

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

**Opdualag®**  
(nivolumab/relatimab)

**OPDIVO®**  
(nivolumab)

**OPDIVO® SC**  
Nivolumab pour injection sous-cutanée

## L'essentiel du mélanome chez Bristol Myers Squibb®

### **Opdivo® IV en monothérapie ou en association à Yervoy® en situation métastatique<sup>1</sup>**

**Opdivo® IV** est indiqué en monothérapie ou en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résectable ou métastatique).

Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques du RCP Opdivo® IV).

### **Yervoy® en monothérapie ou en association à Opdivo® IV en situation métastatique<sup>2</sup>**

**Yervoy®** en monothérapie ou en association à nivolumab est indiqué dans le traitement des patients adultes et adolescents de 12 ans et plus atteints de mélanome avancé (non résectable ou métastatique) (voir section Mises en garde spéciales et précaution d'emploi du RCP Yervoy® pour plus d'informations).

Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (voir rubriques Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques du RCP Yervoy®).

### **Opdualag® en situation métastatique<sup>3</sup>**

**Opdualag®** est indiqué en première ligne de traitement du mélanome avancé (non résectable ou métastatique) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus avec une expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales inférieure à 1 %.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. 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/>.

### **Opdivo® IV en situation adjuvante<sup>1</sup>**

**Opdivo® IV** est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC, ou avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du RCP Opdivo® IV).

*Retrouvez la place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo® IV, de Yervoy® et d'Opdualag® en pages 4 à 9.*

**NOUVEAU**

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

## Usage de la voie sous-cutanée en monothérapie et association



**OPDIVO<sup>®</sup> SC**  
Nivolumab pour injection sous-cutanée

**En monothérapie**

après phase d'association en IV  
**Opdivo<sup>®</sup> IV + Yervoy<sup>®</sup>**

**OPDIVO<sup>®</sup> SC**  
Nivolumab pour injection sous-cutanée

**En monothérapie**

**Opdivo<sup>®</sup> SC** est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC, ou avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du RCP Opdivo<sup>®</sup> SC).<sup>1</sup>

**Opdivo<sup>®</sup> SC** est indiqué en monothérapie ou en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) (voir rubrique Posologie et mode d'administration du RCP Opdivo<sup>®</sup> SC).

Par rapport au nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) a été établie pour l'association du nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques du RCP Opdivo<sup>®</sup> SC).<sup>1</sup>

Retrouvez la place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo<sup>®</sup> SC en pages 6 et 9.



# PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE, PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE DANS

## PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE D'OPDIVO® IV

### CHEZ LES ADULTES

#### **Opdivo® en monothérapie chez les adultes en traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique)**<sup>4,5</sup>

La prise en charge actuelle du mélanome avancé (non résécable ou métastatique), est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou non d'une mutation BRAF de la tumeur\* :

- En l'absence de mutation BRAF, le nivolumab et le pembrolizumab sont recommandés en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement. En 2<sup>ème</sup> ligne de traitement, l'ipilimumab représente une option thérapeutique bien qu'il n'existe pas de données sur l'efficacité des anti-CTL4 (ipilimumab) après progression sous anti-PD-1.
- En cas de mutation BRAF, le traitement comprend en premier lieu une bithérapie ciblée (inhibiteurs de BRAF + anti-MEK) : dabrafenib + tramétinib ou vemurafénib + cobimétinib ou encorafenib + binimetinib. La place du nivolumab et du pembrolizumab en alternative à ces thérapies ciblées est actuellement débattue ainsi que le profil des patients susceptibles de recevoir l'un de ces deux traitements en 1<sup>ère</sup> ligne\*\*. En 2<sup>ème</sup> ligne de traitement, le nivolumab ou le pembrolizumab sont recommandés. L'association anti-BRAF et anti-MEK n'est pas recommandée en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement chez les patients en rechute ayant déjà reçu un inhibiteur de BRAF en monothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement.

La décision de traiter un patient par un anti-PD-1 devrait prendre en compte son état général (état général conservé et espérance de vie supérieure à 3 mois) ainsi que la lente évolutivité de la tumeur (volume tumoral limité ou documentation d'un taux de progression métastatique lent).

#### **Opdivo® en association à Yervoy® chez les adultes en traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique)**<sup>6</sup>

Au regard des données de l'étude CheckMate-067 et de l'évolution de la stratégie thérapeutique, la Commission considère que l'association Opdivo®/Yervoy® (nivolumab/ipilimumab) est une option thérapeutique en 1<sup>ère</sup> ligne, qui ne peut être proposée que dans le cadre d'une RCP à une population sélectionnée atteinte d'un mélanome au stade avancé : patients ECOG 0 ou 1, quel que soit le statut de mutation B-RAF, sans métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent.

La Commission souligne l'importance de sélectionner les patients pouvant bénéficier de cette association (au choix en RCP) selon l'agressivité de la maladie du fait du délai de réponse connu sous les immunothérapies, ainsi que le profil de tolérance de cette association.

\* Les échantillons tumoraux doivent être adressés à l'une des plateformes de génétique moléculaire des cancers (liste des plateformes et des « correspondants BRAF » disponible sur le site de l'INCa).

\*\* Se référer à la place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo® IV en association à l'ipilimumab chez les adultes dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique).

# PRISE EN CHARGE, CONDITIONS DE LE MÉLANOME MÉTASTATIQUE

## CHEZ LES ADOLESCENTS DE 12 ANS ET PLUS

Compte-tenu de la rareté du mélanome en pédiatrie et de la complexité de sa prise en charge, il n'existe actuellement aucun standard de traitement. La prise en charge des patients pédiatriques suit généralement les mêmes principes que celle des patients adultes. Selon les recommandations européennes du groupe EXPeRT publiées en 2021, la prise en charge des patients pédiatriques doit être discutée en équipe pluridisciplinaire incluant à la fois des onco-pédiatres et des spécialistes du mélanome de l'adulte.<sup>7</sup>

Ainsi, au même titre que chez les patients adultes :

- **Opdivo®** (nivolumab) en monothérapie est un traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).<sup>7</sup>
- **Opdivo® / Yervoy®** (nivolumab/ipilimumab) en association est un traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique), ECOG 0 ou 1 et sans métastase cérébrale active.<sup>7</sup>

## PRISE EN CHARGE D'OPDIVO® IV

**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 et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) (JORF du 27/12/2016 et du 18/02/2025).<sup>8,9</sup>
- En association à l'ipilimumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome au stade avancé, en 1<sup>ère</sup> ligne chez des patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est *BRAF* non muté, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent (JORF du 19/12/2017).<sup>10</sup>
- En association à l'ipilimumab dans le traitement des adultes atteints d'un mélanome avancé en 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est *BRAF* muté, sans métastase cérébrale active (JORF du 18/02/2025 et du 27/03/2025).<sup>9,11</sup>
- En association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) ECOG 0 ou 1 et sans métastase cérébrale active (JORF du 18/02/2025).<sup>9</sup>

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE D'OPDIVO® IV

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



# PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE, PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE DANS

## PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DE YERVOY®

### **Vervoy® en association à Opdivo® IV dans le mélanome avancé**

Se référer à la place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo® IV en association à l'ipilimumab.

### **PRISE EN CHARGE DE YERVOY®**

**Vervoy® est agréé aux collectivités et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS :**

- En association à nivolumab, en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement du mélanome au stade avancé chez des patients adultes ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est *BRAF* non muté, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent (JORF du 30/04/2019).<sup>12</sup>
- En association avec le nivolumab dans le traitement des adultes atteints d'un mélanome avancé en 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est *BRAF* muté, sans métastase cérébrale active (JORF du 18/02/2025 et du 27/03/2025).<sup>9,11</sup>
- En association avec le nivolumab dans le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) ECOG 0 ou 1 et sans métastase cérébrale active (JORF du 18/02/2025).<sup>9</sup>

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE DE YERVOY®

- 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.

## PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE D'OPDIVO® SC CHEZ LES ADULTES

**La place d'Opdivo® 600 mg, solution injectable pour administration par voie sous-cutanée, est identique à celle d'Opdivo® 10mg/ml solution à diluer pour perfusion.<sup>20</sup>**

*Pour rappel la forme SC n'est pas indiquée pour les adolescents âgés de 12 ans et plus.*

### **PRISE EN CHARGE D'OPDIVO® SC**

**Opdivo® SC est non agréé aux collectivités à la date du 24/04/2026 (demande d'admission à l'étude).**

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE D'OPDIVO® SC

- 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, CONDITIONS DE LE MÉLANOME MÉTASTATIQUE

## PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE D'OPDUALAG®<sup>13</sup>

### Dans le périmètre du remboursement :

Compte tenu d'une démonstration d'un bénéfice cliniquement pertinent par rapport au nivolumab en termes de survie sans progression dans une population sélectionnée de patients (ECOG 0 ou 1, ne présentant pas de métastase cérébrale active), la Commission de la transparence considère que la spécialité Opdualag® (nivolumab/relatlimab) est une option de traitement supplémentaire de 1<sup>ère</sup> ligne du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les patients adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus avec une expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales inférieure à 1 %.

Du fait de l'absence de données comparatives, la place de la spécialité Opdualag® (nivolumab/relatlimab) vis-à-vis de l'association nivolumab – ipilimumab, ainsi que la monothérapie par pembrolizumab, ne peut être précisée.

Le choix doit notamment prendre en compte les données d'efficacité et de tolérance disponibles pour chaque médicament, et du profil des patients.

### Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

Compte-tenu de l'absence de données dans cette population, la spécialité Opdualag® (nivolumab/relatlimab) n'a pas de place dans les autres situations.

## PRISE EN CHARGE D'OPDUALAG®

Opdualag® est agréé aux collectivités et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus avec une expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales inférieure à 1 %, avec un score ECOG 0 ou 1 et ne présentant pas de métastase cérébrale active (JORF du 18/02/2025).<sup>9</sup>

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE D'OPDUALAG®

- 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.

# PLACE DANS LA STRATÉGIE CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE

## PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE D'OPDIVO® IV

### CHEZ LES ADULTES

#### **Opdivo® en monothérapie dans le traitement adjuvant des adultes atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC<sup>14</sup>**

Opdivo® (nivolumab) est un traitement adjuvant du mélanome de stade IIB et IIC à haut risque de récurrence dans la population adulte et chez les adolescents à partir de 12 ans, au même titre que Keytruda® (pembrolizumab).

Par ailleurs, l'absence de comparaison directe à Keytruda® (pembrolizumab) ne permet pas de positionner ces deux produits dans la stratégie thérapeutique de l'indication d'intérêt compte tenu de leur développement concomitant.

#### **Opdivo® en monothérapie dans le traitement adjuvant des adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète<sup>15</sup>**

Opdivo® (nivolumab) est un traitement adjuvant de première intention des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.

En l'absence de donnée de comparaison directe, sa place vis-à-vis des alternatives (pembrolizumab, et l'association dabrafenib/trametinib en cas de mutation *BRAF V600*) ne peut être précisée.

