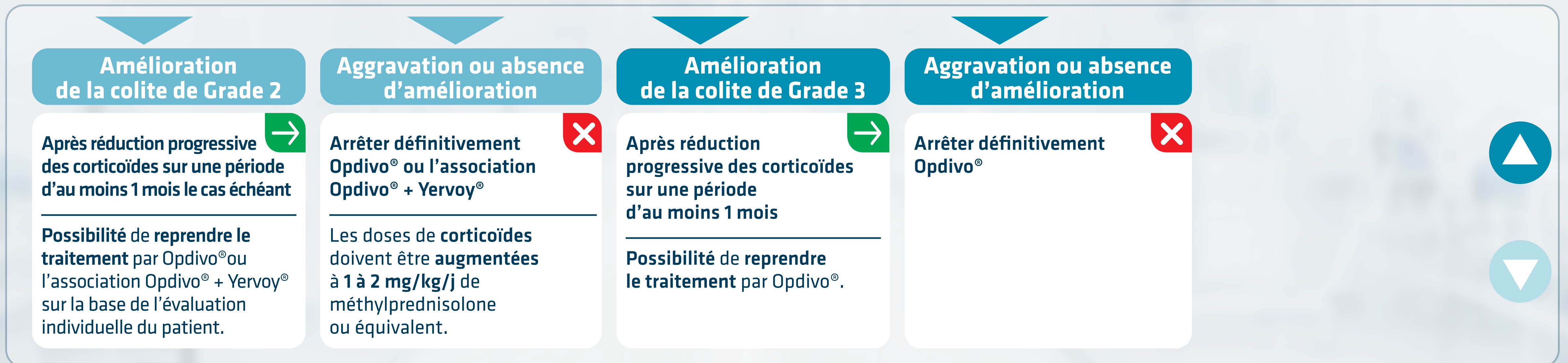
Opdivo® fait l'objet d'un plan de réduction des risques relatif aux réactions immunomédiées dans différentes classes d'organes, pouvant apparaître plusieurs mois après la fin du traitement ainsi qu'aux réactions au cours de la perfusion, comprenant une carte destinée aux patients. Nous vous recommandons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



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 Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI CTCAE v4)³.

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





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

GRADE 3 OU 4

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

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

Amélioration

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

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

Aggravation ou absence d'amélioration

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

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

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)³.

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





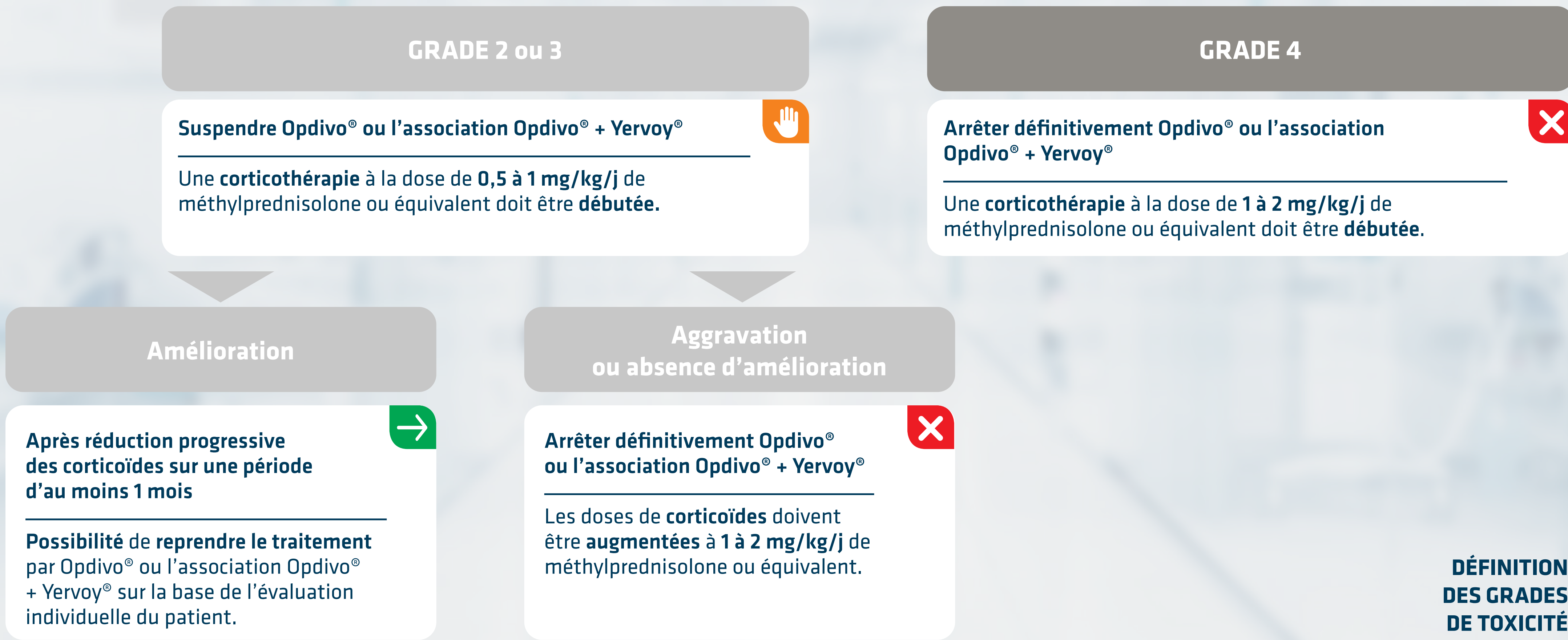
Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique^{1R, 2R, 27R}

