

Guide pratique œso-gastrique

OPDIVO® + Chimiothérapie* (nivolumab)

Carcinome épidermoïde de l'œsophage
Statut PD-L1 TPS $\geq 1\%$
1^{ère} ligne **

OPDIVO® (nivolumab)

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

OPDIVO® + Chimiothérapie* (nivolumab)

Adénocarcinome gastrique, de la jonction
œso-gastrique ou de l'œsophage
HER-2 négatif
Statut PD-L1 CPS ≥ 5
1^{ère} ligne **



CheckMate
577

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

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

Retrouvez la place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo® dans le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique en page 3.



CheckMate
648

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

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

Retrouvez la place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo® dans le traitement du carcinome épidermoïde de l'œsophage en page 4.



CheckMate
649

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

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

Retrouvez la place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo® dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage en page 5.

* À base de fluoropyrimidine et de sels de platine.

** La posologie peut varier en fonction des indications. Consulter le RCP Opdivo® avant de prescrire.

CPS : Combined Positive Score ; **HER-2 :** Human Epidermal growth factor Receptor-2 ; **PD-L1 :** Programmed Death-Ligand 1 ;

TPS : Tumor Proportion Score.

OPDIVO® DANS LE TRAITEMENT ADJUVANT DU CANCER DE L'ŒSOPHAGE OU DE LA JONCTION ŒSO-GASTRIQUE



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

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

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

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE²

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

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

PRISE EN CHARGE³

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

CONDITION DE PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE

Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier.

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

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

OPDIVO® EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE* DANS LE TRAITEMENT DU CARCINOME ÉPIDERMOÏDE DE L'ŒSOPHAGE AVANCÉ OU MÉTASTATIQUE



PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE⁴

OPDIVO® (nivolumab) en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine est une option de traitement en 1^{ère} ligne dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$. Faute de données comparatives, sa place dans la stratégie thérapeutique vis-à-vis de KEYTRUDA® (pembrolizumab) ne peut être déterminée.

PRISE EN CHARGE⁵

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

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE

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

CPS : Combined Positive Score ; **GHS** : Groupes Homogènes de Séjours ; **HER-2** : Human Epidermal growth factor Receptor-2 ; **JORF** : Journal Officiel de la République Française ; **PD-L1** : Programmed Death-Ligand 1.

OPDIVO® EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE* DANS LE TRAITEMENT DE L'ADÉNOCARCINOME GASTRIQUE, DE LA JONCTION ŒSO-GASTRIQUE (JOG) OU DE L'ŒSOPHAGE



PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE⁶

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

PRISE EN CHARGE⁷

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

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE

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

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

OPDIVO®, LE GUIDE PRATIQUE

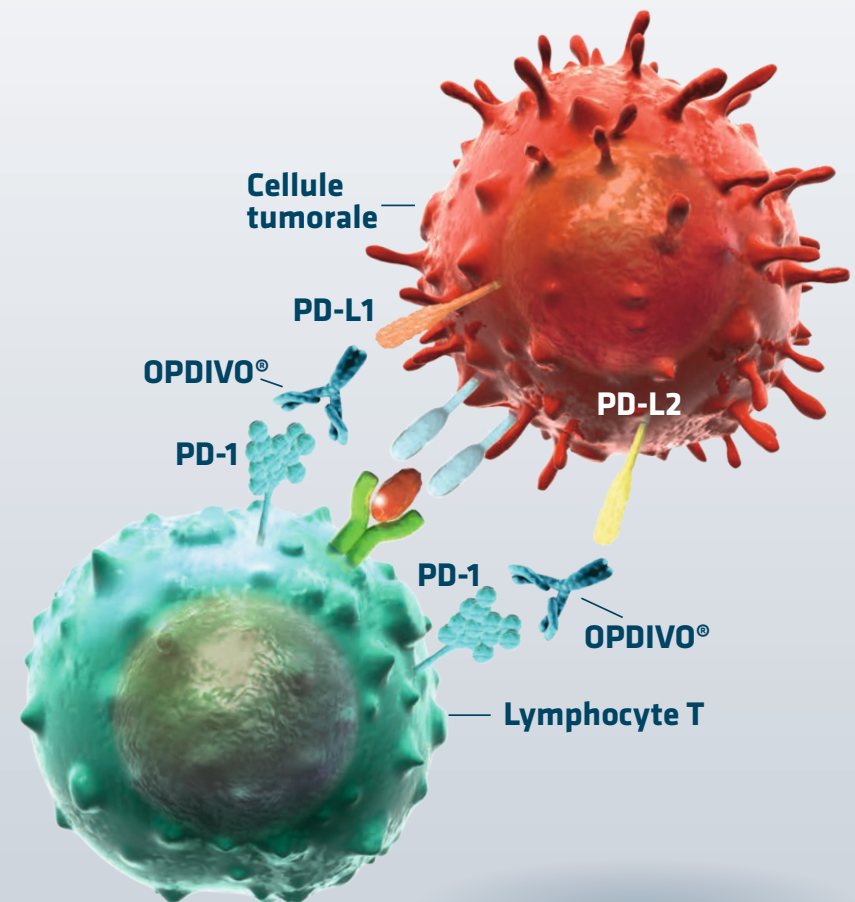
1.	Opdivo® : mécanisme d'action	P. 8
2.	Score PD-L1	P. 12
3.	Étude CheckMate 577 : quels résultats dans le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique ?	P. 14
4.	Étude CheckMate 648 : quels résultats dans le traitement du carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) ?	P. 26
5.	Étude CheckMate 649 : quels résultats dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique (JOG) ou de l'œsophage ?	P. 38
6.	Bon usage	P. 54
7.	Posologie	P. 100
8.	Opdivo® : préparation et administration	P. 106
9.	En synthèse	P. 110

CLASSE THÉRAPEUTIQUE¹

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

MÉCANISME D'ACTION¹

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



INDICATIONS D'OPDIVO® EN À UNE CHIMIOTHÉRAPIE DANS LES

MONOTHÉRAPIE OU EN ASSOCIATION CANCERS ŒSO-GASTRIQUES¹

EN TRAITEMENT ADJUVANT EN MONOTHÉRAPIE

CheckMate 577

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

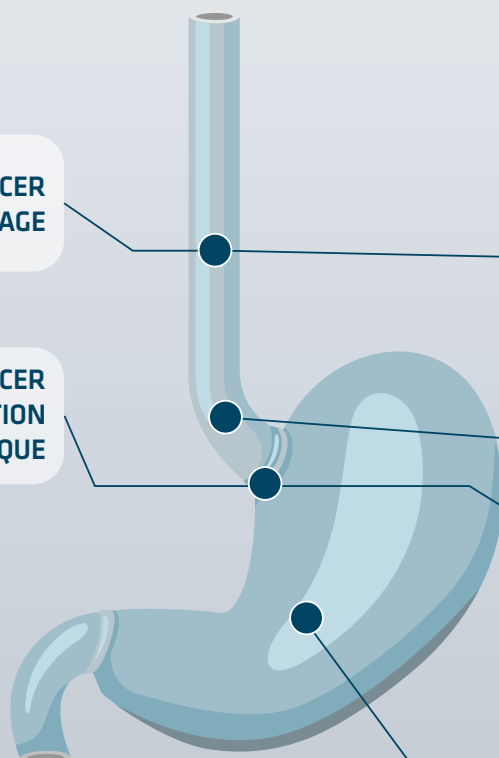
Maladie résiduelle post-radiochimiothérapie néoadjuvante et résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines.²



CANCER DE L'ŒSOPHAGE



CANCER DE LA JONCTION ŒSO-GASTRIQUE



EN 1^{ÈRE} LIGNE CHEZ L'ADULTE*

* La posologie peut varier en fonction des indications. Consulter le RCP d'Opdivo® avant de prescrire.

CheckMate 648

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

Statut PD-L1
TPS ≥ 1 %

CheckMate 649

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

HER-2 négatif

Statut PD-L1
CPS ≥ 5

+ chimiothérapie combinée**

CARCINOME ÉPIDERMOÏDE DE L'ŒSOPHAGE



ADÉNOCARCINOME ŒSOPHAGIEN



ADÉNOCARCINOME DE LA JONCTION ŒSO-GASTRIQUE



ADÉNOCARCINOME GASTRIQUE



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

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

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

Score TPS (*Tumor Proportion Score*)⁸

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

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

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

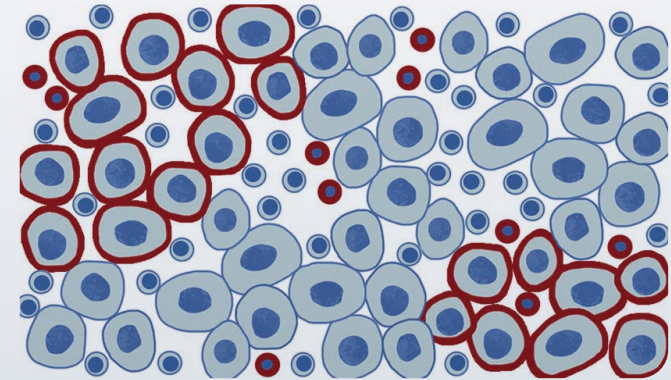
Score CPS (*Combined Positive Score*)⁹

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

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

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

Exemple de calcul des scores TPS et CPS^{8,9}



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

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

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

MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE CHECKMATE 577^{1,10,11}

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

Population (n = 794)

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

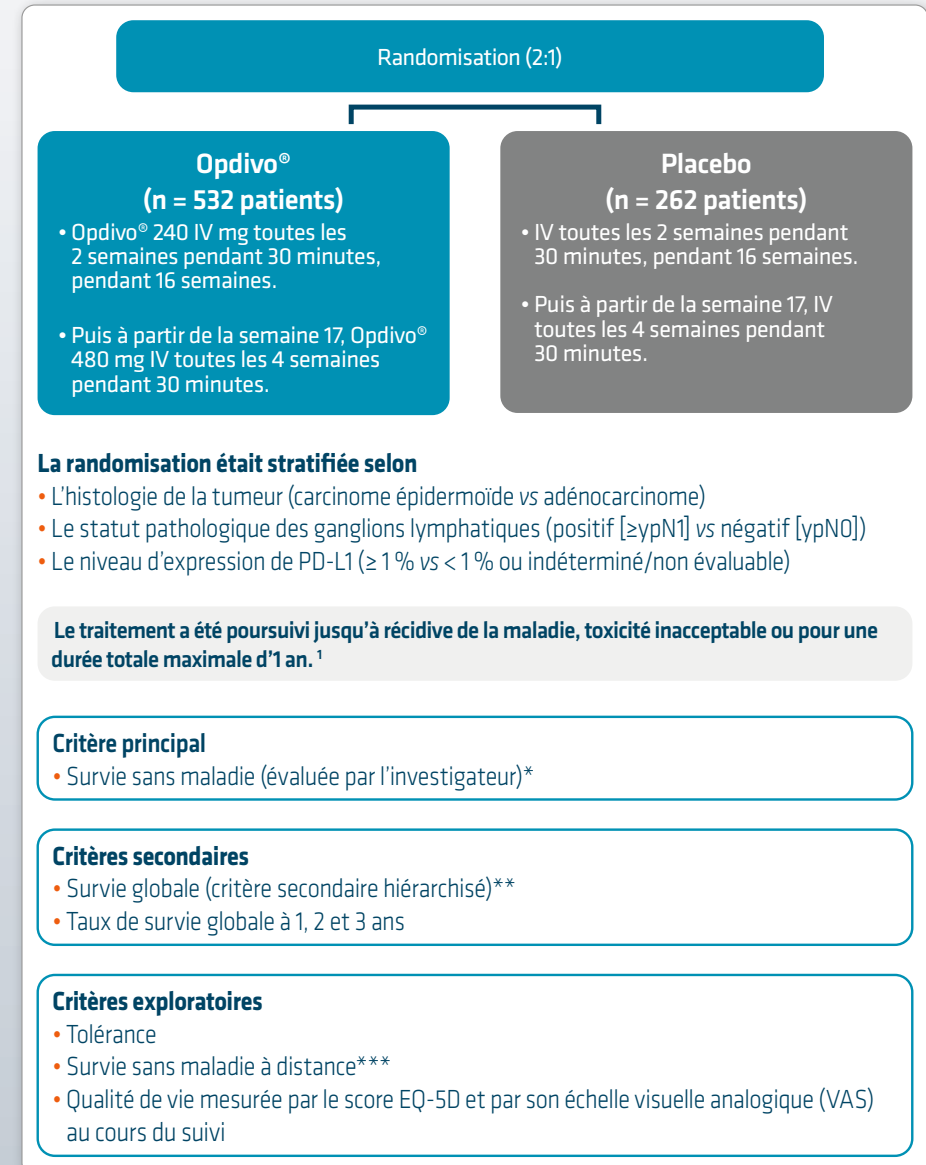
■ Critères d'inclusion

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

■ Critères de non inclusion

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

SCHÉMA DE L'ÉTUDE^{1,11}



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

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

*** La survie sans maladie à distance était définie comme la durée entre la randomisation et la survenue de la 1^{ère} rechute à distance ou décès quel que soit l'événement survenant en premier.¹

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS À L'INCLUSION¹⁰

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

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

Caractéristiques démographiques et cliniques*	OPDIVO® (N = 532)	Placebo (N = 262)
Localisation initiale de la tumeur, n (%)		
Œsophage	320 (60)	155 (59)
Jonction œso-gastrique	212 (40)	107 (41)
Type histologique, n (%)¶		
Adénocarcinome	376 (71)	187 (71)
Carcinome épidermoïde	155 (29)	75 (29)
Autre	1 (<1)	0
Taux d'expression de PD-L1 de la tumeur à l'entrée dans l'étude, n (%)		
< 1 %	374 (70)	196 (75)
≥ 1 %	89 (17)	40 (15)
Indéterminé ou non évalué	69 (13)	26 (10)
Statut pathologique des ganglions lymphatiques à l'entrée dans l'étude, n (%)**		
≥ ypN1	305 (57)	152 (58)
ypN0	227 (43)	109 (42)
Inconnu	0	1 (<1)
Statut pathologique de la tumeur à l'inclusion dans l'étude, n (%)**		
ypT0	31 (6)	16 (6)
ypT1 ou ypT2	202 (38)	106 (40)
ypT3 ou ypT4	296 (56)	140 (53)
Inconnu	3 (<1)	0

* Les pourcentages peuvent ne pas totaliser 100 en raison des arrondis.