### CHEZ LES ADOLESCENTS DE 12 ANS ET PLUS

Compte-tenu de la rareté du mélanome en pédiatrie et de la complexité de sa prise en charge, il n'existe actuellement aucun standard de traitement. La prise en charge des patients pédiatriques suit généralement les mêmes principes que celle des patients adultes. Selon les recommandations européennes du groupe EXPeRT publiées en 2021, la prise en charge des patients pédiatriques doit être discutée en équipe pluridisciplinaire incluant à la fois des onco-pédiatres et des spécialistes du mélanome de l'adulte.<sup>7</sup>

Ainsi, au même titre que chez les patients adultes :

- **Opdivo®** (nivolumab) est un traitement adjuvant du mélanome de stade IIB et IIC à haut risque de récurrence chez les adolescents à partir de 12 ans, au même titre que Keytruda® (pembrolizumab). Par ailleurs, l'absence de comparaison directe à Keytruda® (pembrolizumab) ne permet pas de positionner ces deux produits dans la stratégie thérapeutique de l'indication d'intérêt compte tenu de leur développement concomitant.<sup>14</sup>
- **Opdivo®** (nivolumab) en monothérapie est un traitement adjuvant des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.<sup>7</sup>



# THÉRAPEUTIQUE, PRISE EN CHARGE, DÉLIVRANCE DANS LE MÉLANOME RÉSÉCABLE

## PRISE EN CHARGE D'OPDIVO® IV

**Opdivo® est agréé aux collectivités et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS :**

- En monothérapie, dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète (JORF du 16/07/2019 et du 18/02/2025).<sup>9,16</sup>
- En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC, et ayant subi une résection complète (JORF du 18/02/2025).<sup>9</sup>

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE D'OPDIVO® IV

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

## PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE D'OPDIVO® SC CHEZ LES ADULTES

**La place d'Opdivo® 600 mg, solution injectable pour administration par voie sous-cutanée, est identique à celle d'Opdivo® 10mg/ml solution à diluer pour perfusion.<sup>20</sup>**

*Pour rappel la forme SC n'est pas indiquée pour les adolescents âgés de 12 ans et plus.*

## PRISE EN CHARGE D'OPDIVO® SC

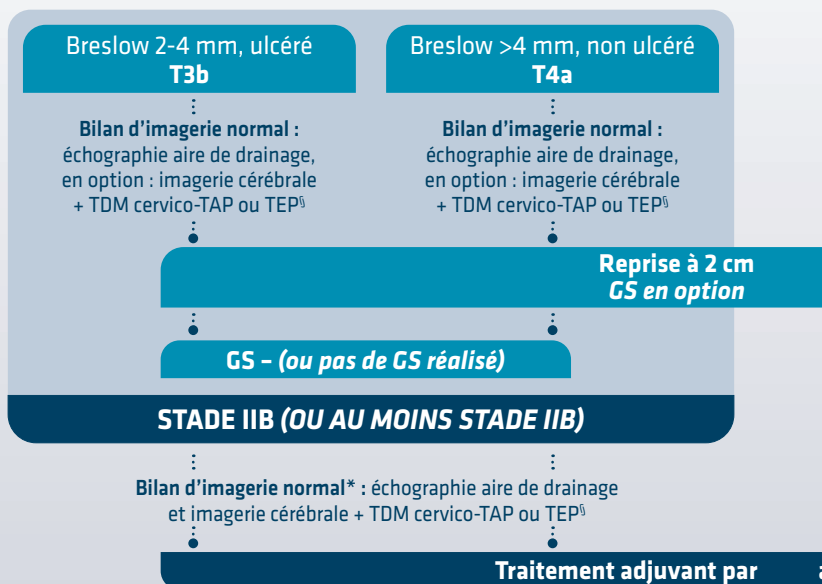
**Opdivo® SC est non agréé aux collectivités à la date du 24/04/2026 (demande d'admission à l'étude).**

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE D'OPDIVO® SC

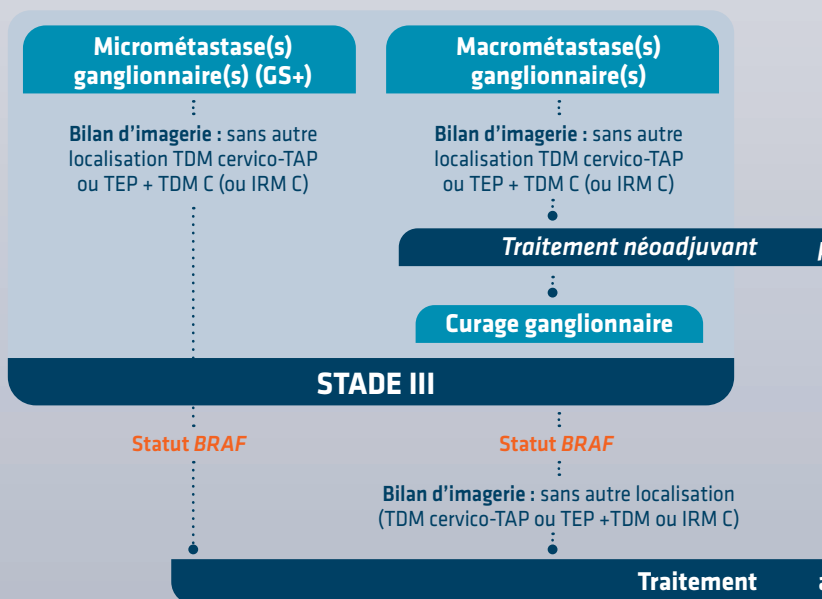
- Médicament réservé à l'usage hospitalier.
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

# PRISE EN CHARGE ADAPTÉE DE LA PROPOSITION

## STADES IIB - IIC



## STADES III ET IV RÉSÉQUÉS



<sup>§</sup> Imagerie cérébrale : IRM ou à défaut TDM

\*Réactualisation du bilan à discuter selon le délai entre la fin de la chirurgie et le début du traitement adjuvant

\*\*Chirurgie ou autre méthode de destruction (radiothérapie, radiofréquence, autres)

## DES MÉLANOMES RÉSÉCABLES : D'ALGORITHMES DU GCC (NOVEMBRE 2025)<sup>17</sup>

Breslow >4 mm, ulcéré  
**T4b**

⋮  
**Bilan d'imagerie normal** : échographie  
aire de drainage et imagerie cérébrale  
+ TDM cervico-TAP ou TEP<sup>5</sup>

⋮  
**GS – (ou pas de GS réalisé)**

**STADE IIC (OU AU MOINS STADE IIC)**

⋮  
**Bilan d'imagerie normal\*** : échographie aire de drainage  
et imagerie cérébrale + TDM cervico-TAP ou TEP<sup>5</sup>

⋮  
**anti-PD-1 ou surveillance**

**Métastase(s)  
à distance opérables**

⋮  
**Bilan d'imagerie** : sans autre  
localisation TDM cervico-TAP  
ou TEP + TDM C (ou IRM C)

⋮  
**par immunothérapie (hors AMM)**

⋮  
**Destruction tumorale\*\***

**STADE IV**

⋮  
**Statut BRAF**

⋮  
**Bilan d'imagerie** : sans autre localisation  
(TDM cervico-TAP ou TEP + TDM ou IRM C)

⋮  
**adjuvant**

# OPDIVO®, OPDIVO® + YERVOY®, QUELLES OPTIONS THÉRAPEUTIQUES


	Mélanome résécable (traitement adjuvant)			
	Stades IIB/IIC	Stade III	Stade IV	
<b>Chez les adultes</b>				
 <small>Nivolumab pour injection sous-cutanée</small>	✓	✓	✓	
<b>Chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus</b>				
 <small>POUR INJECTION INTRAVEINEUSE</small>	✓	✓	✓	
				
				

Tableau basé sur les places dans la stratégie  
Pour une information complète, se reporter aux

\* La place du nivolumab en alternative aux thérapies ciblées est actuellement débattue ainsi que le profil des patients susceptibles de recevoir ce traitement en 1<sup>re</sup> ligne.<sup>6</sup>  
Se référer à la place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo® en association à l'ipilimumab chez les adultes dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique).







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

# ET OPDUALAG® : POUR QUEL PATIENT ?<sup>1-3</sup>

## Mélanome avancé

(non résécable ou métastatique)

### Stades III et IV

1L		2L
PD-L1 < 1 %	PD-L1 ≥ 1 %	
 <p>Recommandé en 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients non porteurs d'une mutation <i>B-RAF</i> (Avis de la CT du 13/01/2016)</p>		 <p>Recommandé en 2<sup>ème</sup> ligne chez les patients <i>B-RAF</i> mutés (Avis de la CT du 13/01/2016)</p>
 <p>Recommandé en 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients non porteurs d'une mutation <i>B-RAF</i> (Avis de la CT du 13/01/2016)</p>		 <p>Recommandé en 2<sup>ème</sup> ligne chez les patients <i>B-RAF</i> mutés (Avis de la CT du 13/01/2016)</p>
 <p>ECOG 0 ou 1, sans métastase cérébrale active, centre disposant d'une réanimation médicale</p>		
 <p>ECOG 0 ou 1, sans métastase cérébrale active</p>		

thérapeutique des avis de la commission de la transparence.  
places dans la stratégie thérapeutique complètes pages 4 à 9.

**\*\* Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1.<sup>1</sup>**

# OPDIVO® IV & SC , OPDIVO® QUELLES MODALITÉS

## CONCERNANT L'ADMINISTRATION :

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

### Concernant l'administration d'Opdivo® IV en monothérapie :

- Opdivo® IV ne doit pas être administré en intraveineux direct ni en bolus IV.
- Ne pas perfuser simultanément avec d'autres médicaments sur la même ligne IV.
- Opdivo® IV doit être exclusivement administré par voie intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse sur une période de 30 ou 60 minutes en fonction de la posologie.
- S'il est nécessaire de modifier le schéma posologique des patients adultes ou adolescents de 12 ans et plus pesant **≥ 50 kg** :
  - de 240 mg Q2S\* à 480 mg Q4S\*\* : la 1<sup>ère</sup> 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<sup>ère</sup> dose à 240 mg doit être administrée 4 semaines après la dernière dose à 480 mg.
- Les patients recevant actuellement Opdivo® IV en monothérapie peuvent passer à Opdivo® SC.

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

- Opdivo® SC n'est pas destiné à une administration par voie intraveineuse et doit être administré par injection sous-cutanée aux doses spécifiées uniquement.
- Vérifier qu'il s'agit bien de la formulation sous-cutanée sur l'étiquette du flacon.
- Ne pas injecter dans des zones où la peau est sensible, rouge ou contusionnée, ni dans des zones présentant des cicatrices ou des grains de beauté. Ne pas diviser la dose en deux seringues ou entre deux sites d'administration.
- Alternier les sites d'injection pour les injections successives.
- Si l'administration est interrompue, elle peut reprendre sur le même site ou sur un autre site.
- Les autres médicaments administrés par voie sous-cutanée devraient être injectés de préférence sur des sites différents.
- S'il est nécessaire de modifier le schéma posologique des patients adultes :
  - de 600 mg Q2S\* à 1200 mg Q4S\*\* : la 1<sup>ère</sup> dose à 1200 mg doit être administrée 2 semaines après la dernière dose à 600 mg ;
  - de 1200 mg Q4S\*\* à 600 mg Q2S\* : la 1<sup>ère</sup> dose à 600 mg doit être administrée 4 semaines après la dernière dose à 1200 mg.

IV : IntraVeineuse \* Q2S : toutes les 2 semaines ; \*\* Q4S : toutes les 4 semaines ; SC : Sous-cutanée.  
Pour plus d'informations, veuillez consulter le RCP Opdivo® IV, RCP Opdivo® SC et le RCP Yervoy®.



## + YERVOY® ET OPDUALAG® : D'ADMINISTRATION ?<sup>1-3</sup>

### Concernant l'administration d'Opdivo® IV + Yervoy® :

- Opdivo® IV et Yervoy® ne doivent pas être administrés en intraveineux direct ni en bolus IV.
- Ne pas perfuser simultanément avec d'autres médicaments sur la même ligne IV.
- Opdivo® IV doit être exclusivement administré par voie intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse sur une période de 30 ou 60 minutes en fonction de la posologie.
- Yervoy® doit être administré par voie intraveineuse.
- Lorsque Opdivo® IV et Yervoy® sont administrés en association, consultez le RCP Opdivo® et le RCP Yervoy® avant l'initiation du traitement.
- Opdivo® IV doit être administré en premier suivi par Yervoy® le même jour pendant la phase d'association. Utiliser des poches et des filtres de perfusion distincts pour chaque perfusion.

### Concernant l'administration d'Opdivo® IV en monothérapie après la phase d'association Opdivo® IV + Yervoy® :

- Chez les patients adultes traités pour un mélanome, lors du passage à la monothérapie d'Opdivo® IV, la première dose doit être administrée :
  - 6 semaines après la dernière dose en association d'Opdivo® IV et Yervoy®, en cas d'administration de la dose à 480 mg toutes les 4 semaines ;
  - ou 3 semaines après la dernière dose en association d'Opdivo® IV et Yervoy®, en cas d'administration de la dose à 240 mg toutes les 2 semaines.
- Les patients recevant actuellement Opdivo® IV en monothérapie peuvent passer à Opdivo® SC.