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 asymptotique de la créatinine sérique ou autres symptômes faisant suspecter un effet indésirable d'origine rénale



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)³.

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

Études

Tolérance générale

Bon usage

En pratique

À retenir





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.





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®



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)³.

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

DÉFINITION
DES GRADES
DE TOXICITÉ



Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir





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.





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

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



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

GRADE 4

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



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

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

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



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



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

**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)³.

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

Études

Tolérance
générale

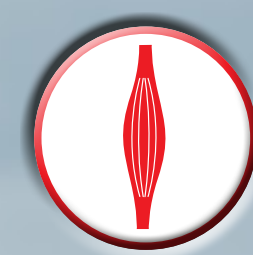
Bon usage

En pratique

À retenir



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



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 diagnostique, selon les directives cliniques actuelles, doivent être initiées.

GRADE 2



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

GRADE 3



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

GRADE 4



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

**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 Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI CTCAE v4)³.

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

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO® + YERVOY®
(nivolumab) (ipilimumab)

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

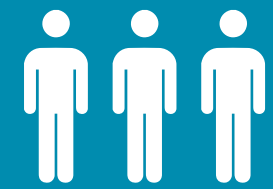


Une carte destinée aux **patients**

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



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

Populations particulières	Précautions spécifiques à la maladie	Contre-indication et interactions médicamenteuses
 Population pédiatrique	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans). Chez les patients âgés de 75 ans ou plus traités par Opdivo® en association au cabozantinib dans le CCR : données trop limitées pour tirer des conclusions 	
 Insuffisance rénale	<ul style="list-style-type: none"> Insuffisance rénale légère ou modérée : aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Insuffisance rénale sévère : données trop limitées à ce jour. 	
 Insuffisance hépatique	<ul style="list-style-type: none"> Insuffisance hépatique légère (bilirubine totale 1,0 à 1,5 x la LSN ou ASAT > la LSN) ou modérée (bilirubine totale > 1,5 à 3 x la LSN, quel que soit le taux des ASAT) : aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale > 3 x la LSN, quel que soit le taux des ASAT) : Opdivo® doit être administré avec précaution. 	
 Femme enceinte, allaitante ou susceptible de procréer	<p>Grossesse</p> <ul style="list-style-type: none"> 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®. <p>Allaitement</p> <ul style="list-style-type: none"> Ne pas utiliser pendant l'allaitement. 	
 Fertilité	<ul style="list-style-type: none"> L'effet d'Opdivo® sur la fertilité masculine et féminine n'est pas connu. 	
 Aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> Prendre en compte les bénéfices du traitement par Opdivo® par rapport au risque potentiel de rejet d'organe. 	
 Patients ayant reçu une GCSH allogénique	<ul style="list-style-type: none"> Prendre en compte les bénéfices du traitement par Opdivo® par rapport au risque potentiel de réaction aiguë du greffon contre l'hôte (GVHD : <i>Graft versus Host Disease</i>) chez ces patients. 	