** Le statut pathologique des ganglions lymphatiques et le statut de la tumeur sont classés selon les critères de la septième édition du *Cancer Staging Manual* de l'*American Joint Committee on Cancer*.

† L'origine ethnique a été déclarée par les patients.

‡ La catégorie « reste du monde » comprenait l'Argentine, l'Australie, le Brésil, Israël, le Mexique et la Turquie.

§ Les scores d'état de performance ECOG vont de 0 à 5, les scores les plus élevés indiquant un plus grand handicap.

¶ Un patient du groupe Opdivo® avait un type histologique « autre » (écart au protocole).

|| Chez la plupart des patients, l'expression de PD-L1 dans les cellules tumorales a été déterminée à l'aide du test PD-L1 IHC 28-8 pharmDX (Dako, Agilent Technologies) à partir d'un échantillon de tissu tumoral obtenu chez les patients après la fin de la chimioradiothérapie. Cependant, le tissu tumoral de 40 patients n'a pu être quantifié qu'avant la chimioradiothérapie.

3. QUELS RÉSULTATS ADJUVANT DU CANCER DE L'ŒSOPHAGE

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE²

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

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

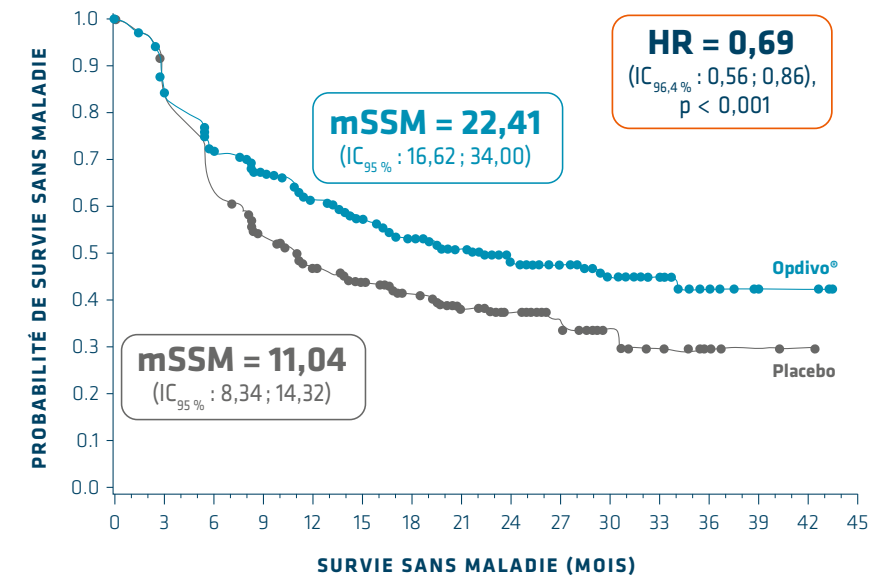
DANS LE TRAITEMENT OU DE LA JONCTION ŒSO-GASTRIQUE ?



UNE SURVIE SANS MALADIE PROLONGÉE (MÉDIANE DE SUIVI DE 24,4 MOIS)^{1,10}

■ Survie Sans Maladie (SSM, courbes de Kaplan-Meier)

Critère principal de l'étude - Patients en ITT



Nombre de Sujets à Risque

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

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

Une médiane de Survie Sans Maladie doublée indépendamment de l'histologie dans le bras Opdivo® versus placebo¹⁰

Bras Opdivo® : mSSM = 22,41 mois (IC_{95%} : 16,62 ; 34,00)

Bras placebo : mSSM = 11,04 mois (IC_{95%} : 8,34 ; 14,32)

Une réduction du risque de récurrence de plus de 30 % indépendamment de l'histologie dans le bras Opdivo® versus placebo¹⁰

HR = 0,69 (IC_{95,4%} : 0,56 ; 0,86), p < 0,001

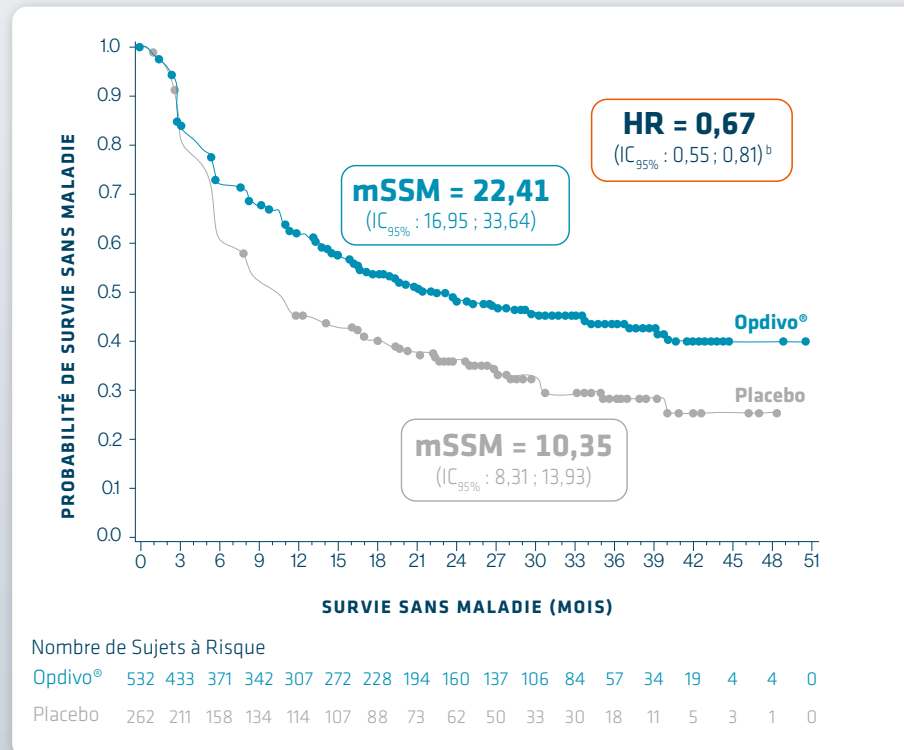
3. QUELS RÉSULTATS ADJUVANT DU CANCER DE L'ŒSOPHAGE

UNE SURVIE SANS MALADIE PROLONGÉE (MÉDIANE DE SUIVI DE 32,2 MOIS)^{a,11}

■ Survie Sans Maladie (SSM, courbes de Kaplan-Meier)

Critère principal de l'étude - Patients en ITT

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



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

Pour consulter la place dans la stratégie thérapeutique, reportez-vous à la page 18.

a : Analyse descriptive basée sur le gel des données du 18 Février 2021.

b : Basé sur le modèle de Cox à risque proportionnel stratifié.

IC : Intervalle de Confiance ; ITT : Intention de Traiter ; mSSM : médiane de Survie Sans Maladie ; HR : Hazard Ratio ; PD-L1 : Programmed Death-Ligand 1 ; SSM : Survie Sans Maladie.

DANS LE TRAITEMENT OU DE LA JONCTION ŒSO-GASTRIQUE ?



EFFETS INDÉSIRABLES DANS LA POPULATION D'ÉTUDE DE LA TOLÉRANCE* - MÉDIANE DE SUIVI DE 24,4 MOIS¹⁰

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

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

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

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

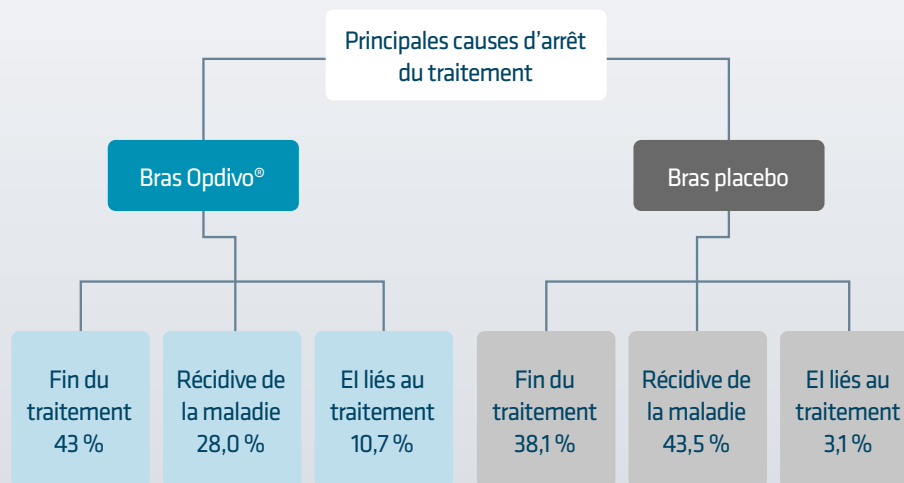
[†] Ces événements ont été rapportés entre la première dose et jusqu'à 30 jours après la dernière dose d'Opdivo® ou de placebo.

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

ASAT : ASpartate AminoTransférases.

PRINCIPALES CAUSES D'ARRÊT DU TRAITEMENT¹¹

Médiane de suivi de 24,4 mois



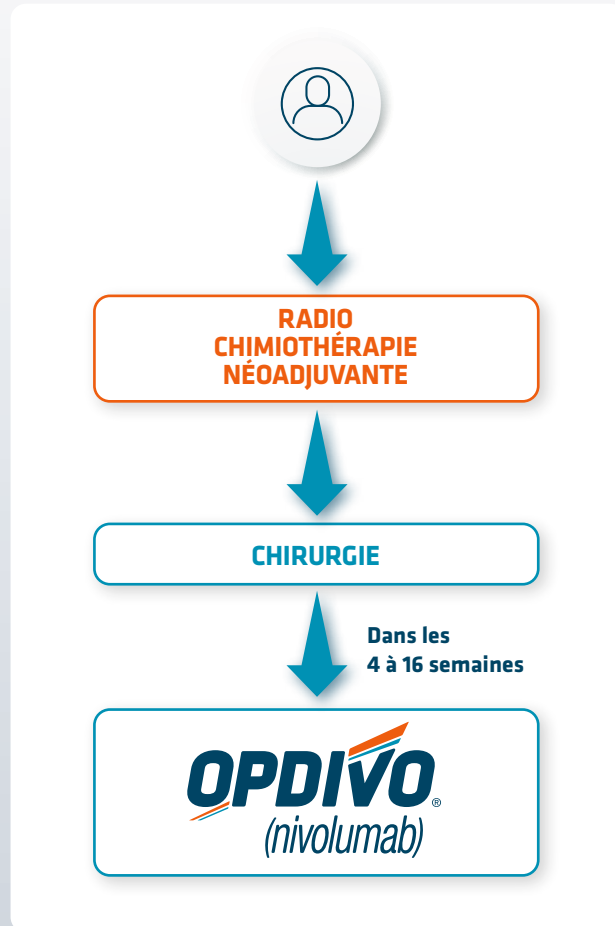
MÉDIANE DE SUIVI DE 32,2 MOIS¹¹

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

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

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

*Les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement (≥ 1 % des patients) dans le groupe Opdivo® ont été les pneumonies.



PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE²

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

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

Des effets indésirables de grade 3 ou 4, toutes causes confondues, sont survenus chez 183 des 532 patients (34 %) dans le groupe Opdivo® et chez 84 des 260 patients (32 %) dans le groupe placebo.