### Concernant l'administration d'Opdivo® SC en monothérapie après la phase d'association Opdivo® IV + Yervoy® :

- Chez les patients adultes traités pour un mélanome, lors du passage à la monothérapie d'Opdivo® SC, la première dose doit être administrée :
  - 6 semaines après la dernière dose en association d'Opdivo® IV et Yervoy®, en cas d'administration de la dose à 1 200 mg toutes les 4 semaines ;
  - ou 3 semaines après la dernière dose en association d'Opdivo® IV et Yervoy®, en cas d'administration de la dose à 600 mg toutes les 2 semaines.

### Opdualag® dans le mélanome avancé<sup>3</sup>

- La sélection des patients éligibles au traitement par Opdualag® doit reposer sur le niveau d'expression tumorale de PD-L1, confirmée par un test validé (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques du RCP Opdualag®).
- Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus le traitement.

# OPDIVO® IV & SC, OPDIVO® IV + YERVOY® ET

## OPDIVO® EN ASSOCIATION À YERVOY® DANS

### 1 Phase d'association



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

**OPDIVO®**  
(nivolumab)  
en IV  
pendant  
30 minutes

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

puis

**YERVOY®**  
(ipilimumab)  
en IV  
pendant  
30 minutes

3 mg/kg	3 mg/kg	3 mg/kg	3 mg/kg
------------	------------	------------	------------

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

## OPDIVO® IV EN ASSOCIATION À YERVOY® DANS

### 1 Phase d'association



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

**OPDIVO®**  
(nivolumab)  
en IV  
pendant  
30 minutes

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

puis

**YERVOY®**  
(ipilimumab)  
en IV  
pendant  
30 minutes

3 mg/kg	3 mg/kg	3 mg/kg	3 mg/kg
------------	------------	------------	------------

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

Dans le mélanome avancé, le traitement par Opdivo® IV ou SC doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé

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

# OPDUALAG® : QUELLES POSOLOGIES ?<sup>1-2</sup>

## LE MÉLANOME AVANCÉ CHEZ L'ADULTE

2

### Phase de monothérapie

**OPDIVO®**  
(nivolumab)  
POUR INJECTION INTRAVEINEUSE

OU

6 semaines après  
la dernière dose\*

**480**  
mg

**TOUTES LES 4 SEMAINES**  
En IV de 60 minutes

3 semaines après  
la dernière dose\*

**240**  
mg

**TOUTES LES 2 SEMAINES**  
En IV de 30 minutes

**OPDIVO® SC**  
Nivolumab pour injection sous-cutanée

OU

6 semaines après  
la dernière dose\*

**1200**  
mg

**TOUTES LES 4 SEMAINES**  
En SC de 3-5 minutes

3 semaines après  
la dernière dose\*

**600**  
mg

**TOUTES LES 2 SEMAINES**  
En SC de 3-5 minutes

## LE MÉLANOME AVANCÉ CHEZ L'ADOLESCENT

2

### Phase de monothérapie

CHEZ L'ADOLESCENT  
ÂGÉ DE 12 ANS  
ET PLUS PESANT  
**≥ 50 kg**

OU

6 semaines après  
la dernière dose\*

**480**  
mg

**TOUTES LES 4 SEMAINES**  
En IV de 60 minutes

3 semaines après  
la dernière dose\*

**240**  
mg

**TOUTES LES 2 SEMAINES**  
En IV de 30 minutes

**OPDIVO®**  
(nivolumab)  
POUR INJECTION INTRAVEINEUSE

CHEZ L'ADOLESCENT  
ÂGÉ DE 12 ANS  
ET PLUS PESANT  
**< 50 kg**

OU

6 semaines après  
la dernière dose\*

**6**  
mg/kg

**TOUTES LES 4 SEMAINES**  
En IV de 60 minutes

3 semaines après  
la dernière dose\*

**3**  
mg/kg

**TOUTES LES 2 SEMAINES**  
En IV de 30 minutes

en monothérapie ou Opdivo® IV en association à Yervoy®  
ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus le traitement.

\* d'association d'Opdivo® IV et Yervoy®.

# OPDIVO® IV & SC, OPDIVO® IV + YERVOY® ET

CHEZ



## EN SITUATION ADJUVANTE

ou

**480**  
mg

TOUTES LES 4 SEMAINES

En IV de 30 minutes  
ou 60 minutes

ou

**240**  
mg

TOUTES LES 2 SEMAINES

En IV de 30 minutes



## DANS LE MÉLANOME AVANCÉ

**480**  
mg

TOUTES LES 4 SEMAINES

En IV de 60 minutes

ou

**240**  
mg

TOUTES LES 2 SEMAINES

En IV de 30 minutes

## CHEZ L'ADOLESCENT<sup>1</sup>



## OPDIVO® EN MONOTHÉRAPIE EN SITUATION ADJUVANTE OU DANS LE MÉLANOME AVANCÉ

Chez  
l'adolescent  
âgé de 12 ans  
et plus

pesant  
≥ 50 kg

OU

**480**  
mg

TOUTES LES 4 SEMAINES

En IV de 60 minutes  
En IV de 30 ou 60 min en  
situation adjuvante

**240**  
mg

TOUTES LES 2 SEMAINES

En IV de 30 minutes

pesant  
< 50 kg

OU

**6**  
mg/kg

TOUTES LES 4 SEMAINES

En IV de 60 minutes

**3**  
mg/kg

TOUTES LES 2 SEMAINES

En IV de 30 minutes

Le traitement en adjuvant doit être poursuivi  
Dans le mélanome avancé, le traitement par Opdivo® IV ou SC  
bénéficie clinique est observé ou jusqu'à ce que

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

# OPDUALAG® : QUELLES POSOLOGIES ? <sup>1,3</sup>

## L'ADULTE<sup>1</sup>

**OPDIVO® SC**  
Nivolumab pour injection sous-cutanée

EN SITUATION ADJUVANTE  
OU DANS LE MÉLANOME  
AVANCÉ

**1 200**  
mg

TOUTES LES 4 SEMAINES

En SC de 3 - 5 minutes

ou

**600**  
mg

TOUTES LES 2 SEMAINES

En SC de 3 - 5 minutes

**Opdualag®**  
(nivolumab/relatlimab)

OPDUALAG® DANS LE  
MÉLANOME AVANCÉ<sup>3</sup>

Chez l'adulte

Chez  
l'adolescent  
âgé de 12 ans  
et plus pesant  
**≥ 30 kg**

**Nivolumab**

**480**  
mg



**160**  
mg







**Relatlimab**

TOUTES LES 4 SEMAINES

En IV de 30 minutes

pour une durée maximale de **12 mois**.  
en monothérapie ou Opdualag® doit être poursuivi tant qu'un  
le patient ne tolère plus le traitement.

## PRÉCAUTIONS LIÉES À POPULATIONS

	Précautions liées à l'utilisation d'Opdivo®	Pr à l
 <b>Population pédiatrique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La sécurité et l'efficacité d'Opdivo® IV chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies, sauf chez les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome et chez les patients pédiatriques âgés de 5 ans et plus atteints de LHC.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>L</li> <li>c</li> <li>n</li> <li>a</li> <li>a</li> </ul>
 <b>Patients âgés ≥ 65 ans</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aucune adaptation posologique.</li> <li>Aucune différence globale de tolérance.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A</li> <li>o</li> </ul>
 <b>Patients âgés ≥ 75 ans</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Données trop limitées pour tirer des conclusions.</li> </ul>	
 <b>Insuffisance rénale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Insuffisance rénale légère ou modérée</b> : aucune (PK) de population pour Opdivo® par IV, Yervoy® et</li> <li><b>Insuffisance rénale sévère</b> : données trop limitées à ce jour.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a</li> <li>O</li> <li>• In</li> <li>cl</li> <li>li</li> <li>n</li> </ul>
 <b>Insuffisance hépatique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Insuffisance hépatique légère</b> (bilirubine totale <math>1,0 \times</math> à <math>1,5 \times</math> la LSN ou ASAT <math>&gt;</math> la LSN) <b>ou modérée</b> (bilirubine totale <math>&gt;</math> <math>1,5</math> à <math>3 \times</math> LSN, quel que soit le taux des ASAT) : aucune adaptation posologique n'est nécessaire.</li> <li><b>Insuffisance hépatique sévère</b> (bilirubine totale <math>&gt;</math> <math>3 \times</math> LSN, quel que soit le taux des ASAT) : Opdivo® doit être administré avec précaution.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In</li> <li>tu</li> <li>L</li> <li>n</li> <li>re</li> <li>p</li> <li>• In</li> <li>d</li> <li>b</li> <li>a</li> </ul>
 <b>Femme enceinte, allaitante ou susceptible de procréer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Non recommandée chez la femme enceinte ou en âge de procréer : une méthode efficace de contraception doit être utilisée pendant toute la durée du traitement et poursuivie pendant 5 mois après la dernière administration d'Opdivo®.</li> <li>Ne pas utiliser pendant l'allaitement. Pour plus d'informations, se référer aux RCP Opdivo®</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N</li> <li>la</li> <li>s</li> <li>u</li> <li>à</li> <li>s</li> <li>e</li> </ul>





Pour plus d'informations, se référer au RCP Opdivo®, au RCP Yervoy® et au RCP Opdualag®. Lorsqu'Opdivo® et Yervoy® sont administrés en association, consultez le RCP des composants respectifs du traitement en association, avant initiation du traitement.



## L'UTILISATION DU TRAITEMENT PARTICULIÈRES<sup>1-3</sup>

	Précautions liées à l'utilisation de Yervoy®	Précautions liées à l'utilisation d'Opdualag®
nts if s	<ul style="list-style-type: none"><li>• La sécurité et l'efficacité de Yervoy® chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies, sauf chez les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome.</li><li>• Aucune différence en termes de sécurité ou d'efficacité.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• La sécurité et l'efficacité chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.</li><li>• Aucune différence globale en matière de sécurité.</li></ul>
	-	
adaptation posologique n'est nécessaire sur la base des résultats de pharmacocinétique Opdualag®.		
	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Insuffisance rénale sévère</b> : les données cliniques et pharmacocinétiques sont limitées : un potentiel ajustement de dose ne peut être déterminé.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Insuffisance rénale sévère</b> : données trop limitées à ce jour.</li></ul>
ux	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Insuffisance hépatique légère</b> (bilirubine totale <math>1,0 \times</math> à <math>1,5 \times</math> la LSN ou ASAT &gt; la LSN) : aucune adaptation posologique n'est nécessaire sur la base des résultats de pharmacocinétique (PK) de population.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Insuffisance hépatique légère ou modérée</b> : aucune adaptation posologique nécessaire.</li><li>• <b>Insuffisance hépatique sévère</b> : données trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population.</li></ul>
®	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Insuffisance hépatique</b> avec un taux de transaminases <math>\geq 5 \times</math> LSN ou taux de bilirubine <math>&gt; 3 \times</math> LSN à l'état de base : administrer avec prudence.</li></ul>	
	<ul style="list-style-type: none"><li>• 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.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Non recommandée chez la femme enceinte ou en âge de procréer : une méthode efficace de contraception doit être utilisée pendant toute la durée du traitement et poursuivie pendant 5 mois après la dernière perfusion d'Opdualag®.</li></ul>
®	et Yervoy®.	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Allaitement</b> : on ne sait pas si le nivolumab et/ou le relatlimab sont excrétés dans le lait maternel. Les IgG humaines sont excrétées dans le lait maternel au cours des premiers jours suivant la naissance, mais leur concentration diminue rapidement jusqu'à un niveau faible. Ainsi, un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu pendant cette courte période. Par la suite, Opdualag® peut être utilisé pendant l'allaitement si nécessaire.</li></ul>

## PRÉCAUTIONS LIÉES À POPULATIONS

	Précautions liées à l'utilisation d'Opdivo®	Pr à l
 <b>Fertilité</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'effet sur la fertilité masculine et féminine n'est</li> </ul>	p
 <b>Aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prudence requise lors de la conduite de véhicules ou</li> </ul>	l'
 <b>Patients bénéficiaires d'une greffe d'organe solide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prendre en compte les bénéfices du traitement par</li> </ul>	C
 <b>Patients ayant reçu une GCSH allogénique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul>	


Pour plus d'informations, se référer au RCP Opdivo®, au RCP Yervoy® et au RCP Opdualag®. Lorsqu'Opdivo® et Yervoy® sont administrés en association, consultez le RCP des composants respectifs du traitement en association, avant initiation du traitement.