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

Études

Tolérance générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO®
(nivolumab)

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 2^{ème} ligne du CCR.

Les patients présentant :

- des métastases cérébrales actives,
- une maladie auto-immune,
- ou des conditions médicales nécessitant une immunosuppression systémique

ont été exclus des essais cliniques portant sur Opdivo® en association au cabozantinib.

Lorsque Opdivo® est administré en association au cabozantinib, des fréquences plus élevées d'augmentations des taux d'ALAT et d'ASAT de Grades 3 et 4 ont été rapportées comparé à nivolumab administré en monothérapie chez les patients atteints de CCR avancé. Les enzymes hépatiques doivent être surveillées avant l'initiation du traitement et de façon régulière pendant le traitement. Les recommandations de surveillance médicale pour les deux médicaments doivent être respectées.

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

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®.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO®
(nivolumab)

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

Populations particulières

Précautions spécifiques à la maladie

Contre-indication et interactions médicamenteuses

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

Le polysorbate peut entraîner des réactions allergiques.



Surdosage

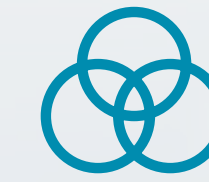
- Aucun cas de surdosage n'a été rapporté dans les essais cliniques. En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes ou symptômes évocateurs d'effets indésirables, et un traitement symptomatique approprié doit être instauré immédiatement.



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.

Lorsque Opdivo® est administré en association avec Yervoy®, merci de vous reporter au RCP de Yervoy® avant l'initiation du traitement.



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®.

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

Études

Tolérance générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO®
(nivolumab)

Précautions liées à l'utilisation de Yervoy® 2R

Mises en garde spéciales

Populations spéciales

Bon usage

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) :

<p>Effets indésirables d'origine immunologique</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Opdivo® ou Opdivo® en association à d'autres agents thérapeutiques est associé à des effets indésirables d'origine immunologique (EI). ■ 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 <i>Graft Versus Host Disease</i> (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®.
<p>Effets indésirables cardiaques et pulmonaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 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 thérapeutiques, 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®.

Études

Tolérance générale

Bon usage

En pratique

À retenir



Précautions liées à l'utilisation de Yervoy® 2R

Mises en garde spéciales

Populations spéciales

Bon usage

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 thérapeutiques, 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®.

Études

Tolérance générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO® + YERVOY®
(nivolumab) (ipilimumab)

Précautions liées à l'utilisation de Yervoy® 2R

Mises en garde spéciales

Populations spéciales

Bon usage

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 $\geq 5 \times \text{LSN}$ ou taux de bilirubine $> 3 \times \text{LSN}$ 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®.

Études

Tolérance générale

Bon usage

En pratique

À retenir



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

Précautions liées à l'utilisation de Yervoy® 2R

Mises en garde spéciales

Populations spéciales

Bon usage

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®.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO + **YERVOY**
(nivolumab) (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[®]

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO[®]
(nivolumab)