Des effets indésirables graves, tous grades confondus, sont survenus chez 30 % des patients dans chaque groupe (158/532 dans le groupe Opdivo® et 78/260 dans le groupe placebo).¹⁰

Une médiane de Survie Sans Maladie doublée indépendamment de l'histologie dans le bras Opdivo® versus placebo.¹⁰

Bras Opdivo® :
mSSM = 22,41 mois
(IC_{95 %} : 16,62 ; 34,00)

Bras placebo :
mSSM = 11,04 mois
(IC_{95 %} : 8,34 ; 14,32)

Une réduction du risque de récurrence de plus de 30 % indépendamment de l'histologie

dans le bras Opdivo® versus placebo¹⁰

HR = 0,69
(IC_{95,4 %} : 0,56 ; 0,86)
p < 0,001

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

4. QUELS RÉSULTATS DANS LE TRAITEMENT AVANCÉ NON RÉSECABLE,

DU CARCINOME ÉPIDÉRMOÏDE DE L'ŒSOPHAGE RÉCURRENT OU MÉTASTATIQUE ?



MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE CHECKMATE 648¹

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

Population (n = 970)

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

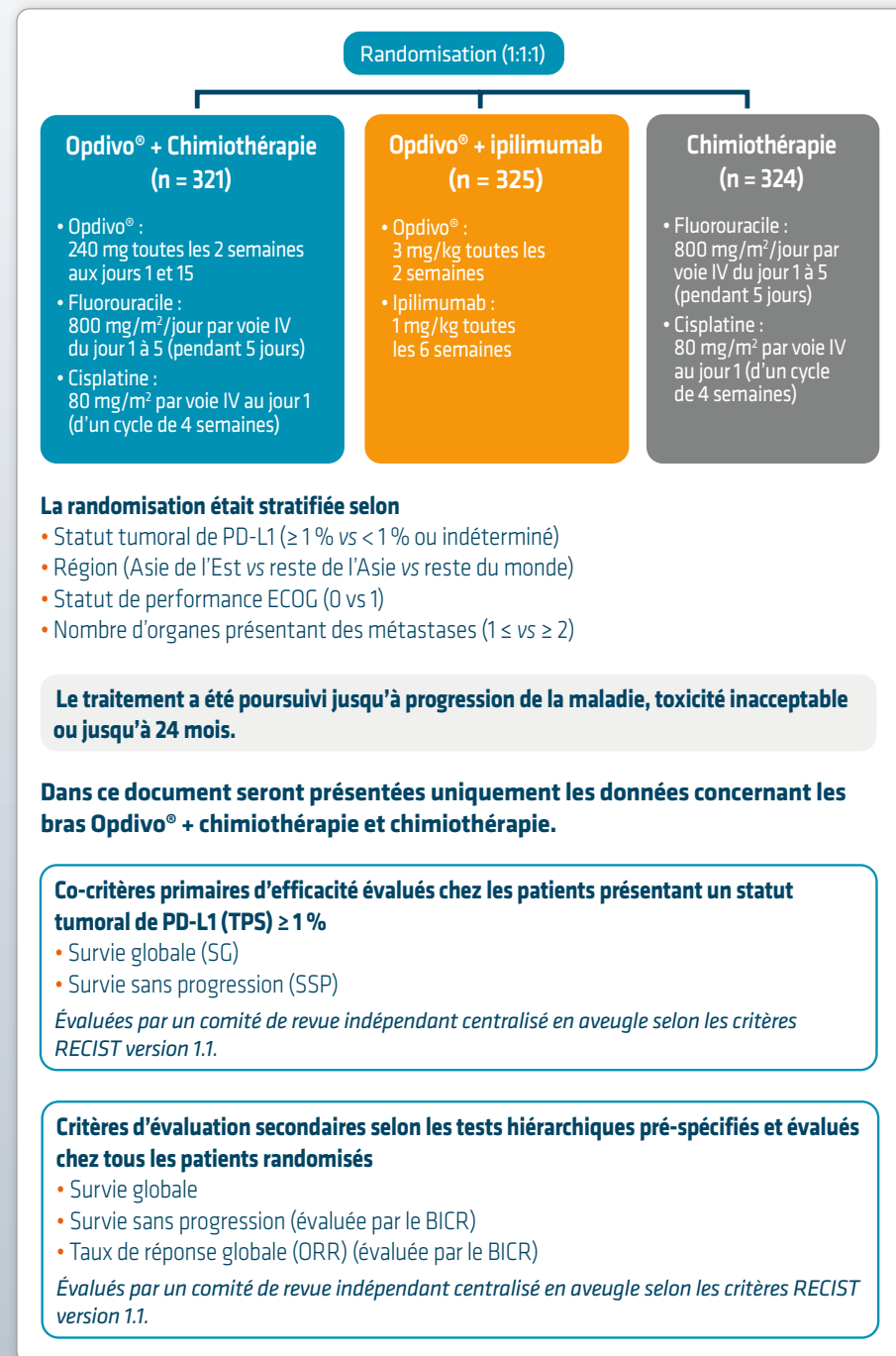
■ Critères d'inclusion

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

■ Critères de non inclusion

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

SCHÉMA DE L'ÉTUDE¹



4. QUELS RÉSULTATS DANS LE TRAITEMENT AVANCÉ NON RÉSÉCABLE,

DU CARCINOME ÉPIDÉRMOÏDE DE L'ŒSOPHAGE RÉCURRENT OU MÉTASTATIQUE ?



Les caractéristiques des patients sont présentées uniquement pour les bras Opdivo® + chimiothérapie et Chimiothérapie.

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS À L'INCLUSION* 12

Caractéristiques, médianes (écart interquartile) ou n (%)	Opdivo® + Chimiothérapie (n = 325)	Chimiothérapie (n = 324)
Âge, médiane (ans)	64 (40 ; 90)	64 (26 ; 81)
Sexe		
Hommes, n (%)	253 (79 %)	275 (85 %)
Origine ethnique, n (%)**		
Asiatique	227 (71 %)	227 (70 %)
Blanche	85 (26 %)	84 (26 %)
Noire	1 (< 1 %)	6 (2 %)
Autre	8 (2 %)	7 (2 %)
Région géographique, n (%)		
Asie	225 (70 %)	226 (70 %)
Autres régions	96 (30 %)	98 (30 %)
Statut de performance ECOG, n (%)***		
0	150 (47 %)	154 (48 %)
1	171 (53 %)	170 (52 %)
Type histologique au diagnostic, carcinome épidermoïde, n (%)#	311 (97 %)	318 (98 %)
Statut tumoral de PD-L1, n (%)		
< 1 % ou indéterminé†	163 (51 %)	167 (52 %)
≥ 1 %	158 (49 %)	157 (48 %)
Statut de la maladie à l'inclusion, n (%)		
Métastatique	184 (57 %)	187 (58 %)
Récurrente, locorégionale	21 (7 %)	25 (8 %)
Récurrente, distante	72 (22 %)	60 (19 %)
Avancée non résécable	44 (14 %)	52 (16 %)
Nombre d'organes avec métastases, n (%)		
≤1	158 (49 %)	158 (49 %)
≥ 2	163 (51 %)	166 (51 %)
Statut tabagique, n (%)		
Fumeur ou ancien fumeur	254 (79 %)	256 (79 %)
Non fumeur	67 (21 %)	68 (21 %)

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE 4

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

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

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

4. QUELS RÉSULTATS DANS LE TRAITEMENT AVANCÉ NON RÉSÉCABLE,

DU CARCINOME ÉPIDÉRMOÏDE DE L'ŒSOPHAGE RÉCURRENT OU MÉTASTATIQUE ?

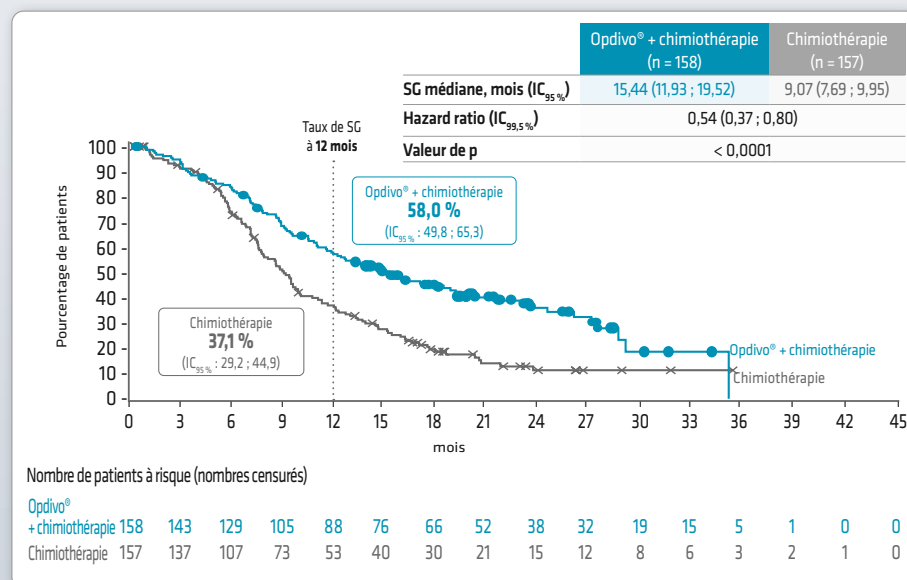


Les résultats d'efficacité sont présentés uniquement pour les bras Opdivo® + chimiothérapie et Chimiothérapie.

UNE SURVIE GLOBALE SIGNIFICATIVEMENT AMÉLIORÉE (SUIVI MINIMUM DE 12,9 MOIS)^{1,12}

■ Survie globale (SG)* chez les patients présentant un statut tumoral PD-L1 (TPS) ≥ 1 %

Co-critère primaire d'efficacité de l'étude – Courbes de Kaplan-Meier



■ Parmi les patients avec un statut tumoral PD-L1 (TPS) ≥ 1 %, le traitement par Opdivo® + chimiothérapie a entraîné :

- Une réduction de **46 %** du risque de décès vs chimiothérapie.
- Une amélioration de **6,3 mois** de la SG médiane vs chimiothérapie.

Pour consulter la place dans la stratégie thérapeutique, reportez-vous à la page 29.

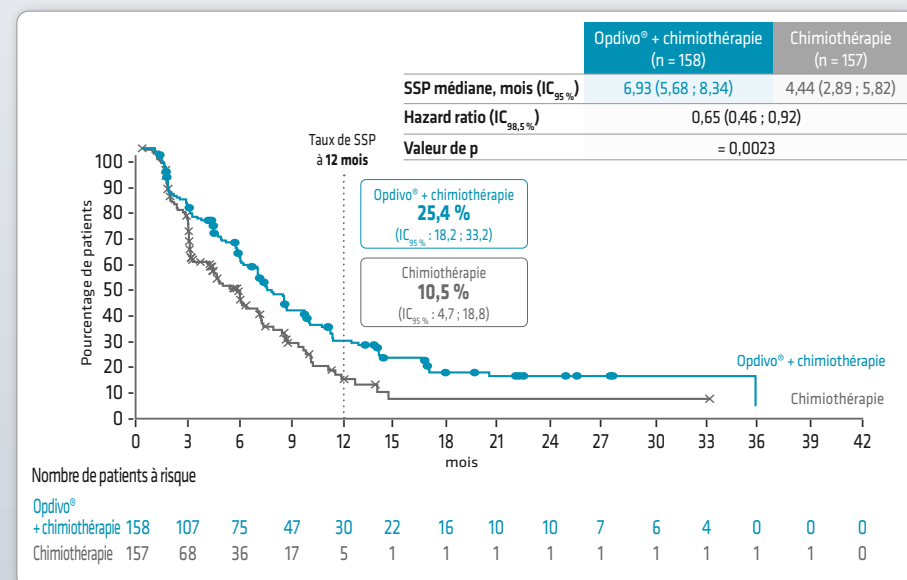
* Évalué par un comité de revue indépendant centralisé en aveugle.¹

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

UNE SURVIE SANS PROGRESSION SIGNIFICATIVEMENT AMÉLIORÉE (SUIVI MINIMUM DE 12,9 MOIS)^{1,12}

■ Survie sans progression (SSP)* chez les patients présentant un statut tumoral PD-L1 (TPS) ≥ 1 %

Co-critère primaire d'efficacité de l'étude



■ Parmi les patients avec un statut tumoral PD-L1 (TPS) ≥ 1 %, le traitement par Opdivo® + chimiothérapie a entraîné :

- Une réduction de **35 %** du risque de progression ou de décès vs chimiothérapie.
- Une amélioration de **2,5 mois** de la SSP médiane vs chimiothérapie.