## L'UTILISATION DU TRAITEMENT PARTICULIÈRES<sup>1-3</sup>

	Précautions liées à l'utilisation de Yervoy®	Précautions liées à l'utilisation d'Opdualag®
t	pas connu.	
u	l'utilisation de machines.	
ir	Opdivo®, Yervoy® ou Opdualag® par rapport au risque potentiel de rejet d'organe.	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le traitement par Opdualag® peut augmenter le risque de GVHD sévère et de décès chez les patients ayant eu une GCSH allogénique antérieure, principalement chez ceux ayant un antécédent de GVHD. Il convient de prendre en considération le rapport entre les bénéfices du traitement par Opdualag® et le risque de GVHD chez ces patients.</li> </ul>

## PRÉCAUTIONS LIÉES À

### Précautions liées à l'utilisation d'Opdivo®

	<b>Contre-indications</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.</li> </ul>	
	<b>Excipients à effet notable</b>	<p>Sodium :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Opdivo® IV contient 2,5 mg pour 1 mL de sodium à diluer.</li> </ul> <p>Polysorbate 80 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Opdivo® IV contient du polysorbate 80 (E433) :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0,94 mg de polysorbate 80 par flacon de 4 mL,</li> <li>- 2,14 mg de polysorbate 80 par flacon de 10 mL,</li> <li>- 2,6 mg de polysorbate 80 par flacon de 12 mL</li> <li>- 5,0 mg de polysorbate 80 par flacon de 24 mL</li> </ul> </li> <li>Opdivo® SC contient 2,5 mg de polysorbate 80 (E433) par flacon de 5 mL, ce qui équivaut à 5 mg/10 mL.</li> <li>Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.</li> </ul>	• Y 1
	<b>Interactions médicamenteuses</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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®.</li> </ul>	• A ti p Y d • A s
	<b>Immuno-suppression systémique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'utilisation au préalable de corticoïdes systémiques et d'autres immunosuppresseurs : à éviter avant de commencer Opdivo®.</li> <li>Corticoïdes systémiques et autres agents immunosuppresseurs : peuvent être utilisés après l'initiation d'Opdivo® pour traiter les effets indésirables d'origine immunologique.</li> <li>Immunosuppression systémique après le début du traitement par Opdivo® : ne semble pas empêcher la réponse à Opdivo® d'après les résultats préliminaires.</li> </ul>	• C à Y in
	<b>Surdosage</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>En cas de surdosage, surveillance étroite à la recherche de symptômes d'un traitement symptomatique approprié.</li> <li>Aucun cas de surdosage n'a été rapporté dans les essais cliniques.</li> </ul>	s • L Y D o e
	<b>Incompatibilités</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être perfusé de manière concomitante avec</li> </ul>	d d

Pour plus d'informations, se référer au RCP Opdivo®, au RCP Yervoy® et au RCP Opdualag®. Lorsqu'Opdivo® et Yervoy® sont administrés en association, consultez le RCP des composants respectifs du traitement en association, avant initiation du traitement.

## L'UTILISATION DU TRAITEMENT <sup>1-3</sup>

	Précautions liées à l'utilisation de Yervoy®	Précautions liées à l'utilisation d'Opdualag®
S.		
r.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yervoy® contient 2,3 mg pour 1 mL de sodium à diluer.</li> </ul>	-
n	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aucune interaction pharmacocinétique médicamenteuse cliniquement pertinente n'a été observée entre Yervoy® et paclitaxel / carboplatine, dacarbazine ou son métabolite.</li> <li>Anticoagulant concomitant : surveiller étroitement.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Compte tenu de l'absence de modulation significative des cytokines par Opdualag® et donc, de l'absence d'influence sur l'expression des enzymes du cytochrome P450, le nivolumab et le relatlimab ne devraient pas entraîner de modification des paramètres pharmacocinétiques des autres substances actives métabolisées par les enzymes CYP.</li> </ul>
e	<ul style="list-style-type: none"> <li>Corticostéroïdes systémiques : à éviter avant l'instauration de Yervoy®. Utilisation possible après instauration de Yervoy®.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'utilisation de corticoïdes systémiques et d'autres immunosuppresseurs à l'inclusion doit être évitée avant de commencer Opdualag®, du fait de l'interférence potentielle avec l'activité pharmacodynamique. Les corticoïdes systémiques et d'autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés après l'instauration d'Opdualag® pour traiter les effets indésirables d'origine immunologique.</li> </ul>
s	signes ou symptômes évocateurs d'effets indésirables, et instauration	
c	<ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul>	-
	doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Opdivo® IV, Yervoy® ou Opdualag® d'autres médicaments, dans la même ligne de perfusion.	

### OPDIVO®<sup>1</sup>

#### MÉLANOME EN ADJUVANT

**Aucune donnée n'est disponible sur le traitement adjuvant chez des patients atteints de mélanome présentant les facteurs de risque suivants :**

- Patients ayant des antécédents de maladie auto-immune, et toute maladie nécessitant un traitement systémique par corticoïdes ( $\geq 10$  mg de prednisonne ou équivalent par jour) ou autre médicament immunosuppresseur,
- Patients ayant déjà été traités pour un mélanome (à l'exception de patients ayant subi une intervention chirurgicale, ayant reçu une radiothérapie adjuvante après une résection neurochirurgicale de lésions du système nerveux central et ayant terminé un traitement adjuvant antérieur par interféron  $\geq 6$  mois avant la randomisation),
- Patients ayant reçu un traitement par anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ou anti-CTL4 (notamment l'ipilimumab ou tout autre anticorps ou médicament ciblant spécifiquement la co-stimulation ou les points de contrôle immunitaires des lymphocytes T),
- Sujets de moins de 18 ans.

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

### OPDIVO® EN MONOTHÉRAPIE OU EN ASSOCIATION AVEC YERVOY®<sup>1,2</sup>

#### MÉLANOME AVANCÉ

**Les patients présentant les caractéristiques suivantes ont été exclus des études cliniques pivots conduites dans le mélanome avancé :**

- Un indice de performance ECOG  $\geq 2$ ,
- Des métastases cérébrales actives ou des métastases leptoméningées,
- Un mélanome oculaire / uvéal,
- Une maladie auto-immune,
- Les patients qui recevaient un traitement immunosuppresseur par voie systémique avant l'entrée dans l'étude,
- Les patients ayant eu un effet indésirable de Grade 4 lié à un traitement par **anti-CTL4** ont été exclus de l'étude CheckMate-037.

**En l'absence de données chez les patients ayant reçu des immunosuppresseurs par voie systémique avant leur participation à l'étude et chez les patients présentant des métastases cérébrales actives ou des métastases leptoméningées, Opdivo® doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel au cas par cas.**

Par rapport à Opdivo® en monothérapie, une augmentation de la SSP pour l'association de Opdivo® à ipilimumab a été établie uniquement chez les



## L'UTILISATION DU TRAITEMENT

patients avec une expression tumorale faible de PD-L1. L'amélioration de la SG était similaire entre nivolumab en association à l'ipilimumab et nivolumab en monothérapie chez les patients avec une expression tumorale élevée de PD-L1 (PD-L1  $\geq 1\%$ ). Avant l'initiation du traitement avec l'association, les médecins sont invités à évaluer avec précaution les caractéristiques individuelles du patient et de la tumeur, en prenant en considération les bénéfices observés et la toxicité de l'association par rapport à Opdivo® en monothérapie.

### **Utilisation de nivolumab chez les patients atteints de mélanome rapidement progressif :**

Les médecins doivent prendre en considération l'apparition retardée de l'effet de nivolumab avant d'initier le traitement chez les patients présentant une maladie rapidement progressive (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du RCP).

### **OPDUALAG®<sup>3</sup>**


**Les patients présentant les caractéristiques ci-dessous ont été exclus de l'étude clinique pivot portant sur le nivolumab en association avec le relatlimab :**

- Une maladie auto-immune active,
- Un contexte médical nécessitant un traitement systémique impliquant la prise de doses modérées à élevées de corticoïdes ou de médicaments immunosuppresseurs.
- Un mélanome uvéal, des métastases cérébrales ou leptoméningées actives ou non traitées,
- Des antécédents de myocardite,
- Une augmentation des taux de troponine supérieure à 2 fois la LSN,
- Un indice de performance de l'ECOG  $\geq 2$ .

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

# TOLÉRANCE : OPDIVO® EN MONOTHÉRAPIE

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

TOLÉRANCE POOLÉE D'OPDIVO® EN MONOTHÉRAPIE <sup>1</sup>		
<b>Suivi minimum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ensemble des données poolées chez les patients adultes traités par Opdivo® en monothérapie dans différents types de tumeur (n= 4 646) avec un suivi minimum de 2,3 à 28 mois.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>E</li> <li>en</li> <li>tu</li> </ul>
<b>Effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 % des patients)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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 %).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>F</li> <li>de</li> <li>to</li> <li>al</li> <li>d</li> <li>(1</li> </ul>
<b>Intensité des effets indésirables</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'</li> <li>as</li> <li>in</li> </ul>
<b>Effets indésirables selon la dose en association</b>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>C</li> <li>u</li> <li>≥</li> <li>av</li> <li>(5</li> <li>C</li> <li>à</li> <li>d</li> <li>o</li> </ul>
<b>Note sur le CBNPC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Avec un suivi minimum de 63 mois dans le CBNPC, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié.</li> </ul>	
<b>Note sur certains effets indésirables</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Des cas de pneumopathies inflammatoires ou interstitielles <i>Versus Host Disease</i> (GVHD) ainsi que de rares cas de nécrolyse fatale, ont été observés avec le traitement par Opdivo® en</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>di</li> <li>ép</li> <li>m</li> </ul>
<b>Sécurité d'Opdivo® SC</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>La sécurité d'Opdivo® SC était similaire au profil de sécurité connu de la formulation d'Opdivo® IV, avec un effet indésirable supplémentaire de réaction au site d'injection (7 % dans le bras Opdivo® SC [n = 247] contre 0 % dans le bras Opdivo® IV [n = 245]).</li> </ul>	
<b>Note sur la sécurité relative à la population pédiatrique (Uniquement Opdivo® IV)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chez les patients pédiatriques (n = 97), présentant des tumeurs hématologiques ou solides récidivantes ou réfractaires, incluant le mélanome avancé, le profil de sécurité a été généralement comparable à celui observé chez les adultes traités par Opdivo® en monothérapie (33 % des patients ont présentés un EI de grade 3 ou 4). Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié. Les données de sécurité à long terme ne sont pas disponibles pour l'utilisation d'Opdivo® chez les adolescents âgés de 12 ans et plus.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>C</li> <li>so</li> <li>a</li> <li>en</li> <li>A</li> <li>té</li> <li>à</li> </ul>