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®

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir

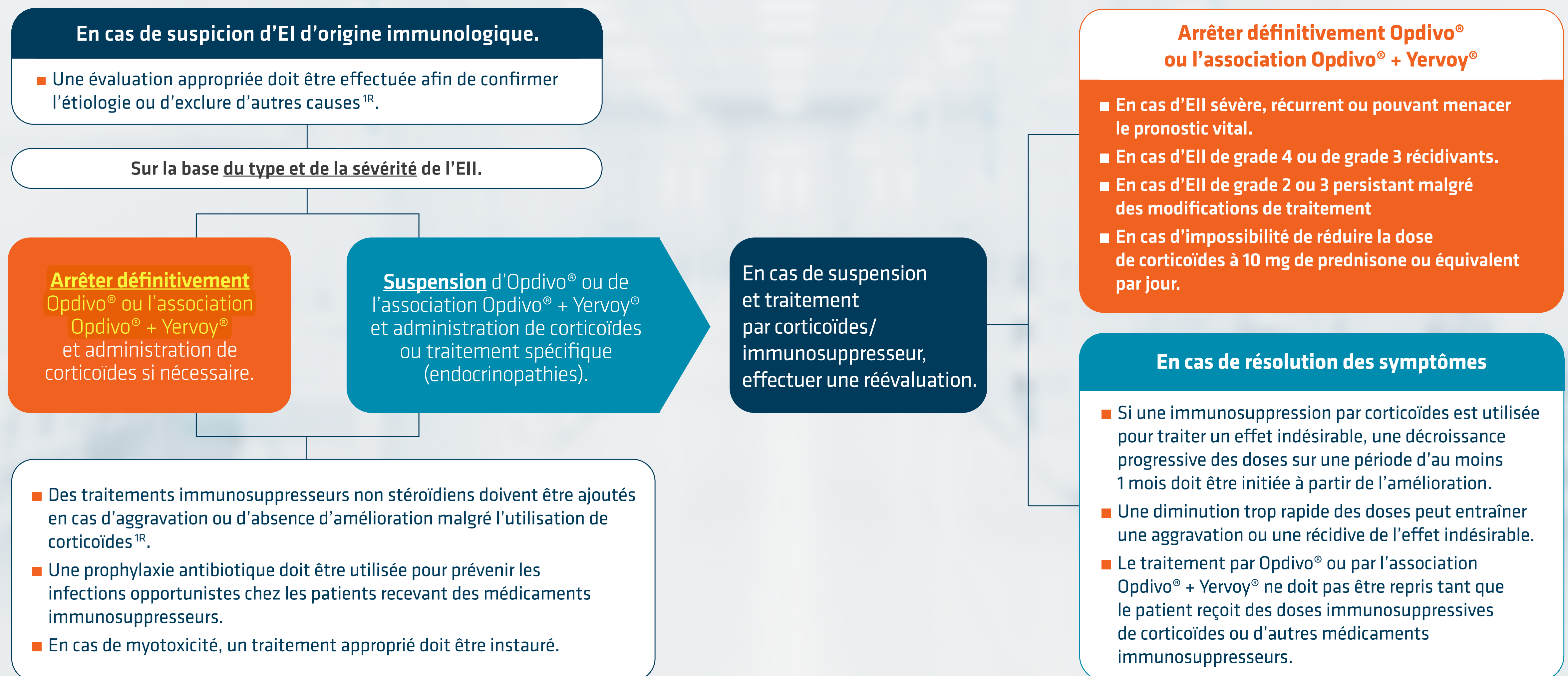


OPDIVO®
(nivolumab)

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.



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®



Posologie Opdivo® en association à Yervoy® ou en monothérapie dans le carcinome à cellules rénales avancé

Posologie

Opdivo® en association à Yervoy®

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



Posologie

Opdivo® en monothérapie

OPDIVO®
(nivolumab)



Posologie

Opdivo® en association au cabozantinib

OPDIVO® + cabozantinib
(nivolumab)



Études

Tolérance générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO®
(nivolumab)

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 1^{ère} dose à 480 mg doit être administrée 2 semaines après la dernière dose à 240 mg.
 - de 480 mg Q4S** à 240 mg Q2S* : la 1^{ère} dose à 240 mg doit être administrée 4 semaines après la dernière dose à 480 mg.
- Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées lorsque Opdivo® est administré en monothérapie ou en association à Yervoy®.
- Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et la tolérabilité au traitement¹.
- Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy®, consulter le RCP de Yervoy® avant l'initiation du traitement, notamment en ce qui concerne les posologies.

* 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®
(nivolumab)



YERVOY®
(ipilimumab)