4. QUELS RÉSULTATS DANS LE TRAITEMENT AVANCÉ NON RÉSÉCABLE,

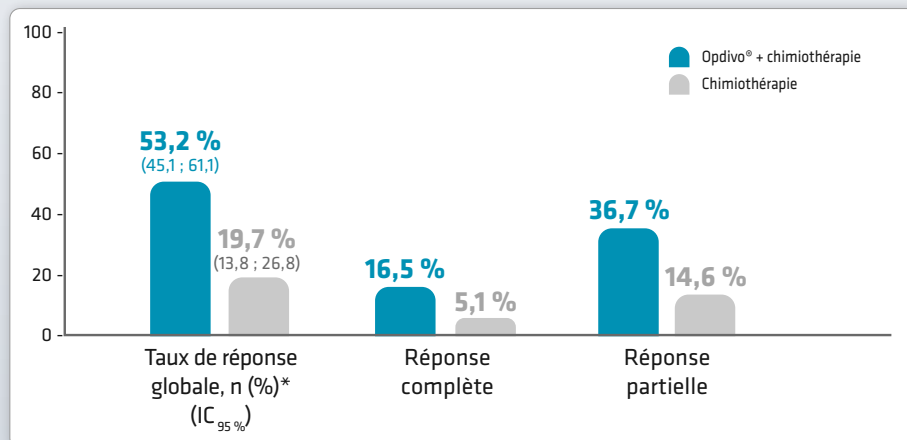
Les résultats d'efficacité sont présentés uniquement pour les bras Opdivo® + chimiothérapie et Chimiothérapie.

RÉPONSE AU TRAITEMENT (SUIVI MINIMUM DE 12,9 MOIS)

Les critères d'évaluation secondaires selon les tests hiérarchiques pré-spécifiés comprenaient la SG, la SSP (évaluée par le BICR), et l'ORR (évalué par le BICR) chez tous les patients randomisés.¹

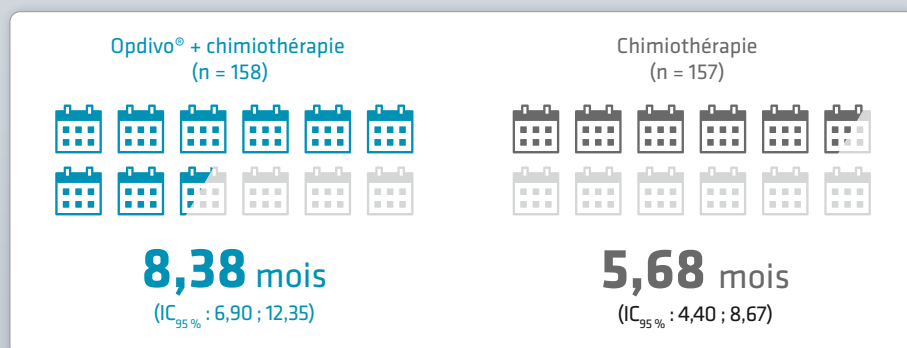
■ Réponse au traitement : résultats chez les patients présentant une expression tumorale de PD-L1 (TPS) ≥ 1 %¹

Critère secondaire d'efficacité de l'étude



■ Durée médiane de la réponse chez les patients avec un TPS PD-L1 ≥ 1 %

Critère secondaire d'efficacité de l'étude



Pour consulter la place dans la stratégie thérapeutique, reportez-vous à la page 29.

* Évalué par un comité de revue indépendant centralisé en aveugle.

+ Indique une valeur censurée.

BICR : Blinded Independent Central Review ; IC : Intervalle de Confiance ; ORR : Objective Response Rate ; PD-L1 : Programmed Death-Ligand 1 ; SG : Survie Globale ; SSP : Survie Sans Progression.

DU CARCINOME ÉPIDÉRMOÏDE DE L'ŒSOPHAGE RÉCURRENT OU MÉTASTATIQUE ?

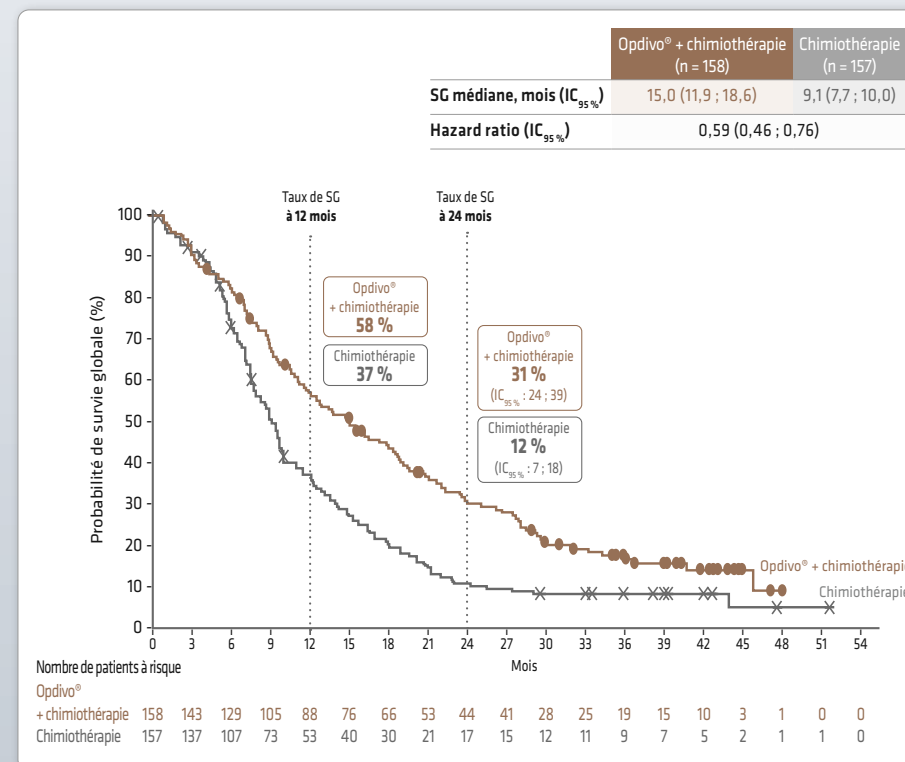


Les résultats d'efficacité sont présentés uniquement pour les bras Opdivo® + chimiothérapie et Chimiothérapie.

DONNÉES COMPLÉMENTAIRES À 29 MOIS ANALYSE EXPLORATOIRE NON ÉVALUÉE ET NON VALIDÉE PAR LES AUTORITÉS DE SANTÉ À CE JOUR, PRÉSENTÉE À TITRE DESCRIPTIF¹³

■ Survie globale (SG)* chez les patients présentant un statut tumoral PD-L1 (TPS) ≥ 1 %

Co-critère primaire d'efficacité de l'étude – Courbes de Kaplan-Meier (suivi minimum de 28,8 mois)



IC : Intervalle de Confiance ; TPS : Tumor Proportion Score.

4. QUELS RÉSULTATS DANS LE TRAITEMENT AVANCÉ NON RÉSÉCABLE,

DU CARCINOME ÉPIDÉRMOÏDE DE L'ŒSOPHAGE RÉCURRENT OU MÉTASTATIQUE ?

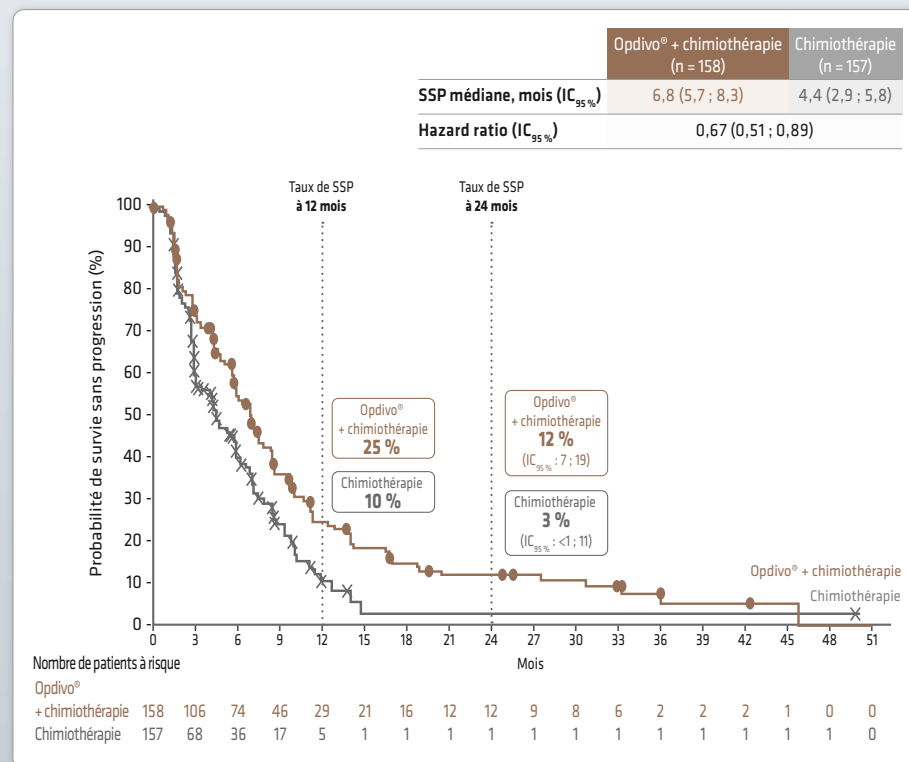


Les résultats d'efficacité sont présentés uniquement pour les bras Opdivo® + chimiothérapie et Chimiothérapie.

DONNÉES COMPLÉMENTAIRES À 29 MOIS ANALYSE EXPLORATOIRE NON ÉVALUÉE ET NON VALIDÉE PAR LES AUTORITÉS DE SANTÉ À CE JOUR, PRÉSENTÉE À TITRE DESCRIPTIF¹³

■ Survie sans progression (SSP)* chez les patients présentant un statut tumoral PD-L1 (TPS) ≥ 1 %

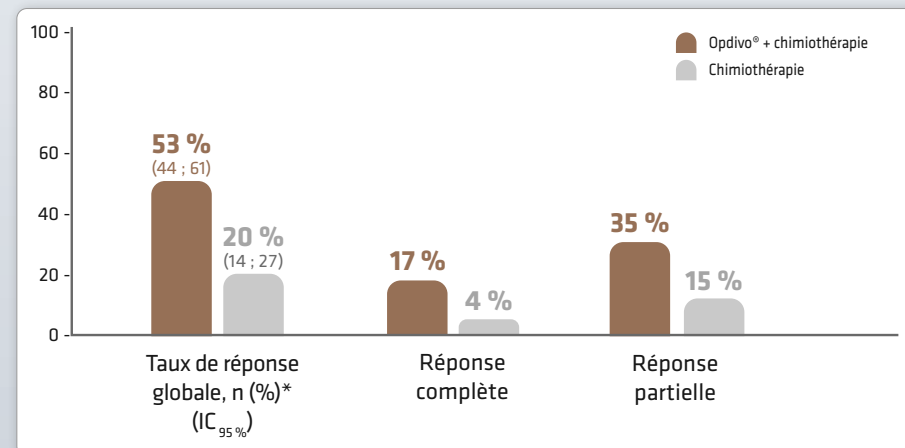
Co-critère primaire d'efficacité de l'étude – Courbes de Kaplan-Meier (suivi minimum de 28,8 mois)



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

■ Réponse au traitement : résultats chez les patients présentant un statut tumoral PD-L1 (TPS) ≥ 1 %

Critère secondaire d'efficacité de l'étude (suivi minimum de 28.8 mois)



■ Durée médiane de la réponse chez les patients avec un TPS PD-L1 ≥ 1 %

Critère secondaire d'efficacité de l'étude (suivi minimum de 28.8 mois)



* Évalué par un comité de revue indépendant centralisé en aveugle.¹

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

4. QUELS RÉSULTATS DANS LE TRAITEMENT AVANCÉ NON RÉSÉCABLE,

DU CARCINOME ÉPIDÉRMOÏDE DE L'ŒSOPHAGE RÉCURRENT OU MÉTASTATIQUE ?



Les données de tolérances sont présentées uniquement pour les bras Opdivo® + chimiothérapie et Chimiothérapie.

DONNÉES DE TOLÉRANCE DE L'ÉTUDE (SUIVI MINIMUM DE 13,1 MOIS) ¹²

■ Effets indésirables liés au traitement chez tous les patients randomisés[°]

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

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

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

Les données de tolérances sont présentées uniquement pour les bras Opdivo® + chimiothérapie et Chimiothérapie.