## ET EN ASSOCIATION À YERVOY®

### TOLÉRANCE POOLÉE D'OPDIVO® EN ASSOCIATION À YERVOY® (AVEC OU SANS CHIMIOTHÉRAPIE)<sup>1,2</sup>

tes de	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ensemble des données poolées chez les patients adultes traités par Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) dans différents types de tumeur (n = 2 626) avec un suivi minimum de 6 à 47 mois.</li> </ul>
née (%), (%), (%), (%),	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fatigue (47 %), diarrhée (35 %), éruption cutanée (37 %), nausée (27 %), prurit (29 %), douleur musculo squelettique (26 %), fièvre (23 %), diminution de l'appétit (22 %), toux (21 %), vomissements (18 %), constipation (18 %), arthralgie (18 %), douleurs abdominales (18 %), dyspnée (17 %), hypothyroïdie (16 %), céphalée (15 %), infection des voies aériennes supérieures (13 %), œdème (13 %) et sensation vertigineuse (10 %).</li> </ul>
ère les ets e.	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'incidence des effets indésirables de grades 3 à 5 était de 66 % pour Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie), dont 1 % de cas d'effets indésirables d'issue fatale attribués au traitement à l'étude.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chez les patients traités par Opdivo® 1 mg/kg en association à Yervoy® 3 mg/kg pour un mélanome, les effets indésirables signalés avec un taux d'incidence supérieur de ≥ 10 % par rapport aux taux signalés dans l'ensemble des données poolées d'Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) ont été : fatigue (62 %), éruption cutanée (57 %), diarrhée (52 %), nausée (42 %), prurit (40 %), fièvre (36 %) et céphalée (26 %).</li> <li>Chez les patients traités par Opdivo® 360 mg en association à Yervoy® 1 mg/kg et à une chimiothérapie pour un CBNPC, les effets indésirables signalés avec un taux d'incidence supérieur de ≥ 10 % par rapport aux taux signalés dans l'ensemble des données poolées d'Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) ont été : anémie (32 %) et neutropénie (15 %).</li> </ul>
cun	-
es se en	diffuses sévères, de myotoxicité (myosite, myocardite, et rhabdomyolyse), de Graft épidermique toxique (NET), Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) dont certains d'issue monothérapie ou en association à Yervoy®.
rité fet n (7 ras	-
les ou de vé pie 4). es our de	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chez les patients pédiatriques (n = 97) présentant des tumeurs hématologiques ou solides récidivantes ou réfractaires, incluant le mélanome avancé, le profil de sécurité a été généralement comparable à celui observé chez les adultes traités par Opdivo® en association avec Yervoy® (30 % des patients ont présenté un EI de grade 3 ou 4). Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié. Les données de sécurité à long terme ne sont pas disponibles pour l'utilisation du nivolumab chez les adolescents âgés de 12 ans et plus.</li> </ul>

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

## TOLÉRANCE : OPDUALAG®

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. 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>

### TOLÉRANCE D'OPDUALAG®<sup>3</sup>

<b>Suivi médian</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ensemble des données chez les patients traités par nivolumab en association avec le relatlimab (n = 355), avec un suivi médian de 19,94 mois.</li> </ul>
<b>Effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 % des patients)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fatigue (41 %), douleurs-musculosquelettiques (32 %), éruption cutanée (29 %), arthralgie (26 %), diarrhée (26 %), prurit (26 %), céphalées (20 %), nausées (19 %), toux (16 %), diminution de l'appétit (16 %), hypothyroïdie (16 %), douleurs abdominales (14 %), vitiligo (13 %), fièvre (12 %), constipation (11 %), infection des voies urinaires (11 %), dyspnée (10 %) et vomissements (10 %).</li> </ul>
<b>Effets indésirables d'origine immunologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le nivolumab en association avec le relatlimab est associé à des effets indésirables d'origine immunologique. Les recommandations de prise en charge de ces effets indésirables sont détaillées dans la partie « Précautions et mises en garde ».</li> </ul>
<b>Effets indésirables graves</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les effets indésirables graves les plus fréquents sont les suivants : insuffisance surrénalienne (1,4 %), anémie (1,4 %), dorsalgie (1,1 %), colite (1,1 %), diarrhée (1,1 %), myocardite (1,1 %), pneumonie (1,1 %) et infection des voies urinaires (1,1 %).</li> </ul>
<b>Intensité des effets indésirables</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'incidence des effets indésirables de grade 3 à 5 chez les patients atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) était de 43 % pour le nivolumab en association avec le relatlimab et de 35 % chez les patients traités par nivolumab seul.</li> </ul>
<b>Note sur certains effets indésirables</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Des cas de pneumopathies inflammatoires ou interstitielles diffuses sévères et de lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH), dont certains d'issue fatale, ont été observés avec le nivolumab associé au relatlimab.</li> </ul>


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



## DONNÉES DE TOLÉRANCE : EFFETS

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

Les fréquences des effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous peuvent ne pas être attribuables en totalité à l'immunothérapie seule mais peuvent être en partie dues à la maladie sous-jacente.

	 	
	Très fréquents (≥ 10 %)	T
<b>Infections et infestations</b>	Infection des voies aériennes supérieures	In
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Lymphopénie <sup>b</sup> , anémie <sup>b</sup> , leucopénie <sup>b</sup> , neutropénie <sup>a,b</sup> , thrombopénie <sup>b</sup>	A ly
<b>Affections du système immunitaire</b>	-	R (d
<b>Affections endocriniennes</b>	-	H
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Diminution de l'appétit, hyperglycémie <sup>b</sup>	Di hy
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées	Ce
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Dyspnée <sup>a</sup> , toux	D
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Diarrhée, vomissements, nausée, douleurs abdominales, constipation	Di de

**a.** Des cas d'issue fatale ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours. **b.** Pour plus d'information se référer à la section « Nivolumab en monothérapie » et « Nivolumab en association à d'autres agents thérapeutiques » dans la rubrique Effets indésirables du RCP Opdivo® et dans la rubrique Effets indésirables du RCP Opdualag®.

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



## INDÉSIRABLES TRÈS FRÉQUENTS <sup>1-3</sup>



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

		
Très fréquents (≥ 10 %)		Très fréquents (≥ 10 %)
Infection des voies aériennes supérieures		Infection des voies urinaires
Anémie <sup>b</sup> , thrombopénie <sup>b</sup> , leucopénie <sup>b</sup> , lymphopénie <sup>b</sup> , neutropénie <sup>b</sup>		Anémie <sup>b</sup> , lymphopénie <sup>b</sup> , neutropénie <sup>b</sup> , leucopénie <sup>b</sup>
Réaction liée à la perfusion (dans le MPM)		-
Hypothyroïdie		Hypothyroïdie
Diminution de l'appétit, hyperglycémie <sup>b</sup> , hypoglycémie <sup>b</sup>		Diminution de l'appétit
Céphalées		Céphalées
Dyspnée, toux		Dyspnée, toux
Diarrhée, vomissements, nausée, douleurs abdominales, constipation		Diarrhée, vomissements, nausées, douleurs abdominales, constipation

## DONNÉES DE TOLÉRANCE : EFFETS

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

Les fréquences des effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous peuvent ne pas être attribuables en totalité à l'immunothérapie seule mais peuvent être en partie dues à la maladie sous-jacente.



	 	
	Très fréquents (≥ 10 %)	T
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Éruption cutanée <sup>b</sup> , prurit	En
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Douleur musculo-squelettique <sup>b</sup> , arthralgie	Di ar
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Fatigue, fièvre	Fa œ
<b>Investigations</b>	Augmentation du taux d'ASAT <sup>b</sup> , hyponatrémie <sup>b</sup> , hypoalbuminémie <sup>b</sup> , augmentation du taux des phosphatases alcalines <sup>b</sup> , augmentation du taux de créatinine <sup>b</sup> , augmentation du taux d'ALAT <sup>b</sup> , augmentation de la lipase <sup>b</sup> , hyperkaliémie <sup>b</sup> , augmentation de l'amylase <sup>b</sup> , hypocalcémie <sup>b</sup> , hypomagnésémie <sup>b</sup> , hypokaliémie <sup>b</sup> , hypercalcémie <sup>b</sup>	A ph du au au to cr l'a hy hy

**a.** Des cas d'issue fatale ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours. **b.** Pour plus d'information se référer à la section « Nivolumab en monothérapie » et « Nivolumab en association à d'autres agents thérapeutiques » dans la rubrique Effets indésirables du RCP Opdivo® et dans la rubrique Effets indésirables du RCP Opdualag®.

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

## INDÉSIRABLES TRÈS FRÉQUENTS<sup>1-3</sup>


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

		
Très fréquents (≥ 10 %)		Très fréquents (≥ 10 %)
Eruption cutanée <sup>b</sup> , prurit		Éruption cutanée, vitiligo, prurit
Douleur musculo-squelettique <sup>b</sup> , arthralgie		Douleur musculo-squelettique, arthralgie
Fatigue, fièvre, œdème (incluant œdème périphérique)		Fatigue, fièvre
Augmentation du taux de phosphatases alcalines <sup>b</sup> , augmentation du taux d'ASAT <sup>b</sup> , augmentation du taux d'ALAT <sup>b</sup> , augmentation du taux de bilirubine totale <sup>b</sup> , augmentation du taux de créatinine <sup>b</sup> , augmentation de l'amylase <sup>b</sup> , augmentation de la lipase <sup>b</sup> , hyponatrémie <sup>b</sup> , hyperkaliémie <sup>b</sup> , hypokaliémie <sup>b</sup> , hypercalcémie <sup>b</sup> , hypocalcémie <sup>b</sup> , hypomagnésémie		Augmentation du taux d'ASAT <sup>b</sup> , augmentation du taux d'ALAT <sup>b</sup> , hyponatrémie <sup>b</sup> , augmentation du taux de créatinine <sup>b</sup> , augmentation du taux de phosphatase alcaline <sup>b</sup> , hyperkaliémie <sup>b</sup> , hypocalcémie <sup>b</sup> , hypomagnésémie <sup>b</sup> , hypercalcémie <sup>b</sup> , hypokaliémie <sup>b</sup>

## DONNÉES DE TOLÉRANCE : EFFETS

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

Les fréquences des effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous peuvent ne pas être attribuables en totalité à l'immunothérapie seule mais peuvent être en partie dues à la maladie sous-jacente.



	 	
	Fréquents (≥ 1% et < 10 %)	Fr
<b>Infections et infestations</b>	Pneumonie <sup>a</sup> , bronchite	Pr
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	-	Ec
<b>Affections du système immunitaire</b>	Réaction liée à la perfusion (incluant syndrome de libération de cytokine), hypersensibilité (incluant réaction anaphylactique)	Ré sy hy
<b>Affections endocriniennes</b>	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, thyroïdite	H st hy
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Déshydratation, perte de poids, hypoglycémie <sup>b</sup>	Di hy
<b>Affections psychiatriques</b>	-	
<b>Affections du système nerveux</b>	Neuropathie périphérique, sensation vertigineuse	N ve

**a.** Des cas d'issue fatale ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours. **b.** Pour plus d'information se référer à la section « Nivolumab en monothérapie » et « Nivolumab en association à d'autres agents thérapeutiques » dans la rubrique Effets indésirables du RCP Opdivo® et dans la rubrique Effets indésirables du RCP Opdualag®.

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

## INDÉSIRABLES FRÉQUENTS<sup>1-3</sup>

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

		
Fréquents (≥ 1 % et < 10%)		Fréquents (≥ 1 % et < 10 %)
Pneumonie, bronchite, conjonctivite		Infection des voies aériennes supérieures
Eosinophilie		Thrombopénie <sup>b</sup> , éosinophilie
Réaction liée à la perfusion (incluant syndrome de libération de cytokine), hypersensibilité		-
Hyperthyroïdie, thyroïdite, insuffisance surrénalienne, hypophysite, hypopituitarisme, diabète sucré		Insuffisance surrénalienne, hypophysite, hyperthyroïdie, thyroïdite
Déshydratation, hypoalbuminémie, hypophosphatémie, perte de poids		Diabète sucré, hypoglycémie <sup>b</sup> , perte de poids, hyperuricémie, hypoalbuminémie, déshydratation
-		Etat confusionnel
Neuropathie périphérique, sensation vertigineuse		Neuropathie périphérique, sensation vertigineuse, dysgueusie

## DONNÉES DE TOLÉRANCE : EFFETS

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



Les fréquences des effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous peuvent ne pas être attribuables en totalité à l'immunothérapie seule mais peuvent être en partie dues à la maladie sous-jacente.

	 	
	Fréquents (≥ 1 % et < 10 %)	Fr
<b>Affections oculaires</b>	Vision trouble, sécheresse oculaire	Vi
<b>Affections cardiaques</b>	Tachycardie, fibrillation auriculaire	Ta
<b>Affections vasculaires</b>	Hypertension	H
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Pneumopathie inflammatoire <sup>a</sup> épanchement pleural	P pu
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Colite <sup>a</sup> , stomatite, sécheresse buccale	Co sé
<b>Affections hépatobiliaires</b>	-	H
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Vitiligo, peau sèche, érythème, alopecie	A ér
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Arthrite	S m

**a.** Des cas d'issue fatale ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours.  
Pour plus d'informations sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez les RCP d'Opdivo®, de Yervoy® et d'Opdualag®.