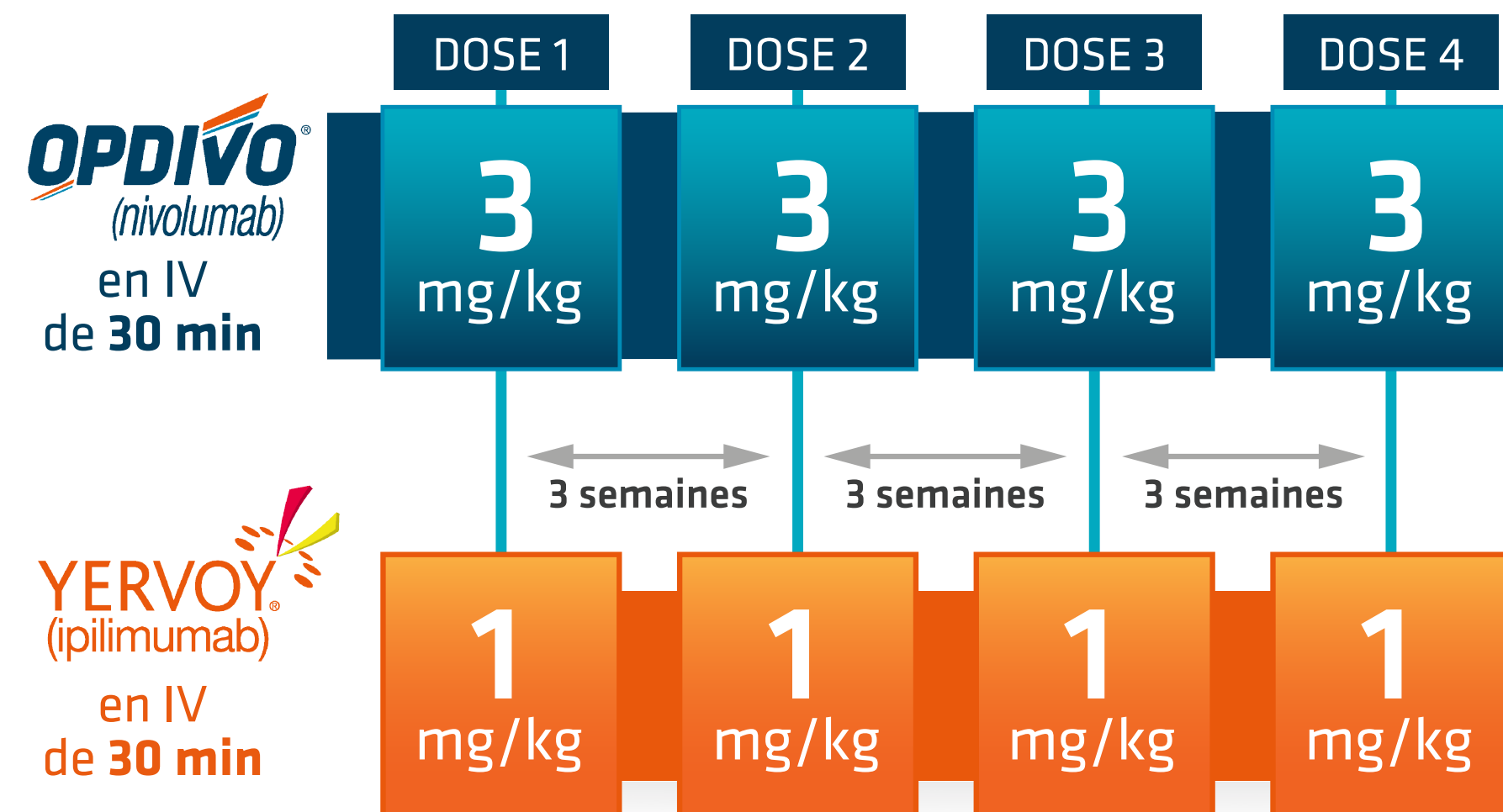
OPDIVO®
(nivolumab)