DONNÉES COMPLÉMENTAIRES À 29 MOIS ANALYSE EXPLORATOIRE NON ÉVALUÉE ET NON VALIDÉE PAR LES AUTORITÉS DE SANTÉ À CE JOUR, PRÉSENTÉE À TITRE DESCRIPTIF ¹³

■ Effets indésirables liés au traitement chez tous les patients randomisés^{°11} (suivi minimum de 28,8 mois)

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

MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE CHECKMATE 649^{1,14}

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

Population (n = 1581)

Patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique (JOG) ou de l'œsophage, non résécable, de stade avancé ou métastatique, n'ayant reçu aucun traitement systémique (incluant les inhibiteurs d'HER-2), et ayant un statut de performance ECOG de 0 ou 1.¹

■ Critères d'inclusion

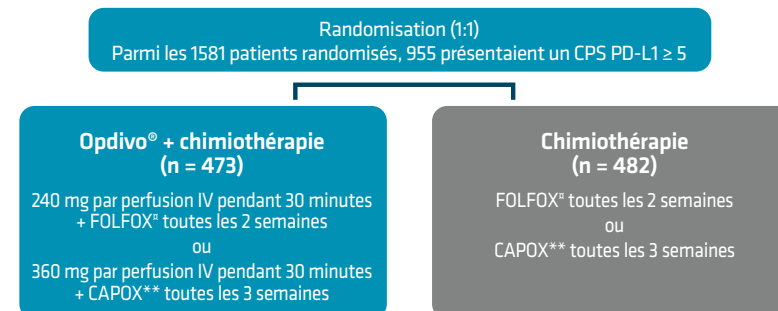
- Âge (18 ans ou plus)
- Adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique (JOG) ou de l'œsophage de stade avancé ou métastatique :
 - Inopérable, localement avancé, avancé ou métastatique^{1,14}
 - Non précédemment traité, aucun traitement systémique (incluant les inhibiteurs d'HER-2) reçu
 - Quel que soit le statut tumoral PD-L1
- Statut de performance ECOG de 0 ou 1
- Maladie mesurable (au moins une lésion) ou évaluable selon les critères RECIST 1.1¹⁴
- Possibilité de chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante, radiothérapie ou chimioradiothérapie antérieures (administrées au moins 6 mois avant randomisation)¹⁴

■ Critères de non inclusion

- Tumeurs présentant un statut HER-2 positif
- Score de performance ECOG initial ≥ 2
- Métastases du système nerveux central non traitées
- Neuropathie périphérique (grade > 1)¹⁴
- Maladie auto-immune active, connue ou suspectée
- Test positif pour l'hépatite B ou C¹⁴
- Antécédent de test positif pour le VIH ou de SIDA connu¹⁴
- Contexte médical nécessitant une immunosuppression par voie systémique

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

SCHÉMA DE L'ÉTUDE¹



La randomisation était stratifiée selon¹⁴

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

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

Co-critères primaires d'efficacité¹⁴

- Survie globale (SG) évaluée chez les patients avec un CPS PD-L1 ≥ 5
 - Survie sans progression (SSP)^Δ évaluée chez les patients avec un CPS PD-L1 ≥ 5
- La réponse au traitement était évaluée par un comité de revue indépendant centralisé en aveugle selon les critères RECIST version 1.1 toutes les 6 \pm 1 semaines jusqu'à la semaine 48, puis toutes les 12 \pm 1 semaines jusqu'à progression ou retrait de consentement.⁶

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

Critères d'évaluation secondaires hiérarchisés¹⁴

- SG chez les patients avec un CPS PD-L1 ≥ 1 , CPS PD-L1 ≥ 10
 - SG chez tous les patients randomisés
- Les critères de jugement secondaires hiérarchisés (SG dans la population CPS ≥ 1 ou 10 et SG chez tous les patients randomisés) n'ont pas été évalués dans la population de l'AMM.

Autres critères secondaires¹⁴

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

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

^Δ FOLFOX : oxaliplatine 85 mg/m², leucovorine 400 mg/m² et fluorouracile 400 mg/m² par voie IV au jour 1, et fluorouracile 1200 mg/m² par perfusion IV continue pendant 24 heures tous les jours ou selon le standard local au jour 1 et 2.¹

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

^Δ évalués par un comité de revue indépendant centralisé en aveugle.¹

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



CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS À L'INCLUSION¹⁴

Caractéristiques, médianes (écart interquartile) ou n (%)	Patients avec un CPS PD-L1 ≥ 5	
	Opdivo® + chimiothérapie (n = 473)	Chimiothérapie (n = 482)
Âge, médiane (ans)	63 (54 ; 69)	62 (54 ; 68)
< 65 ans	266 (56 %)	286 (59 %)
≥ 65 ans	207 (44 %)	196 (41 %)
Sexe		
Hommes	331 (70 %)	349 (72 %)
Femmes	142 (30 %)	133 (28 %)
Origine ethnique		
Asiatique	119 (25 %)	117 (24 %)
Blanche	328 (69 %)	327 (68 %)
Amérindienne ou natif de l'Alaska	10 (2 %)	10 (2 %)
Noire ou Africain-Américain	2 (< 1 %)	7 (1 %)
Autre	14 (3 %)	21 (4 %)
Non rapportée	0	0
Région géographique		
Asie	117 (25 %)	111 (23 %)
Etats-Unis d'Amérique et Canada	67 (14 %)	70 (15 %)
Reste du monde	289 (61 %)	301 (62 %)
Statut de performance ECOG*		
0	194 (41 %)	203 (42 %)
1	279 (59 %)	278 (58 %)
2	0	0
Non rapporté	0	1 (< 1 %)
Localisation de la tumeur primitive		
Estomac	333 (70 %)	334 (69 %)
Jonction œso-gastrique	84 (18 %)	86 (18 %)
Œsophage	56 (12 %)	62 (13 %)
Statut tumoral de PD-L1		
< 1 %**	363 (77 %)	362 (75 %)
≥ 1 %	110 (23 %)	120 (25 %)
Chirurgie antérieure		
Oui	97 (21 %)	105 (22 %)
Non	376 (79 %)	377 (78 %)

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

* Basé sur un formulaire de rapport des cas. Tous les patients randomisés assignés avaient un statut de performance ECOG de 0 ou 1 basé sur une technologie de réponse interactive.

** Inclut le statut tumoral de PD-L1 indéterminé.

* Selon la classification histologique de l'OMS.

** Patients ayant reçu au moins une dose du traitement assigné.

CPS : Combined Positive Score ; PD-L1 : Programmed Death-Ligand 1 ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; FOLFOX : oxaliplatine, leucovorine, fluorouracile ; CAPOX : oxaliplatine, capécitabine ; OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

5. QUELS RÉSULTATS DANS LE TRAITEMENT DE LA JONCTION ŒSO-GASTRIQUE

DE L'ADÉNOCARCINOME GASTRIQUE, (JOG) OU DE L'ŒSOPHAGE ?



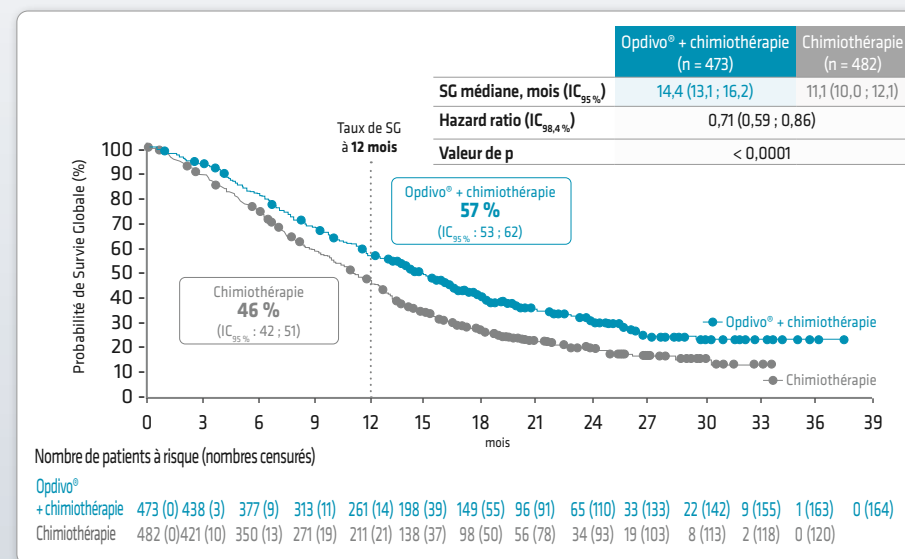
PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE⁶

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

UNE SURVIE GLOBALE SIGNIFICATIVEMENT AMÉLIORÉE (SUIVI MINIMUM DE 12,1 MOIS)¹⁴

■ Survie globale (SG) chez les patients présentant un CPS PD-L1 ≥ 5

Co-critère primaire d'efficacité de l'étude – Courbes de Kaplan-Meier



- Parmi les patients avec un CPS PD-L1 ≥ 5 , le traitement par Opdivo® + chimiothérapie a entraîné :
 - Une réduction de **29 %** du risque de décès vs chimiothérapie.
 - Une amélioration de **3,3 mois** de la SG médiane vs chimiothérapie.
- Le « *hazard ratio* » pour la SG était en faveur du groupe Opdivo® + chimiothérapie vs chimiothérapie dans les sous-groupes pré-spécifiés (caractéristiques démographiques et de la maladie) chez les patients avec un CPS PD-L1 ≥ 5 .
- Lors d'une analyse descriptive actualisée avec un suivi minimum de **19,4 mois**, l'amélioration de la SG avec Opdivo® + chimiothérapie était cohérente avec l'analyse primaire¹ chez les patients avec un CPS PD-L1 ≥ 5 :
 - SG médiane (IC_{95%}) : **14,4 mois** (13,1 ; 16,3) vs **11,1 mois** (10,0 ; 12,1) avec la chimiothérapie ; hazard ratio (IC_{95%}) : 0,69 (0,60 – 0,81).
 - Taux de SG à 12 mois : **57,3 %** (52,6 ; 61,6) vs **46,4 %** (41,8 ; 50,8) avec la chimiothérapie.

Pour consulter la place dans la stratégie thérapeutique, reportez-vous à la page 42.

5. QUELS RÉSULTATS DANS LE TRAITEMENT DE LA JONCTION ŒSO-GASTRIQUE

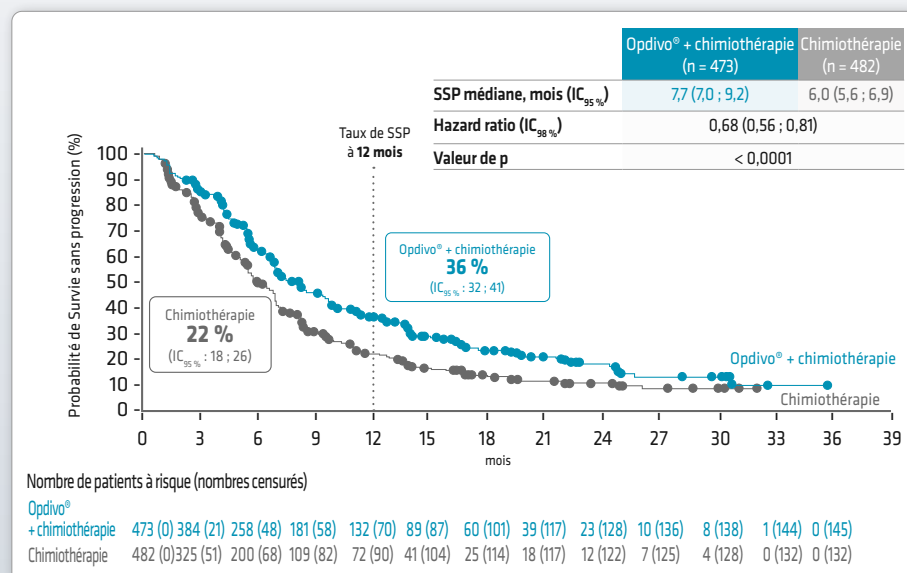
DE L'ADÉNOCARCINOME GASTRIQUE, (JOG) OU DE L'ŒSOPHAGE ?



UNE SURVIE SANS PROGRESSION SIGNIFICATIVEMENT AMÉLIORÉE (SUIVI MINIMUM DE 12,1 MOIS)¹⁴

■ Survie sans progression (SSP)* chez les patients avec un CPS PD-L1 ≥ 5

Co-critère primaire d'efficacité de l'étude¹⁴



■ Parmi les patients exprimant un CPS PD-L1 ≥ 5, le traitement par Opdivo® + chimiothérapie a entraîné :

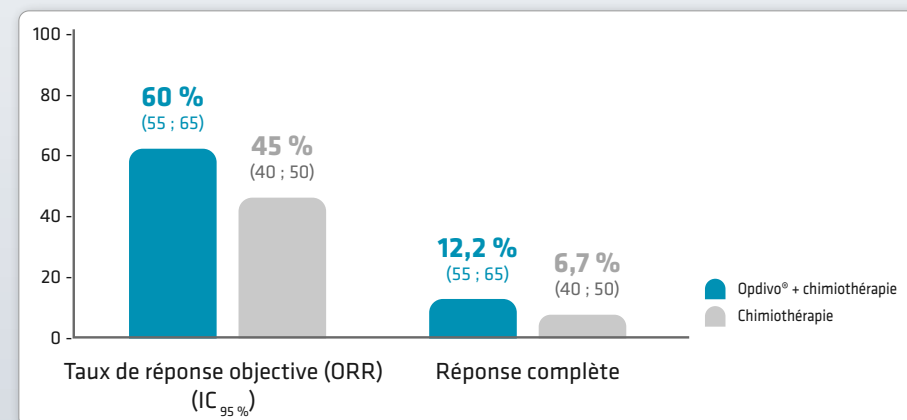
- Une réduction de 32 % du risque de progression ou de décès vs chimiothérapie.