## INDÉSIRABLES FRÉQUENTS<sup>1-3</sup>



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

		
Fréquents (≥ 1 % et < 10%)		Fréquents (≥ 1 % et < 10 %)
Vision trouble, sécheresse oculaire		Uvéite, défauts visuels, sécheresse oculaire, augmentation de la sécrétion lacrymale
Tachycardie, fibrillation auriculaire		Myocardite
Hypertension		Phlébite
Pneumopathie inflammatoire <sup>a</sup> , embolie pulmonaire <sup>a</sup> , épanchement pleural		Pneumopathie inflammatoire <sup>a</sup> , congestion nasale
Colite <sup>a</sup> , pancréatite, stomatite, gastrite, sécheresse buccale		Colite, pancréatite, gastrite, dysphagie, stomatite, sécheresse buccale
Hépatite		Hépatite
Alopécie, vitiligo, urticaire, peau sèche, érythème		Alopécie, kératose lichénoïde, réaction de photosensibilité, sécheresse cutanée
Spasmes musculaires, faiblesse musculaire, arthrite		Arthrite, spasmes musculaires, faiblesse musculaire

## DONNÉES DE TOLÉRANCE :

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

Les fréquences des effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous peuvent ne pas être attribuables en totalité à l'immunothérapie seule mais peuvent être en partie dues à la maladie sous-jacente.

	 	
	Fréquents (≥ 1 % et < 10 %)	Fr
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Insuffisance rénale (incluant insuffisance rénale aiguë) <sup>a</sup>	In
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Douleur, douleur thoracique, oedème <sup>b</sup> , réaction au site d'injection <sup>b</sup>	Do
<b>Investigations</b>	Augmentation du taux de bilirubine totale <sup>b</sup> , hypernatrémie <sup>b</sup> , hypermagnésémie <sup>b</sup>	H au th de
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>	-	


**a.** Des cas d'issue fatale ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours. **b.** Pour plus d'information se référer à la section « Nivolumab en monothérapie » et « Nivolumab en association à d'autres agents thérapeutiques » dans la rubrique Effets indésirables du RCP Opdivo® et dans la rubrique Effets indésirables du RCP Opdualag®.

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



## EFFETS INDÉSIRABLES FRÉQUENTS<sup>1-3</sup>

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

		
Fréquents (≥ 1 % et < 10%)		Fréquents (≥ 1 % et < 10 %)
Insuffisance rénale (incluant insuffisance rénale aiguë) <sup>a</sup>		Insuffisance rénale, protéinurie
Douleur thoracique, douleur, frissons		Oedème, syndrome grippal, frissons
Hypernatrémie <sup>b</sup> , hypermagnésémie <sup>b</sup> , augmentation du taux de la thyroïdostimuline, augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase		Augmentation du taux de bilirubine <sup>b</sup> , hypernatrémie <sup>b</sup> , hypermagnésémie <sup>b</sup> , augmentation du taux de troponine, augmentation du taux de gamma-glutamyl transférase, augmentation du taux de lactate déshydrogénase sanguine, augmentation du taux de lipase, augmentation du taux d'amylase
-		Réaction liée à la perfusion

## DONNÉES DE EFFETS INDÉSIRABLES DE

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

	 Nivolumab pour injection sous-cutanée		 (nivolumab) POUR INJECTION INTRAVEINEUSE	
Effets indésirables	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Grade 5 (%)	
Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique	0,7 <sup>a</sup>	< 0,1 <sup>a</sup>	0,1 <sup>a</sup>	
Diarrhées ou colites d'origine immunologique <sup>a</sup>	1,4	< 0,1	-	
Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique	0,4	< 0,1	-	
Effets indésirables cutanés d'origine immunologique <sup>c</sup>	1,3	-	- <sup>v</sup>	
Hépatite d'origine immunologique <sup>b</sup>	1,6	0,3	-	
Myocardite d'origine immunologique	-	-	-	
<b>Endocrinopathies d'origine immunologique</b>				
- Troubles thyroïdiens	0,2 <sup>##</sup>	-	-	
- Hypophysite	0,2	< 0,1	-	
- Hypopituitarisme	< 0,1	-	-	
- Insuffisance surrénalienne	0,2 <sup>†</sup>	-	-	
- Diabète sucré	0,2 <sup>*</sup>	< 0,1 <sup>*</sup>	-	
<b>Hypersensibilités/réactions liées à la perfusion</b>	0,2	0,1	-	
<b>Anomalies des valeurs biologiques<sup>###</sup></b>	Pour plus d'informations sur les anomalies biologiques, voir la section 4.2.			

**a.** Chez les patients traités par Opdivo® 1 mg/kg en association avec Yervoy® 3 mg/kg pour un mélanome, l'incidence des diarrhées ou colites de grade 3 était de 15,8 % et celle de grade 4 était de 0,4 %. **b.** Chez les patients traités par Opdivo® 1 mg/kg en association avec Yervoy® 3 mg/kg, l'incidence des anomalies des tests de la fonction hépatique étaient de 15,8 % pour le grade 3 et de 1,8 % pour le grade 4 pour un mélanome et étaient de 14,2 % pour le Grade 3 et de 2,7 % pour le Grade 4 pour un CHC. **c.** Chez les patients traités par Opdivo® 1 mg/kg en association avec Yervoy® 3 mg/kg pour un mélanome, l'incidence des éruptions cutanées de grade 3 était de 7,8 %.

<sup>\*</sup> Incluant diabète sucré de type 1 et acidocétose diabétique.

<sup>\*\*</sup> Incluant diabète sucré de type 1.

<sup>\*\*\*</sup> Incluant des insuffisances corticosurréniennes aiguës.




<sup>a</sup> Incluant pneumopathie interstitielle diffuse et infiltration pulmonaire.

<sup>§</sup> Incluant pneumopathie interstitielle diffuse.

<sup>†</sup> Incluant une insuffisance corticosurrénalienne secondaire, une insuffisance corticosurrénalienne aiguë et une diminution de la corticotrophine sanguine.

## TOLÉRANCE : GRADE 3, 4 OU 5<sup>1-3</sup>

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

	 + 				
(%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Grade 5 (%)	Grades 3-4 (%)	Grade 5 (%)
	1,0 <sup>§</sup>	0,3 <sup>§</sup>	0,2 <sup>§</sup>	0,8 <sup>¶</sup>	0,28 <sup>¶</sup>
	6,4	0,2	< 0,1	2,0	-
	0,8	0,4	< 0,1	1,4	-
	4,6	0,1	- <sup>¶</sup>	1,4	- <sup>¶</sup>
	8,3	1,3	0,3	3,9	-
	-	-	-	0,6	-
	1,0	-	-	-	-
	1,5 <sup>##</sup>	-	-	0,3	-
	0,5	-	-	-	-
	1,6 <sup>¶¶</sup>	0,2 <sup>¶¶</sup>	-	1,4 <sup>***</sup>	-
	0,3 <sup>*</sup>	0,2 <sup>*</sup>	-	0,3 <sup>**</sup>	-
	0,2	< 0,1	-	-	-
les anomalies biologiques de grade 3 et 4, veuillez vous référer au RCP.					

<sup>¶¶</sup> Incluant une insuffisance corticosurrénalienne secondaire, une insuffisance corticosurrénalienne aiguë, une diminution de la corticotrophine sanguine et une insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire.

<sup>¶</sup> Incluant une hypophyse lymphocitaire.

<sup>##</sup> Incluant hypothyroïdie et hyperthyroïdie.

<sup>\*\*\*</sup> Anémies, thrombopénies, leucopénies, lymphopénies, neutropénies, augmentation du taux de phosphatases alcalines, augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT, augmentation du taux de bilirubine totale, augmentation du taux de créatinine, hyperglycémies, hypoglycémies, augmentation de l'amylase, augmentation de la lipase, hyponatrémies, hypernatrémies, hyperkaliémies, hypokaliémies, hypercalcémies, hypocalcémies, hypermagnésémies, hypomagnésémies et hypoalbuminémies.

<sup>¶</sup> De rares cas de SSJ et de NET, dont certains d'issue fatale, ont été observés.

Pour plus d'informations sur les effets indésirables, consultez les RCP d'Opdivo®, de Yervoy® et d'Opdualag®. Lorsqu'Opdivo® et Yervoy® sont administrés en association, consultez le RCP des composants respectifs du traitement en association, avant initiation du traitement.



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

- Des réactions liées à la perfusion, incluant des réactions sévères, ont été rapportées dans les essais cliniques d'Opdivo® IV ou d'Opdivo® IV en association à Yervoy® ou d'autres agents thérapeutiques (voir rubrique Effets indésirables des RCP d'Opdivo® et Yervoy®).
  - En cas de réaction sévère à la perfusion ou pouvant menacer le pronostic vital, la perfusion d'Opdivo® IV ou d'Opdivo® IV en association à Yervoy® ou à d'autres agents thérapeutiques doit être arrêtée et un traitement médical approprié doit être administré.
  - Les patients présentant une réaction liée à la perfusion d'intensité légère à modérée peuvent recevoir Opdivo® IV ou Opdivo® IV en association à Yervoy® ou à d'autres agents thérapeutiques sous surveillance étroite et avec l'utilisation d'une prémédication suivant les recommandations locales de traitement pour la prophylaxie des réactions liées à la perfusion.
- 
- Chez les patients traités par Opdivo® en monothérapie, l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 4,0 % (188/4 646), incluant 9 cas de Grade 3 et 3 cas de Grade 4.
  - Chez les patients traités par Opdivo® IV 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® IV 3 mg/kg en association à Yervoy® 1 mg/kg, l'incidence des hypersensibilités / réactions à la perfusion était de 12 %.

## FORMULATION INTRAVEINEUSE<sup>1-3</sup>



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

- Des réactions sévères liées à la perfusion ont été rapportées dans les études cliniques portant sur le nivolumab en association avec le relatlimab (voir rubrique Effets indésirables du RCP Opdualag®).
- En cas de réaction liée à la perfusion sévère ou pouvant menacer le pronostic vital, la perfusion d'Opdualag® doit être arrêtée et un traitement médical approprié doit être administré.
- Les patients présentant une réaction liée à la perfusion d'intensité légère à modérée peuvent recevoir Opdualag® sous surveillance étroite et un traitement préventif suivant les recommandations locales pour la prophylaxie des réactions liées à la perfusion.

Pour plus d'informations sur les effets indésirables, consultez les RCP d'Opdivo®, de Yervoy® et d'Opdualag®. Lorsqu'Opdivo® et Yervoy® sont administrés en association, consultez le RCP des composants respectifs du traitement en association, avant initiation du traitement.

## SIGNES D'APPARITION EFFETS INDÉSIRABLES

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

Les patients traités par Opdivo®, Opdivo® en association à Yervoy® ou Opdualag®, doivent être surveillés pour déceler l'apparition de signes et symptômes d'effets indésirables immunologiques :

Effets indésirables immunologiques (EII)	Signes et symptômes	
Pneumopathie inflammatoire	Modifications radiologiques, dyspnée, hypoxie	•
Diarrhée et colite	Diarrhées, douleurs abdominales, présence de mucus ou de sang dans les selles	• Si co pr
Hépatite	Augmentations des transaminases et de la bilirubine totale	•
Néphrite et dysfonction rénale	Néphrite ou atteinte rénale	•
Endocrinopathie	Endocrinopathie, hyperglycémie, modifications de la fonction thyroïdienne	• • • • • • •
Myocardite	Symptômes cardiaques ou cardio-pulmonaires	•

## ET SURVENUE DES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE<sup>1-3</sup>

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

### Compléments diagnostiques

- Éliminer toute étiologie infectieuse et toute autre pathologie liée à la maladie.
- Une infection / réactivation du cytomégalo virus (CMV) a été rapportée chez des patients ayant des colites d'origine immunologique réfractaires aux corticoïdes.
  - Exclure les étiologies infectieuses et autres des diarrhées, par conséquent, effectuer des tests de biologie appropriés et des examens complémentaires.
 Si le diagnostic de colite d'origine immunologique réfractaire aux corticoïdes est confirmé, envisager l'ajout d'un agent immunosuppresseur alternatif au traitement par corticoïdes ou le remplacement du traitement par corticoïdes.
- Éliminer toute étiologie infectieuse et toute autre pathologie liée à la maladie.
- La plupart des patients ont présenté des augmentations asymptomatiques de la créatinine sérique. Écarter toute autre étiologie liée à la maladie.
- Surveillance au début du traitement, à intervalles réguliers en cours de traitement, et si cliniquement indiqué.
- Les patients peuvent présenter de la 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.
- A moins qu'une autre étiologie n'ait été identifiée, les signes et symptômes d'endocrinopathie doivent être considérés comme d'origine immunologique.
- Poursuivre la surveillance de la fonction thyroïdienne afin de s'assurer que le traitement substitutif hormonal approprié est utilisé.
- En cas de diabète symptomatique, poursuivre la surveillance de la glycémie afin de s'assurer que le traitement substitutif par insuline approprié est utilisé.
- Évaluer les patients pour une myocardite potentielle.