FLEXIBILITÉ
D'ADMINISTRATION

1 Phase d'association

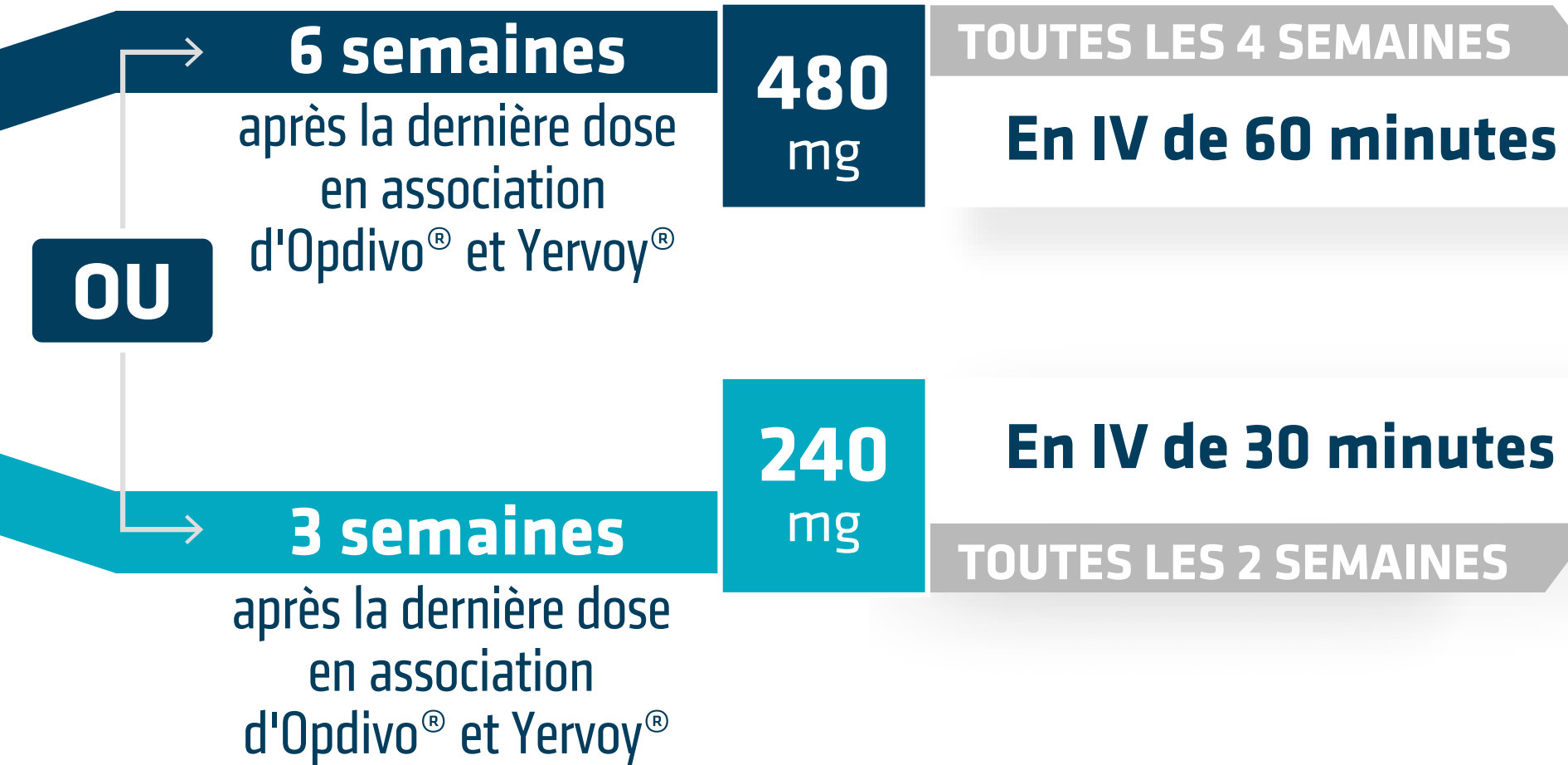
4 premières doses :

Opdivo® en mg/kg suivi de Yervoy®



2 Phase de monothérapie

Opdivo® en dose fixe



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.



Opdivo® en association au cabozantinib dans le traitement en 1^{ère} ligne du CCR avancé 1^R



- 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 1^{ère} dose à 480 mg doit être administrée 2 semaines après la dernière dose à 240 mg ;
 - de 480 mg Q4S** à 240 mg Q2S* : la 1^{ère} dose à 240 mg doit être administrée 4 semaines après la dernière dose à 480 mg.
- Opdivo® ne doit pas être administré en intraveineux direct ni en bolus IV.
- Après administration de la dose d'Opdivo®, rincer la ligne de perfusion.
- Ne pas perfuser simultanément avec d'autres médicaments sur la même ligne IV.