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

TAUX DE RÉPONSE OBJECTIVE CHEZ LES PATIENTS CPS PD-L1 ≥ 5 (ÉVALUÉ PAR UNE REVUE CENTRALISÉE INDÉPENDANTE EN AVEUGLE)¹

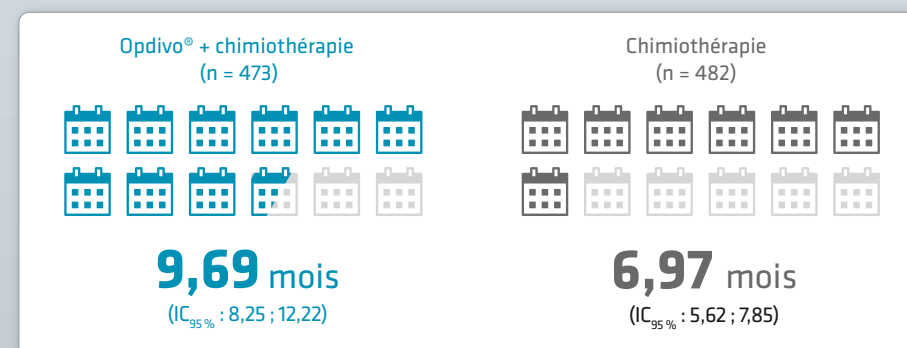
■ Réponses tumorales chez les patients avec un CPS PD-L1 ≥ 5

Critère secondaire d'efficacité de l'étude (suivi à 12,1 mois)



■ Durée médiane de la réponse chez les patients avec un CPS PD-L1 ≥ 5

Critère secondaire d'efficacité de l'étude (suivi à 19,4 mois)



Pour consulter la place dans la stratégie thérapeutique, reportez-vous à la page 42.

* Évalué par un comité de revue indépendant centralisé en aveugle.¹

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché ; CPS : Combined Positive Score ; PD-L1 : Programmed Death-Ligand 1 ; IC : Intervalle de Confiance.

5. QUELS RÉSULTATS DANS LE TRAITEMENT DE LA JONCTION ŒSO-GASTRIQUE

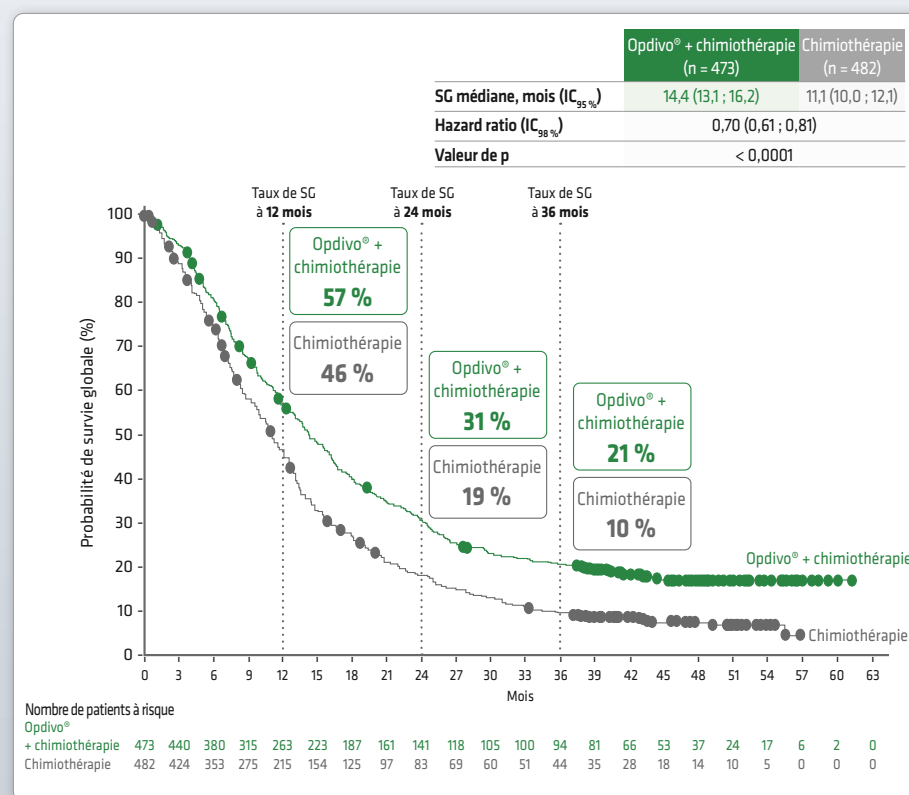
DE L'ADÉNOCARCINOME GASTRIQUE, (JOG) OU DE L'ŒSOPHAGE ?



DONNÉES COMPLÉMENTAIRES À 36,2 MOIS
ANALYSE EXPLORATOIRE NON ÉVALUÉE ET NON VALIDÉE PAR LES AUTORITÉS DE SANTÉ À CE JOUR, PRÉSENTÉE À TITRE DESCRIPTIF¹⁵

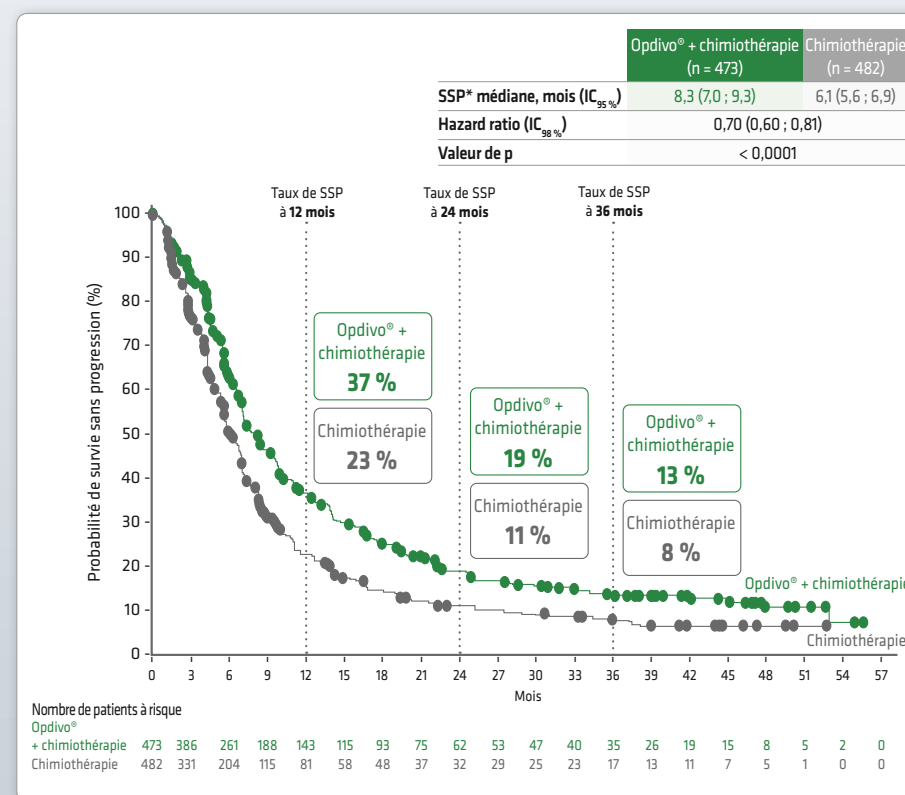
■ Survie globale* (SG) chez les patients présentant un CPS PD-L1 ≥ 5

Co-critère primaire d'efficacité de l'étude – Courbes de Kaplan-Meier (suivi minimum de 36,2 mois)



■ Survie sans progression* (SSP) chez les patients présentant un CPS PD-L1 ≥ 5

Co-critère primaire d'efficacité de l'étude – Courbes de Kaplan-Meier (suivi minimum de 36,2 mois)



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

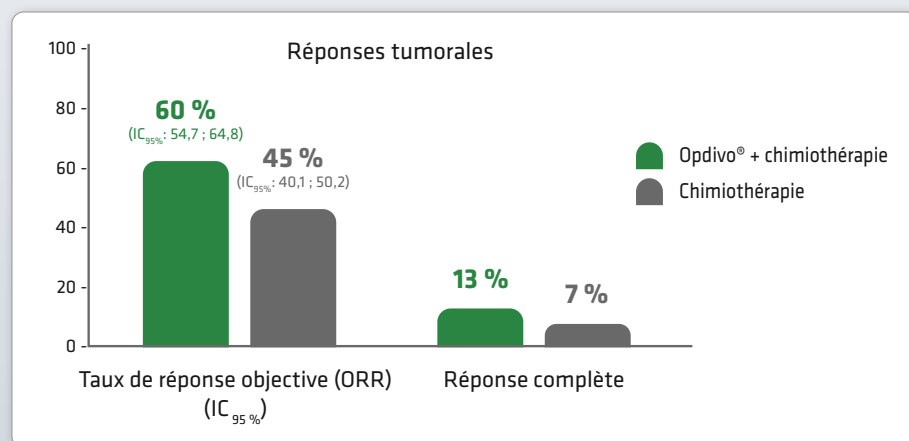
*Nombre de répondeurs.

5. QUELS RÉSULTATS DANS LE TRAITEMENT DE LA JONCTION ŒSO-GASTRIQUE

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

**DONNÉES COMPLÉMENTAIRES À 36,2 MOIS
ANALYSE EXPLORATOIRE NON ÉVALUÉE ET NON
VALIDÉE PAR LES AUTORITÉS DE SANTÉ À CE JOUR,
PRÉSENTÉE À TITRE DESCRIPTIF¹⁵**

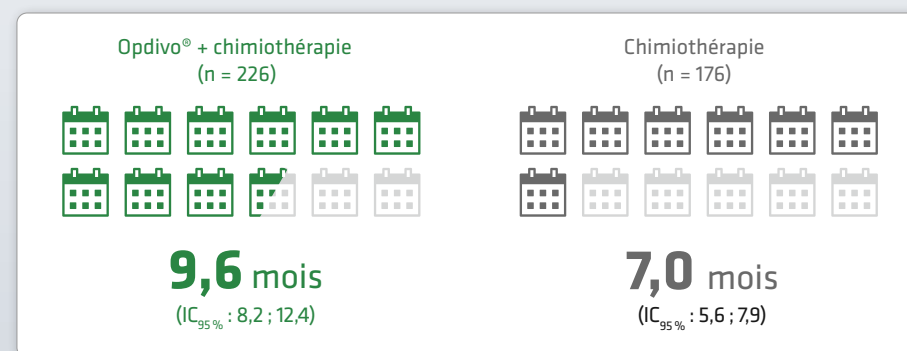
- Critère secondaire : réponses tumorales chez les patients présentant un CPS PD-L1 ≥ 5 (suivi minimum de 36,2 mois)



DE L'ADÉNOCARCINOME GASTRIQUE, (JOG) OU DE L'ŒSOPHAGE ?



- Critère secondaire : durée médiane de la réponse chez les patients présentant un CPS PD-L1 ≥ 5 (suivi minimum de 36,2 mois)





DONNÉES DE TOLÉRANCE DE L'ÉTUDE* (SUIVI MINIMUM DE 12,1 MOIS)¹⁴

■ Effets indésirables liés au traitement chez tous les patients randomisés

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

Les données sont exprimées en n (%).

DONNÉES DE TOLÉRANCE DE L'ÉTUDE* (SUIVI MINIMUM DE 12,1 MOIS)¹⁴

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

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

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

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

ASAT : ASpartate AminoTransférases ; ALAT : ALanine AminoTransférases.



DONNÉES DE TOLÉRANCE DE L'ÉTUDE* (SUIVI MINIMUM DE 12,1 MOIS)¹⁴

■ Interruptions de traitement

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

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

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

[‡] Achèvement du traitement (n = 20) ; bénéfice clinique maximal (n = 10) ; deux cas chacun de décès, de baisse du performance status, de perte de vue et déménagement du patient ; et un cas chacun d'aggravation clinique (synovite de la main de grade 2), patient ne répondant plus aux critères de l'étude, demande du patient de recevoir le traitement à domicile, mauvaise ou non-compliance, traitement suspendu en raison d'un effet indésirable, et lésions pulmonaires et osseuses peu claires.

[§] Bénéfice clinique maximal (n = 25) ; mauvaise ou non-compliance (n = 4) ; trois cas chacun de patients ne répondant plus aux critères de l'étude et de décès ; deux cas chacun de perte de vue et de chirurgie ; et un cas chacun de mauvais performance status, de carcinomatose méningée, de progression clinique, de progression de la maladie confirmée par imagerie centralisée (revue centralisée indépendante en aveugle), progression crânienne, décision de l'investigateur, poursuite par le patient d'un traitement alternatif, report ou arrêt du traitement (selon le protocole), patient incapable de tolérer le traitement, et demande d'arrêt du traitement par le patient.