La prise en charge détaillée de chaque effet indésirable d'origine immunologique est décrite dans les mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP Opdivo® et du RCP Opdualag®. Lorsqu'Opdivo® est administré en association à Yervoy®, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement.

## MISES EN GARDE SPÉCIALES INDÉSIRABLES D'ORIGINE

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

### **OPDIVO® EN MONOTHERAPIE OU OPDIVO® EN ASSOCIATION AVEC YERVOY® OU OPDUALAG® 1-3**

- Opdivo® en monothérapie ou Opdivo® en association à d'autres agents thérapeutiques dont le relatlimab et l'ipilimumab est associé à des effets indésirables d'origine immunologique (voir rubrique Description des effets indésirables dans le RCP Opdivo®, le RCP Yervoy® et le RCP Opdualag®).
  - 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), puisqu'un effet indésirable, avec Opdivo® en monothérapie ou avec Opdivo en association à Yervoy®, ou avec Opdualag® peut survenir à tout moment pendant ou après l'arrêt du traitement.
  - 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. En fonction de la sévérité de l'effet indésirable, le traitement doit être suspendu et des corticoïdes doivent être administrés. Si une immunosuppression par corticoïdes est utilisée pour traiter un effet indésirable, une décroissance progressive des doses sur une période d'au moins un mois doit être initiée à partir de l'amélioration. Une diminution rapide des doses peut entraîner une aggravation ou une récurrence de l'effet indésirable. Des traitements immunosuppresseurs non corticostéroïdiens doivent être ajoutés en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'utilisation de corticoïdes.
  - Si une lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) observée est confirmée, l'administration du traitement doit être interrompue et un traitement contre la LHH doit être instauré.
  - 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 était d'intensité légère et gérable. Cependant, les données spécifiques à l'association du nivolumab et du relatlimab sont très limitées.



## RELATIVES AUX EFFETS IMMUNOLOGIQUE<sup>1-3</sup>

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

### OPDIVO® OU OPDIVO® EN ASSOCIATION AVEC YERVROY®<sup>1,2</sup>

- Les effets indésirables d'origine immunologique sont survenus à des fréquences plus élevées lorsque Opdivo® était administré en association à Yervoy® comparativement à Opdivo® en monothérapie.
- La plupart des effets indésirables d'origine immunologique se sont améliorés ou résolus avec une prise en charge appropriée, incluant l'initiation de corticoïdes et des modifications de traitement (incluant la suspension ou l'arrêt du traitement).
- Des effets indésirables 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.
- Les médecins doivent prendre en considération l'apparition retardée de l'effet d'Opdivo® avant d'initier le traitement chez les patients présentant une maladie qui progresse rapidement.

### OPDUALAG®<sup>3</sup>

- Des effets indésirables d'origine immunologique peuvent survenir en cas d'association du nivolumab avec le relatlimab, nécessitant une prise en charge appropriée, incluant l'instauration de corticoïdes et des modifications de traitement (voir rubrique Posologie et mode d'administration du RCP Opdualag®).
- Opdualag® ne doit pas être repris tant que le patient reçoit des doses immunosuppressives de corticoïdes ou d'autres médicaments immunosuppresseurs. Une prophylaxie antibiotique peut être utilisée pour prévenir les infections opportunistes chez les patients recevant des traitements immunosuppresseurs.
- En cas de suspicion de signes ou symptômes de SSJ ou de NET, Opdualag® doit être suspendu et le patient adressé à un service spécialisé pour évaluation et traitement.

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®, du RCP Yervoy® et du RCP Opdualag®.

## MISES EN GARDE SPÉCIALES RELATIVES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE D'OPDIVO® OU

- 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.
- Si un patient développe des signes ou symptômes de SSJ ou de NET, le traitement par Opdivo® ou par Opdivo® en association à Yervoy® doit être interrompu et le patient adressé à un service spécialisé pour évaluation et traitement.
- Si le diagnostic de colite d'origine immunologique réfractaire aux corticoïdes est confirmé, l'ajout d'un agent immunosuppresseur alternatif au traitement par corticoïdes ou le remplacement du traitement par corticoïdes doivent être envisagés.
- **La prise en charge détaillée de chaque effet indésirable d'origine immunologique est décrite dans les mises en garde spéciales et précautions d'emploi des Résumés des Caractéristiques des Produits Opdivo® et Yervoy®.**

### En cas de suspicion d'EI d'origine immunologique

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

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

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

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

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

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®, du RCP Yervoy®.

## AUX EFFETS INDÉSIRABLES D'OPDIVO® EN ASSOCIATION AVEC YERVOY®<sup>1,2</sup>

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

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

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

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

### En cas de résolution des symptômes

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

## MISES EN GARDE SPÉCIALES RELATIVES AUX EFFETS INDÉSIRABLES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE D'OPDUALAG® 3

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

**En cas de suspicion d'EI d'origine immunologique.**

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

**En fonction de la sévérité de l'effet indésirable**

**Arrêter définitivement Opdualag® en cas d'effet indésirable sévère récurrent d'origine immunologique, et pour tout effet indésirable d'origine immunologique pouvant menacer le pronostic vital.**

**Suspension d'Opdualag® et administration de corticoïdes.**

**Opdualag® ne doit pas être repris tant que le patient reçoit des doses immunosuppressives de corticoïdes ou d'autres médicaments immunosuppresseurs.**

Si une immunosuppression par corticoïdes est utilisée pour traiter un effet indésirable :

- Une décroissance progressive des doses sur une période d'au moins un mois doit être initiée à partir de l'amélioration.
- Une diminution rapide des doses peut entraîner une aggravation ou une récurrence de l'effet indésirable.
- Des traitements immunosuppresseurs non corticostéroïdiens doivent être ajoutés en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'utilisation de corticoïdes.
- Une prophylaxie antibiotique peut être utilisée pour prévenir les infections opportunistes chez les patients recevant des traitements immunosuppresseurs.

Les recommandations de modification du traitement et la prise en charge en cas d'EI d'origine immunologique sont détaillées en pages suivantes.





## MISES EN GARDE SPÉCIALES DE YERVOY®<sup>2</sup>

<b>Effets indésirables d'origine immunologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bien que la plupart des effets indésirables d'origine immunologique apparaissent pendant la période d'induction, leur survenue plusieurs mois après la dernière administration de Yervoy® a également été rapportée.</li> <li>• Des effets indésirables graves d'origine immunologique, parfois fatals ont été rapportés : EII gastro-intestinal, hépatique, cutané et neurologique. Chacun de ces EII a été fatal chez moins de 1 % des patients.</li> <li>• Hormis une autre étiologie identifiée, la diarrhée, l'augmentation de la fréquence des selles, les selles sanglantes, l'élévation des enzymes hépatiques, le rash et l'endocrinopathie doivent être considérés comme inflammatoires et liés à Yervoy®.</li> </ul>
<b>Prise en charge d'EII</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée sont essentiels pour minimiser les complications menaçant le pronostic vital.</li> <li>• Une corticothérapie systémique à haute dose avec ou sans traitement immunosuppresseur additionnel peut être nécessaire pour la prise en charge des EII.</li> <li>• La prudence s'impose lorsque Yervoy® est administré après une administration antérieure de vémurafénib.</li> </ul>
<b>Fonctions hépatiques et thyroïdiennes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les fonctions hépatiques et thyroïdiennes doivent être évaluées avant l'instauration d'un traitement par Yervoy® et avant chaque administration.</li> <li>• De plus, tout signe ou symptôme évocateur d'effets indésirables immunologiques, tels que diarrhée et colite, doit être évalué pendant le traitement par Yervoy® (voir rubrique Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi).</li> </ul>
<b>Maladie auto-immune</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Éviter en cas de maladie auto-immune active sévère. À utiliser avec précaution en cas d'antécédents de maladie auto-immune.</li> </ul>
<b>Greffe d'organe solide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le traitement par Yervoy® peut augmenter le risque de rejet chez les bénéficiaires d'une greffe d'organe solide. Il convient de prendre en considération le rapport entre les bénéfices du traitement par Yervoy® et le risque de rejet d'organe chez ces patients.</li> </ul>
<b>LHH</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si une lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) est confirmée, l'administration de Yervoy® en monothérapie ou en combinaison à un inhibiteur PD-1 ou PD-L1 doit être interrompue et un traitement contre la LHH doit être instauré.</li> </ul>

Pour plus d'informations sur le bon usage de Yervoy®, veuillez-vous référer au RCP Yervoy®.  
Pour connaître les mises en garde spéciales de Yervoy® en association à Opdivo®, se référer aux informations décrites dans ce remis aux sections relatives aux mises en garde d'Opdivo® en association à Yervoy®.

# MODIFICATION DU TRAITEMENT PAR OPDIVO® EN RECOMMANDATIONS SELON LES EFFETS

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

EII	SÉVÉRITÉ
<b>Pneumopathie inflammatoire</b> 	Pneumopathie de Grade 2 <hr/> Pneumopathie de Grade 3 ou 4
<b>Diarrhées ou colites</b> 	Diarrhée ou colite de Grade 2 <hr/> Diarrhée ou colite de Grade 3 § : Opdivo® en monothérapie <hr/> Diarrhée ou colite de Grade 3 μ : Opdivo® + Yervoy® <hr/> Diarrhée ou colite de Grade 4
<b>Hépatite sans CHC</b> 	Élévation de Grade 2 des aspartates aminotransférases (ASAT), des alanines aminotransférases (ALAT), ou de la bilirubine totale <hr/> Élévation de Grade 3 ou 4 des ASAT, ALAT, ou de la bilirubine totale
<b>Hépatite avec CHC (Uniquement Opdivo® IV)</b> 	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 <hr/> La valeur des taux d'ASAT/ALAT augmente à > 10 fois la LSN ou la bilirubine totale augmente à > 3 fois la LSN

Lorsqu'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.

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 d'Opdivo® et de Yervoy®.

# MONOTHÉRAPIE OU EN ASSOCIATION À YERVOY® : INDÉSIRABLES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE (EI)<sup>1</sup>

## MODIFICATION DE TRAITEMENT



Suspendre la (les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes, l'amélioration des anomalies radiographiques, et la fin du traitement par corticoïdes



Arrêter définitivement le traitement



Suspendre la (les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire



§ : Suspendre la (les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes



μ : Arrêter définitivement le traitement



Arrêter définitivement le traitement



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



Arrêter définitivement le traitement



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







Arrêter définitivement le traitement

Note : Les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).<sup>18</sup>

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.

# MODIFICATION DU TRAITEMENT PAR OPDIVO® EN RECOMMANDATIONS SELON LES EFFETS

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

EII	SÉVÉRITÉ
<b>Néphrite et dysfonction rénale</b> 	Élévation de la créatininémie de Grade 2 ou 3
	Élévation de la créatininémie de Grade 4
<b>Endocrinopathies</b> 	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypophysite symptomatiques de Grade 2 ou 3, insuffisance surrénalienne de Grade 2, diabète de Grade 3
	Hypothyroïdie de Grade 4, hyperthyroïdie de Grade 4, hypophysite de Grade 4, insuffisance surrénalienne de Grade 3 ou 4, Diabète de Grade 4
<b>Effets indésirables cutanés</b> 	Eruption cutanée de Grade 3
	Eruption cutanée de Grade 4
	Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou nécrolyse épidermique toxique (NET)
<b>Myocardite d'origine immunologique</b> 	Myocardite de Grade 2
	Myocardite de Grade 3 ou 4
<b>Autres effets indésirables d'origine immunologique</b>	Grade 3 (première apparition)
	Grade 4 ou Grade 3 récidivant ; Grade 2 ou 3 persistant malgré une modification de traitement ; impossibilité de réduire la dose de corticoïdes à 10 mg de prednisone ou équivalent par jour

Lorsqu'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.