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

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO® + cabozantinib
(nivolumab)

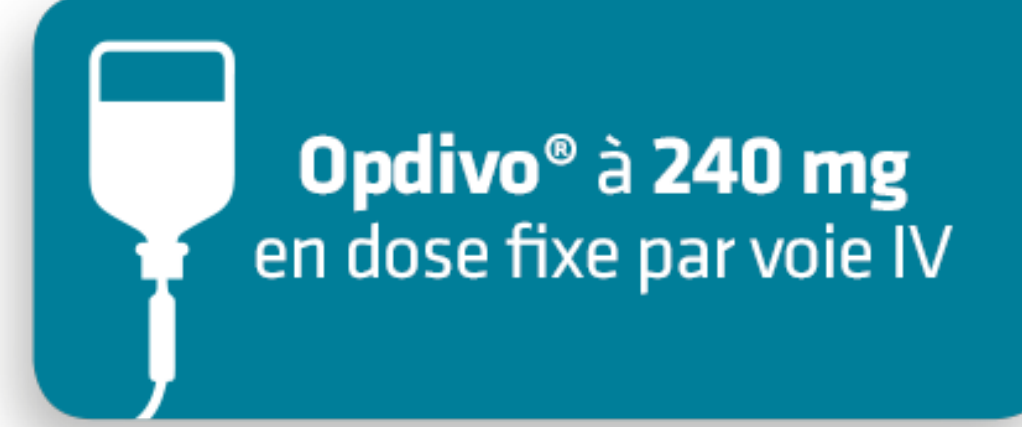
Opdivo® en association au cabozantinib vous donne la flexibilité d'une administration toutes les 2 ou 4 semaines dans le traitement en 1^{ère} ligne du CCR avancé^{1R}



Toutes les 4 semaines



OU



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 1^{ère} dose à 480 mg doit être administrée 2 semaines après la dernière dose à 240 mg ;
 - de 480 mg Q4S** à 240 mg Q2S* : la 1^{ère} dose à 240 mg doit être administrée 4 semaines après la dernière dose à 480 mg.
- Opdivo® ne doit pas être administré en intraveineux direct ni en bolus IV.

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.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir

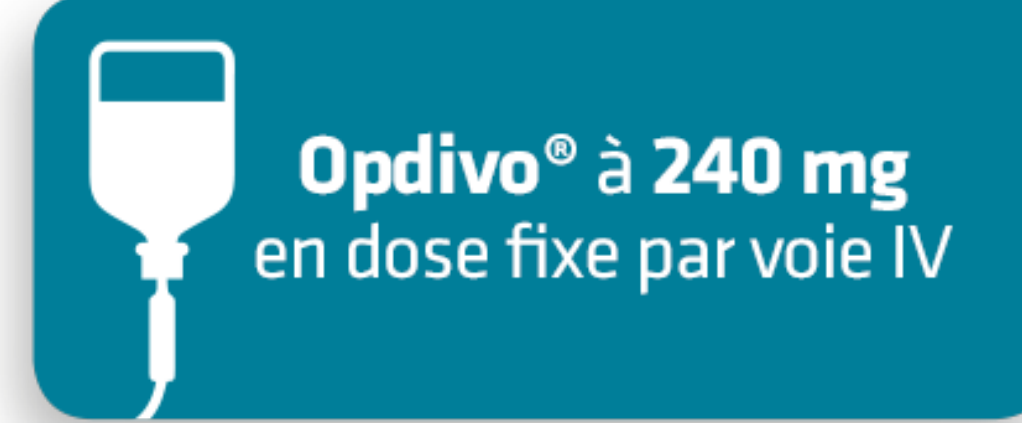


OPDIVO® + cabozantinib
(nivolumab)

Opdivo® en monothérapie vous donne la flexibilité d'une administration toutes les 2 ou 4 semaines dans le traitement en 2^{ème} ligne du CCR^{*1R}



OU



Toutes les 4 semaines

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 1^{ère} dose à 480 mg doit être administrée 2 semaines après la dernière dose à 240 mg ;
 - de 480 mg Q4S** à 240 mg Q2S* : la 1^{ère} dose à 240 mg doit être administrée 4 semaines après la dernière dose à 480 mg.
- Opdivo® ne doit pas être administré en intraveineux direct ni en bolus IV.

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

* Uniquement les indications mélanome avancé et carcinome à cellules rénales avancé

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO®
(nivolumab)

Forme et présentation ^{1R,2R}

Opdivo[®] 10 mg/mL solution à diluer pour perfusion ^{1R}



4 présentations disponibles pour Opdivo[®] :

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

Yervoy[®] 5 mg/mL solution à diluer pour perfusion ^{2R}



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



Conservation d'Opdivo® 1R



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	 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

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

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

Études

Tolérance générale

Bon usage

En pratique

À retenir







Conservation de Yervoy® 2R

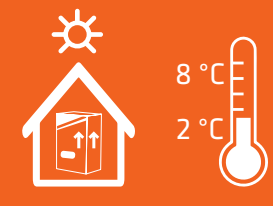



Précautions de conservation 2R Pour les présentations 50 mg et 200 mg.