FOLFOX : oxaliplatine, leucovorine, fluorouracile ; **CAPOX** : oxaliplatine, capecitabine ; **HER-2** : Human Epidermal growth factor Receptor-2 ; **CPS** : Combined Positive Score ; **PD-L1** : Programmed Death-Ligand 1 ; **IC** : Intervalle de Confiance.

DONNÉES COMPLÉMENTAIRES À 36,2 MOIS ANALYSE EXPLORATOIRE NON ÉVALUÉE ET NON VALIDÉE PAR LES AUTORITÉS DE SANTÉ À CE JOUR, PRÉSENTÉE À TITRE DESCRIPTIF¹⁵

■ Effets indésirables liés au traitement chez tous les patients randomisés (suivi minimum à 36,2 mois)

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

*** Patients ayant reçu au moins une dose du traitement. Inclus : les effets indésirables rapportés entre la première dose et 30 jours après la dernière dose du traitement de l'étude. Toute relation entre le traitement et les événements indésirables signalés chez les patients ayant reçu Opdivo® plus chimiothérapie a été attribuée soit à Opdivo®, soit à l'une des chimiothérapies, soit aux deux.

Effets indésirables évalués selon les critères communs de terminologie pour les effets indésirables du *National Cancer Institute* (version 4.0) et le Dictionnaire médical des affaires réglementaires (version 25.0).

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

ASAT : ASpartate AminoTransférases ; **ALAT** : ALanine AminoTransférases ; **EI** : Effets Indésirables.

OPDIVO® EN MONOTHÉRAPIE¹

Résumé du profil de sécurité

Chez les patients adultes, dans l'ensemble des données poolées de nivolumab en monothérapie dans différents types de tumeur (n = 4646) avec un suivi minimum de 2,3 à 28 mois :

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

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

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

Opdivo® en monothérapie : Effets indésirables très fréquents et fréquents

	Très fréquents (≥ 10 %)	Fréquents (≥ 1 % à < 10 %)
Infections et infestations	Infection des voies aériennes supérieures	Pneumonie*, bronchite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphopénie ^Δ , anémie ^Δ , leucopénie ^Δ , neutropénie* ^Δ , thrombopénie ^Δ	
Affections du système immunitaire		Réaction liée à la perfusion (incluant syndrome de libération de cytokine), hypersensibilité (incluant réaction anaphylactique)
Affections endocriniennes		Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, thyroïdite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit, hyperglycémie ^Δ	Déshydratation, perte de poids, hypoglycémie ^Δ
Affections du système nerveux	Céphalée	Neuropathie périphérique, sensation vertigineuse
Affections oculaires		Vision trouble, sécheresse oculaire
Affections cardiaques		Tachycardie, fibrillation auriculaire
Affections vasculaires		Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée*, toux	Pneumopathie inflammatoire*, épanchement pleural
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, vomissements, nausée, douleurs abdominales, constipation	Colite*, stomatite, sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée ^Δ , prurit	Vitiligo, peau sèche, érythème, alopecie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur musculo-squelettique ^Δ , arthralgie	Arthrite
Affections du rein et des voies urinaires		Insuffisance rénale (incluant insuffisance rénale aiguë)*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, fièvre	Douleur, douleur thoracique, œdème ^Δ
Investigations^Δ	Augmentation du taux d'ASAT, hyponatrémie, hypoalbuminémie, augmentation du taux des phosphatases alcalines, augmentation du taux de créatinine, augmentation du taux d'ALAT, augmentation de la lipase, hyperkaliémie, augmentation de l'amylase, hypocalcémie, hypomagnésémie, hypokaliémie, hypercalcémie	Augmentation du taux de bilirubine totale, hypernatrémie, hypermagnésémie

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

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

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

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

ASAT : ASpartate AminoTransférases ; ALAT : ALanine AminoTransférases ; RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.

OPDIVO® EN MONOTHÉRAPIE¹

Opdivo® en monothérapie :

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

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

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

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

GVHD : Graft Versus Host Disease.

Opdivo® en monothérapie :

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

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

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

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

ASAT : ASpartate AminoTransférases ; ALAT : ALanine AminoTransférases ; RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.

OPDIVO® EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE

Résumé du profil de sécurité

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

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

Opdivo® en association à une chimiothérapie : Effets indésirables très fréquents et fréquents

Effets indésirables	Très fréquents (≥ 10 %)	Fréquents (≥ 1 % à < 10 %)
Infections et infestations		Infection des voies aériennes supérieures, pneumonie*
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie ^Δ , anémie ^Δ , leucopénie ^Δ , lymphopénie ^Δ , thrombopénie ^Δ	Neutropénie fébrile*
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité, réaction liée à la perfusion (incluant syndrome de libération de cytokine)
Affections endocriniennes		Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, diabète sucré
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit, hyperglycémie ^Δ , hypoglycémie ^Δ	Hypoalbuminémie, hypophosphatémie
Affections du système nerveux	Neuropathie périphérique	Paresthésie, sensation vertigineuse, céphalées
Affections oculaires		Sécheresse oculaire, vision trouble
Affections cardiaques		Tachycardie, fibrillation auriculaire
Affections vasculaires		Thrombose ^Δ , hypertension, vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Pneumopathie inflammatoire*, dyspnée
Affections gastro-intestinales	Diarrhée*, stomatite, vomissements, nausée, douleurs abdominales, constipation	Colite, sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée ^Δ , prurit	Syndrome d'érythrodermie palmo-plantaire, hyperpigmentation de la peau, alopecie, peau sèche, érythème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur musculosquelettique ^Δ	Arthralgie, faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires		Insuffisance rénale*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, fièvre, œdème (incluant œdème périphérique)	Malaise
Investigations	Hypocalcémie ^Δ , augmentation du taux d'ASAT ^Δ , augmentation du taux d'ALAT ^Δ , hyponatrémie ^Δ , augmentation de l'amylase, hypomagnésémie ^Δ , augmentation du taux de phosphatases alcalines ^Δ , hypokaliémie ^Δ , augmentation du taux de créatinine ^Δ , augmentation de la lipase, hyperkaliémie ^Δ , augmentation du taux de bilirubine totale ^Δ	Hypernatrémie ^Δ , hypercalcémie ^Δ , hypermagnésémie ^Δ

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

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

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

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

OPDIVO® EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE¹

Opdivo® en association à une chimiothérapie :
Effets indésirables de grades 3 à 5 - Données poolées dans différents types de tumeur

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

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

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

Opdivo® en association à une chimiothérapie :
Effets indésirables de grades 3-4 - Données poolées dans différents types de tumeur

Anomalies de valeurs biologiques	Grades 3-4 (%)
Anémies*	14,7
Thrombopénies	6,2
Leucopénies	11,7
Lymphopénies	13,6
Neutropénies	26,3
Augmentations du taux de phosphatases alcalines	2,0
Augmentations du taux d'ASAT	3,3
Augmentations du taux d'ALAT	2,6
Augmentations du taux de bilirubine totale	1,9
Augmentations du taux de créatinine	1,3
Augmentations de l'amylase	4,5
Augmentations de la lipase	5,2
Hypernatrémies	0,4
Hyponatrémies	8,1
Hyperkaliémies	1,8
Hypokaliémies	5,1
Hypercalcémies	0,7
Hypocalcémies	1,8
Hypermagnésémies	1,5
Hypomagnésémies	2,9
Hyperglycémies	3,7
Hypoglycémies	0,6

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

* Anémie est un terme composite incluant l'anémie ferriprive et la diminution du taux d'hémoglobine.

ASAT : ASpartate AminoTransférases ; **ALAT** : ALanine AminoTransférases ; **CBNPC** : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules ; **RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit.

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

RECOMMANDATIONS DE MODIFICATION DU TRAITEMENT PAR OPDIVO® OU OPDIVO® EN ASSOCIATION SELON LES EFFETS INDÉSIRABLES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE (EII) ^{1,2}

- Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy®, si l'un des traitements est suspendu, l'autre traitement devra aussi être suspendu. Si l'administration est reprise après un temps différé, le traitement en association ou Opdivo® en monothérapie peut être repris sur la base de l'évaluation individuelle du patient.
- Si un patient développe des signes et symptômes de myotoxicité, une surveillance étroite doit être mise en place et le patient doit être adressé à un spécialiste pour évaluation et traitement sans délai.
- En cas d'apparition de signes ou symptômes de SSJ ou de NET, le traitement par Opdivo® en monothérapie ou Opdivo® en association à Yervoy® doit être interrompu et le patient doit être adressé à un service spécialisé pour évaluation et traitement.

- Si le diagnostic de colite d'origine immunologique réfractaire aux corticoïdes est confirmé, l'ajout d'un agent immunosuppresseur alternatif au traitement par corticoïdes ou le remplacement du traitement par corticoïdes doivent être envisagés.
- Des cas de pneumopathies inflammatoires ou interstitielles diffuses sévères, de myotoxicité (myosite, myocardite et rhabdomyolyse), de *Graft Versus Host Disease* (GVHD), ainsi que de rares cas de Nécrolyse Épidermique Toxique (NET), Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dont certains d'issue fatale ont été observés avec le traitement par Opdivo® en monothérapie ou Opdivo® en association à Yervoy®.
- **Opdivo® en monothérapie ou Opdivo® en association à d'autres agents thérapeutiques doit être définitivement arrêté en cas de :**
 - Effets indésirables de Grade 4 ou Grade 3 récidivants.
 - Effets indésirables de Grade 2 ou 3 persistants malgré la prise en charge.

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 Yervoy®.

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














Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy® ou à d'autres agents thérapeutiques, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement.

RECOMMANDATIONS DE MODIFICATION DU
OPDIVO® EN ASSOCIATION SELON LES EFFETS

Opdivo® fait l'objet d'un plan de réduction des risques relatif aux réactions plusieurs mois après la fin du traitement ainsi qu'aux réactions au cours recommandons de la consulter au moment de la prescription.

TRAITEMENT PAR OPDIVO® OU
INDÉSIRABLES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE (EII)¹

immunomédiées dans différentes classes d'organes, pouvant apparaître de la perfusion, comprenant une carte destinée aux patients. Nous vous

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

Les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).⁴

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

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 Yervoy®.

CHC : Carcinome Hépatocellulaire ; **EII :** Effets Indésirables d'origine Immunologique ; **RCP :** Résumé des Caractéristiques du Produit.

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










Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy® ou à d'autres agents thérapeutiques, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement.

RECOMMANDATIONS DE MODIFICATION DU
OPDIVO® EN ASSOCIATION SELON LES EFFETS

Opdivo® fait l'objet d'un plan de réduction des risques relatif aux réactions plusieurs mois après la fin du traitement ainsi qu'aux réactions au cours recommandons de la consulter au moment de la prescription.

TRAITEMENT PAR OPDIVO® OU
INDÉSIRABLES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE (EII)¹

immunomédiées dans différentes classes d'organes, pouvant apparaître de la perfusion, comprenant une carte destinée aux patients. Nous vous

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

Les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).⁴

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

b. La recommandation pour l'utilisation d'un traitement substitutif hormonal est fournie en rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP Opdivo®. **c.** La tolérance de la reprise du traitement par Opdivo®, chez les patients ayant présentés précédemment une myocardite d'origine immunologique, n'est pas connue.

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 Yervoy®.

CHC : Carcinome Hépatocellulaire ; **EII** : Effets Indésirables d'origine Immunologique ; **RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit. **Pour plus d'informations, veuillez consulter le RCP Opdivo® et Yervoy®.**










Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy® ou à d'autres agents thérapeutiques, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement.

RECOMMANDATIONS DE MODIFICATION DU
OPDIVO® EN ASSOCIATION SELON LES EFFETS

Opdivo® fait l'objet d'un plan de réduction des risques relatif aux réactions plusieurs mois après la fin du traitement ainsi qu'aux réactions au cours recommandons de la consulter au moment de la prescription.