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 d'Opdivo® et de Yervoy®.



## MONOTHÉRAPIE OU EN ASSOCIATION À YERVOY® : INDÉSIRABLES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE (EII)<sup>1</sup>

### MODIFICATION DE TRAITEMENT



Suspendre la (les) dose(s) jusqu'au retour de la créatininémie à la valeur initiale et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes



Arrêter définitivement le traitement



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<sup>b</sup> tant qu'il n'y a pas de présence de symptômes



Arrêter définitivement le traitement



Suspendre la (les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes



Arrêter définitivement le traitement



Arrêter définitivement le traitement (Voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP Opdivo®)



Suspendre la (les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes<sup>c</sup>



Arrêter définitivement le traitement



Suspendre la (les) dose(s)



Arrêter définitivement le traitement





Note : Les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).<sup>18</sup>

b. La recommandation pour l'utilisation d'un traitement substitutif hormonal est fournie en rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP Opdivo®.

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

# RECOMMANDATIONS DE MODIFICATION RECOMMANDATIONS SELON LES EFFETS

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

EII	SÉVÉRITÉ <sup>§</sup>
<b>Pneumopathie inflammatoire</b> 	Pneumopathie de Grade 2
	Pneumopathie de Grade 3 ou 4
<b>Diarrhées ou colites</b> 	Diarrhée ou colite de grade 2 ou 3
	Diarrhée ou colite de Grade 4
<b>Hépatite</b> 	Augmentation des aspartate aminotransférases (ASAT) ou des alanine aminotransférases (ALAT) supérieure à 3 fois et jusqu'à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) <b>ou</b> Augmentation de la bilirubine totale supérieure à 1,5 fois et jusqu'à 3 fois la LSN
	Augmentation des ASAT ou ALAT supérieure à 5 fois la LSN, indépendamment de la valeur de référence <b>ou</b> Augmentation de la bilirubine totale supérieure à 3 fois la LSN <b>ou</b> Augmentation concomitante des ASAT ou ALAT supérieure à 3 fois la LSN et augmentation de la bilirubine totale supérieure à 2 fois la LSN
<b>Néphrite et dysfonction rénale</b> 	Élévation de la créatininémie de Grade 2 ou 3
	Élévation de la créatininémie de Grade 4

<sup>§</sup> Remarque : les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 5.0 (NCI-CTCAE v5).<sup>19</sup>

Concernant les hépatites, les grades de toxicité considérés sont ceux mentionnés dans le RCP (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi section 4.4).

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 Opdualag®.

## DU TRAITEMENT PAR OPDUALAG® : INDÉSIRABLES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE (EII) <sup>3</sup>

### MODIFICATION DE TRAITEMENT



Suspendre la (les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes, l'amélioration des anomalies radiographiques, et la fin du traitement par corticoïdes



Arrêter définitivement le traitement



Suspendre la (les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire



Arrêter définitivement le traitement



Suspendre la ou les doses jusqu'au retour des valeurs biologiques aux valeurs initiales et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire



Arrêter définitivement le traitement






Suspendre la (les) dose(s) jusqu'au retour de la créatininémie à la valeur initiale et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes



Arrêter définitivement le traitement

# RECOMMANDATIONS DE MODIFICATION RECOMMANDATIONS SELON LES EFFETS

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

EII	SÉVÉRITÉ §
<b>Endocrinopathies</b> 	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypophysite symptomatiques de Grade 2 ou 3, insuffisance surrénalienne de Grade 2, diabète de Grade 3 <hr/> Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypophysite de Grade 4 Insuffisance surrénalienne de Grade 3 ou 4 Diabète de Grade 4
<b>Effets indésirables cutanés</b> 	Eruption cutanée de Grade 3 <hr/> Suspicion de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou de nécrolyse épidermique toxique (NET) <hr/> Éruption cutanée de grade 4 Confirmation de SSJ/NET
<b>Myocardite d'origine immunologique</b> 	Myocardite de Grade 2 <hr/> Myocardite de Grade 3 ou 4
<b>Autres effets indésirables d'origine immunologique</b>	Grade 3 (première apparition) <hr/> Grade 4 ou Grade 3 récidivant ; Grade 2 ou 3 persistant malgré une modification de traitement ; impossibilité de réduire la dose de corticoïdes à 10 mg de prednisone ou équivalent par jour
<b>Syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave<sup>c</sup></b>	Syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave de grade 2 <hr/> Syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave de grade 3 ou 4

§ Remarque : les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 5.0 (NCI-CTCAE v5).<sup>19</sup>

Concernant les hépatites, les grades de toxicité considérés sont ceux mentionnés dans le RCP (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi section 4.4).

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 Opdualag®.

## DU TRAITEMENT PAR OPDUALAG® : INDÉSIRABLES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE (EII) <sup>3</sup>

### MODIFICATION DE TRAITEMENT



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<sup>a</sup> tant qu'il n'y a pas de symptômes



Arrêter définitivement le traitement



Suspendre la (les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes



Suspendre la (les) dose(s)



Arrêter définitivement le traitement (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP Opdualag®)



Suspendre la (les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes<sup>b</sup>



Arrêter définitivement le traitement



Suspendre la (les) dose(s)



Arrêter définitivement le traitement



Suspendre la (les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes<sup>b</sup>



Arrêter définitivement le traitement

- La recommandation pour l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif est fournie à la rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP Opdualag®.
- La tolérance de la reprise du traitement par Opdualag® chez les patients ayant présenté précédemment une myocardite d'origine immunologique, n'est pas connue.
- Se présentant comme un chevauchement de deux ou des trois maladies. Le grade le plus sévère du CTCAE pour les événements individuels doit être pris en compte pour évaluer la recommandation de modification du traitement par Opdualag®.

## MESURES ADDITIONNELLES

### OPDIVO®

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

Pour les  
patients



**Une carte patient**

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

*Nous vous incitons à remettre à vos patients la carte patient qui leur est destinée, **qu'ils soient traités par Opdivo® en monothérapie ou Opdivo® en association à Yervoy®**. Cette Mesure Additionnelle de Réduction du Risque (MARR) est également consultable sur le site de l'ANSM :*

*<https://ansm.sante.fr/tableau-marr/nivolumab>*

### OPDUALAG®

▼ *Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.*

*Opdualag® 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 patient**

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

*Nous vous incitons à remettre à vos patients la carte patient qui leur est destinée. Cette Mesure Additionnelle de Réduction du Risque (MARR) est également consultable sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/documents/referenc/mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque-marr>*

## 5 DE RÉDUCTION DU RISQUE<sup>1,3</sup>



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

→ Vous signalent immédiatement tout effet indésirable

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

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



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

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

### Information 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](mailto:infomed@bms.com)

[www.bmsmedinfo.fr](http://www.bmsmedinfo.fr)

Pour plus d'informations sur les effets indésirables, se référer aux RCP Opdivo® et Opdualag®. Lorsqu'Opdivo® est administré en association, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement.

# ACRONYMES ET RÈGLES DE DÉONTOLOGIE DE BRISTOL MYERS SQUIBB

## ACRONYMES

---

**ALAT** : ALanine AminoTransférases  
**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché  
**ASAT** : ASpartate AminoTransférases  
**C** : Cérébrale  
**CcTAP** : Cérébro-cervico-Thoraco-Abdomino-Pelvien  
**CTL4** : *Cytotoxic T-Lymphocyte antigen 4*  
**ECOG** : *Eastern Cooperative Oncology Group*  
**GCC** : Groupe de Cancérologie Cutanée  
**GS** = Procédure du ganglion sentinelle selon le protocole EORTC  
**HR** : *Hazard Ratio*  
**IV** : IntraVeineuse  
**JORF** : Journal Officiel de la République Française  
**LSN** : Limite Supérieure de la Normale  
**PD-1** : *Programmed cell Death protein 1*  
**PD-L1** : *Programmed death-ligand 1*  
**Q2S** : Toutes les 2 semaines  
**Q4S** : Toutes les 4 semaines  
**RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit  
**SC** : Sous-cutanée  
**SSP** : Survie Sans Progression  
**SG** : Survie Globale  
**TDM** : TomoDensitoMétrie  
**TEP** : Tomographie par Emission de Positons

## 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](mailto: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](mailto:responsablequalite.france@bms.com)



## RÉFÉRENCES

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.
2. Résumé des Caractéristiques du Produit Yervoy®.
3. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdualag®.
4. HAS. Avis de la Commission de la Transparence Opdivo® du 13 janvier 2016 dans le mélanome avancé.
5. Recommandations du collège de la HAS - Prise en charge du mélanome par les nouvelles immunothérapies anti-PD-1 Opdivo® et Keytruda® du 18 mai 2016.
6. HAS - Avis de la Commission de la Transparence Opdivo® et Yervoy® du 22 novembre 2023 dans le mélanome avancé dans le sous-groupe B-RAF muté.
7. HAS - Avis de la Commission de la Transparence Opdivo® et Opdivo®/Yervoy® du 22 novembre 2023 dans le mélanome chez les adolescents.
8. JORF du 27 décembre 2016 relatif à la prise en charge d'Opdivo® dans le mélanome avancé, le CBNPC avancé de type épidermoïde et le CCR avancé.
9. JORF du 18 février 2025 relatif à la prise en charge d'Opdivo® en adjuvant et dans le mélanome avancé ou métastatique, d'Opdivo® en association à Yervoy® dans le mélanome avancé ou métastatique et d'Opdualag® dans le mélanome avancé (non résécable ou métastatique).
10. JORF du 19 décembre 2017 relatif à la prise en charge d'Opdivo® dans le mélanome avancé.
11. JORF additionnel du 27 mars 2025 relatif à la prise en charge de l'association d'Opdivo® et Yervoy® dans le mélanome avancé.
12. JORF du 30 avril 2019 relatif à la prise en charge de Yervoy® dans le mélanome avancé en association à Opdivo®.
13. HAS. Avis de la Commission de la Transparence du produit Opdualag® du 10 janvier 2024 dans le mélanome avancé.
14. HAS - Avis de la Commission de la Transparence Opdivo® du 20 décembre 2023 dans le mélanome de stade IIB ou IIC en adjuvant.
15. HAS - Avis de la Commission de Transparence Opdivo® du 2 juin 2021 dans le mélanome en adjuvant.
16. JORF du 16 juillet 2019 relatif à la prise en charge d'Opdivo® dans le traitement adjuvant du mélanome.
17. Pr. Funck-Brentano E. et Pr. Montaudié H. Proposition d'algorithmes de prise en charge des mélanomes. 2025. Disponible sur : <https://www.cancer-et-peau.com/espace-medecins/algorithme-prise-charge-melanomes> (consulté le 26/01/2026).
18. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4 data files. Bethesda, MD : National Cancer Institute (<https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>).
19. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. November 27, 2017. ([https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf)).
20. HAS - Avis de la Commission de Transparence Opdivo® SC du 4 février 2026.

## NOTES

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## NOTES

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Bristol Myers Squibb**  
À vos côtés et aux côtés de vos patients  
depuis près de 15 ans\* dans la lutte  
contre le mélanome

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

**Opdualag®**  
(nivolumab/relatimab)

**OPDIVO®**  
(nivolumab)

**OPDIVO SC®**  
Nivolumab pour injection sous-cutanée

**Bristol Myers Squibb**  
C'est 3 immunothérapies disponibles  
pour traiter vos patients atteints  
de mélanome résecable ou avancé  
des stades IIB aux stades IV\*\*

\* AMM européenne de Yervoy® obtenue le 13 juillet 2011 en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique)

\*\* Se référer aux indications et à la place dans la stratégie thérapeutique pour plus d'informations sur les immunothérapies de Bristol Myers Squibb.

**Pour une information complète sur les produits  
Opdivo®, Yervoy® et Opdualag®, veuillez consulter  
les RCP en flashant ces QR Codes ou via le lien  
de la base de données publique des médicaments :**  
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

RCP Opdivo®



RCP Yervoy®



RCP Opdualag®