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	 Réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)  Ne pas congeler	 Conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Quand le flacon est ouvert

STABILITÉ CHIMIQUE ET PHYSIQUE EN COURS D'UTILISATION		
PRÉPARATION DE LA PERFUSION DE YERVOY®	 Conservation entre 2°C et 8°C à l'abri de la lumière	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.

Études

Tolérance générale

Bon usage

En pratique

À retenir



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

1^{ère} ligne IMDC intermédiaire/défavorable*

Depuis **2019** **OPDIVO**[®] + **YERVOY**[®]
(nivolumab) (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)

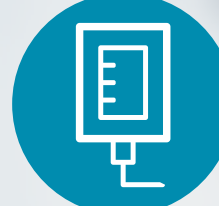
1^{ère} ligne IMDC intermédiaire/défavorable**

Depuis **2021** **OPDIVO**[®] + cabozantinib
(nivolumab)

✓ 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)

2^{ème} ligne Après anti-VEGF[‡]

Depuis **2016** **OPDIVO**[®]
(nivolumab)

2^e L La seule immunothérapie disponible en 2^{ème} 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 1^{ère} 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 2^{ème} ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé le 04/04/2016^{18R}.

** Opdivo[®] en association au cabozantinib a obtenu une AMM en 1^{ère} ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé le 13/04/2021^{15R}.

Études

Tolérance générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO[®]
(nivolumab)

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

1^{ère} ligne, IMDC intermédiaire/défavorable*



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 1^{ère} 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 1^{ère} 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 1^{ère} 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 2^{ème} ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé le 04/04/2016 ^{18R}.

** Opdivo[®] en association au cabozantinib a obtenu une AMM en 1^{ère} ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé le 13/04/2021 ^{15R}.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



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

1^{ère} 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 1^{ère} 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 1^{ère} 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 2^{ème} ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé le 04/04/2016^{18R}.

** Opdivo[®] en association au cabozantinib a obtenu une AMM en 1^{ère} ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé le 13/04/2021^{15R}.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



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

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

1^{ère} 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 1^{ère} 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 1^{ère} 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 2^{ème} ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé le 04/04/2016^{18R}.

** Opdivo[®] en association au cabozantinib a obtenu une AMM en 1^{ère} ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé le 13/04/2021^{15R}.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



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

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

1^{ère} ligne**



OPDIVO® + cabozantinib

(nivolumab)

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 1^{ère} 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 1^{ère} 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 2^{ème} ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé le 04/04/2016 ^{18R}.

** Opdivo® en association au cabozantinib a obtenu une AMM en 1^{ère} ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé le 13/04/2021 ^{15R}.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO® + cabozantinib
(nivolumab)

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

1^{ère} 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 1^{ère} 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 1^{ère} 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 2^{ème} ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé le 04/04/2016^{18R}.

** Opdivo[®] en association au cabozantinib a obtenu une AMM en 1^{ère} ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé le 13/04/2021^{15R}.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO[®] + cabozantinib
(nivolumab)

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

2^{ème} ligne, après anti-VEGF [†]



OPDIVO[®]
(nivolumab)

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 2^{ème} ligne, dans le carcinome à cellules rénales avancé le 04/04/2016 ^{18R}

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

[‡] Opdivo[®] a obtenu une AMM en 2^{ème} ligne dans le carcinome à cellules rénales avancé le 04/04/2016 ^{18R}.

** Opdivo[®] en association au cabozantinib a obtenu une AMM en 1^{ère} ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé le 13/04/2021 ^{15R}.

Études

Tolérance
générale

Bon usage

En pratique

À retenir



OPDIVO[®]
(nivolumab)

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 monothérapie 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>).



Acronymes

- ALAT : Alanine Aminotransférase
- Anti-VEGF : *Anti-Vascular Endothelial 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



**Nous vous invitons à consulter
les mentions légales du produit disponibles sur :**
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