TRAITEMENT PAR OPDIVO® OU
INDÉSIRABLES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE (EII)¹

immunomédiées dans différentes classes d'organes, pouvant apparaître de la perfusion, comprenant une carte destinée aux patients. Nous vous

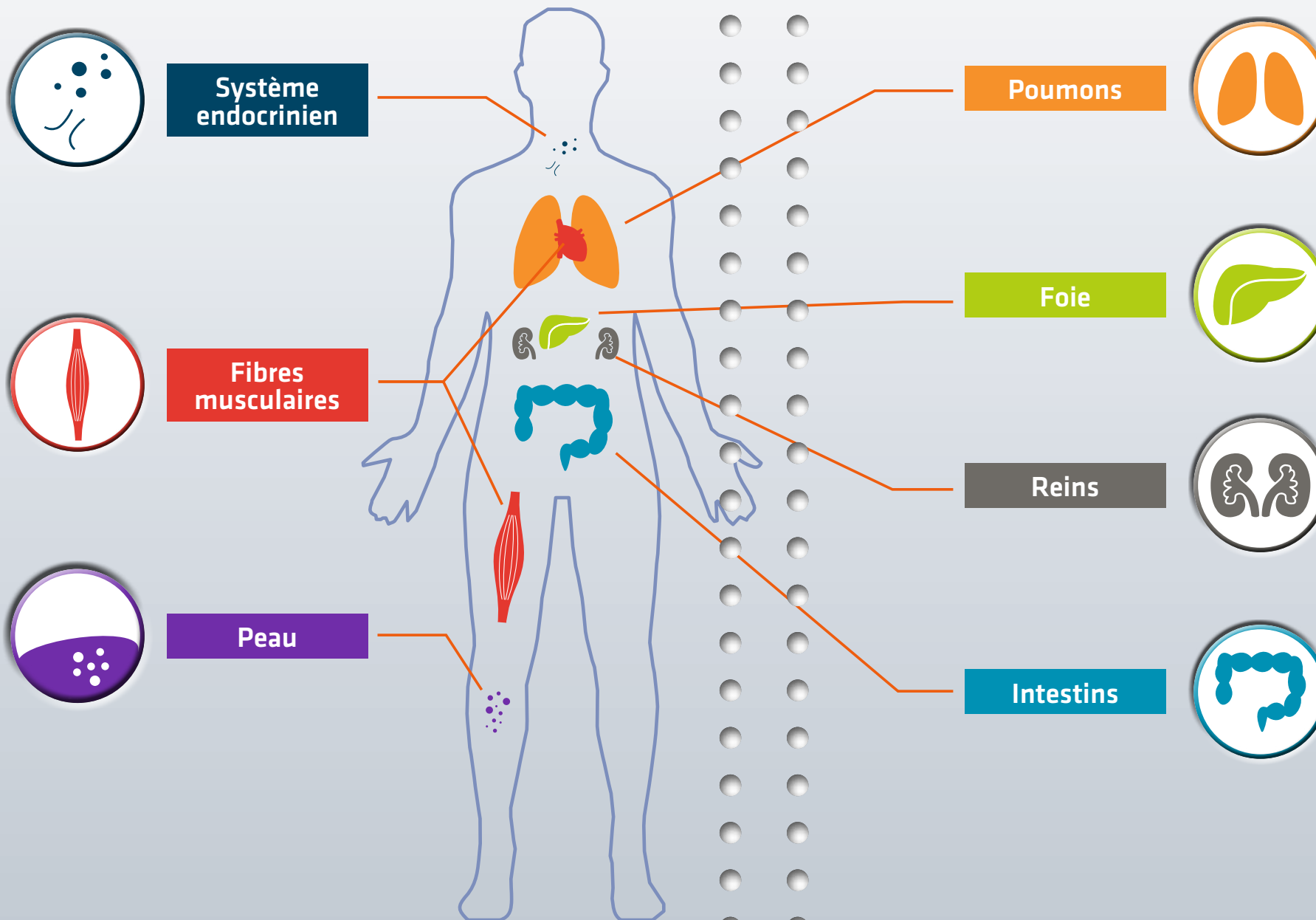
EII	SÉVÉRITÉ	MODIFICATION DE TRAITEMENT
Effets indésirables cutanés 	Éruption cutanée de Grade 3	 Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes.
	Éruption cutanée de Grade 4	 Arrêt définitif du traitement.
	Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou Nécrolyse Épidermique Toxique (NET)	 Arrêt définitif du traitement (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP Opdivo® et du RCP Yervoy®).
Myocardite 	Myocardite de Grade 2	 Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes. ^c
	Myocardite de Grade 3 ou 4	 Arrêt définitif du traitement.
Autres effets indésirables	Grade 3 (première apparition)	 Suspendre la(les) dose(s).
	Grade 4 ou Grade 3 récidivant ; Grade 2 ou 3 persistant malgré une modification de traitement ; impossibilité de réduire la dose de corticoïdes à 10 mg de prednisone ou équivalent par jour	 Arrêt définitif du traitement.

Les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).⁴

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

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 Yervoy®.

CHC : Carcinome Hépatocellulaire ; **EII** : Effets Indésirables d'origine Immunologique ; **RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit.
Pour plus d'informations, veuillez consulter le RCP Opdivo® et Yervoy®.
 Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy® ou à d'autres agents thérapeutiques, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement.



EII : Effets Indésirables d'origine Immunologique.

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

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



Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique^{1,17,18}

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

Recommandations de prise en charge

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

SIGNES ET SYMPTÔMES tels que modifications radiologiques (ex : opacités focales en verre dépoli, infiltrats localisés) ; dyspnée ; hypoxie, ou autres symptômes faisant suspecter un effet indésirable d'origine pneumologique.

Des pneumopathies inflammatoires ou interstitielles diffuses sévères, dont des cas d'issue fatale, ont été observées avec Opdivo® en monothérapie ou Opdivo® en association à Yervoy®.

GRADE 2

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

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

GRADE 3 OU 4

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

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

Amélioration

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

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

Aggravation ou absence d'amélioration

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

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



Colite et diarrhée d'origine immunologique^{1,17,18}

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

Recommandations de prise en charge

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

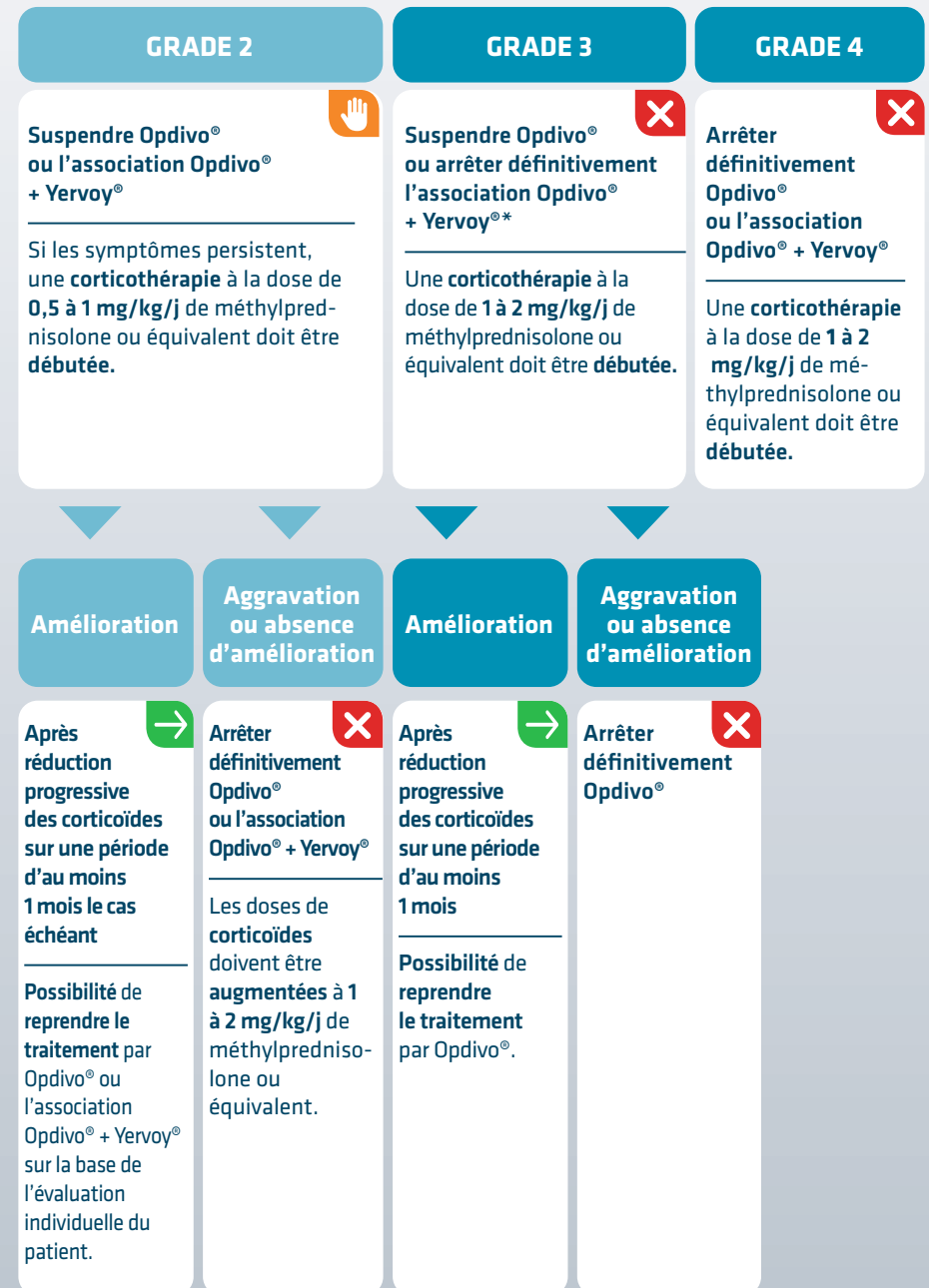
SIGNES ET SYMPTÔMES tels que diarrhées ; douleurs abdominales ; présence de mucus ou de sang dans les selles ou autres symptômes faisant suspecter un effet indésirable d'origine gastro-intestinale.

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

EII : Effets Indésirables d'origine Immunologique.

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

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





Hépatite d'origine immunologique^{1,17,18}

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

Recommandations de prise en charge

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

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

GRADE 2

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



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

GRADE 3 OU 4

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



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

Amélioration

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



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

Aggravation ou absence d'amélioration

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



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



Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique^{1,17,18}

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

Recommandations de prise en charge

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

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

GRADE 2 ou 3

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



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

GRADE 4

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



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

Amélioration

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



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

Aggravation ou absence d'amélioration

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



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



Endocrinopathies d'origine immunologique^{1,17,18}

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

Recommandations de prise en charge

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

SIGNES ET SYMPTÔMES tels que fatigue, des céphalées, des modifications de l'état mental, des douleurs abdominales, un transit intestinal inhabituel, et une hypotension ou des symptômes non spécifiques qui peuvent ressembler à d'autres causes telles que des métastases cérébrales ou une maladie sous-jacente.

À moins qu'une autre étiologie n'ait été identifiée, les signes et symptômes d'endocrinopathie doivent être considérés comme d'origine immunologique. Les patients doivent être surveillés pour déceler l'apparition de signes et symptômes d'endocrinopathie, d'hyperglycémie et des modifications de la fonction thyroïdienne (au début du traitement, à intervalles réguliers en cours de traitement et si cliniquement indiqué).

Hypothyroïdie symptomatique

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



Un traitement substitutif en hormone thyroïdienne doit être **débuté**, si nécessaire.

Une **corticothérapie** à la dose de **1 à 2 mg/kg/j** de méthylprednisolone ou équivalent doit également être **envisagée**, en cas de **suspicion d'une inflammation** aiguë de la thyroïde.

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



Hyperthyroïdie symptomatique

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



Un traitement par antithyroïdiens doit être **débuté**, si nécessaire.

Une **corticothérapie** à la dose de **1 à 2 mg/kg/j** de méthylprednisolone ou équivalent doit également être **envisagée**, en cas de **suspicion d'une inflammation** aiguë de la thyroïde.

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



Amélioration

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

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



Endocrinopathies d'origine immunologique^{1,17,18} suite

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

Recommandations de prise en charge

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

SIGNES ET SYMPTÔMES tels que fatigue, des céphalées, des modifications de l'état mental, des douleurs abdominales, un transit intestinal inhabituel, et une hypotension ou des symptômes non spécifiques qui peuvent ressembler à d'autres causes telles que des métastases cérébrales ou une maladie sous-jacente.

À moins qu'une autre étiologie n'ait été identifiée, les signes et symptômes d'endocrinopathie doivent être considérés comme d'origine immunologique. Les patients doivent être surveillés pour déceler l'apparition de signes et symptômes d'endocrinopathie, d'hyperglycémie et des modifications de la fonction thyroïdienne (au début du traitement, à intervalles réguliers en cours de traitement et si cliniquement indiqué).

Insuffisance surrénalienne symptomatique

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

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

**GRADE 3
ou 4**
Arrêter
définitive-
ment
Opdivo®
ou l'as-
sociation
Opdivo® +
Yervoy®

Hypophysite symptomatique

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

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

GRADE 4
Arrêter
définitive-
ment
Opdivo®
ou l'as-
sociation
Opdivo® +
Yervoy®

Diabète symptomatique

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

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

GRADE 4
Arrêter
définitive-
ment
Opdivo® ou
l'association
Opdivo® +
Yervoy®

Amélioration

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

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



Effets indésirables cutanés d'origine immunologique^{1,17,18}

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

Recommandations de prise en charge

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

L'utilisation d'Opdivo® ou d'Opdivo® en association à Yervoy® doit être considérée avec précaution chez un patient ayant présenté un effet indésirable cutané sévère ou ayant menacé le pronostic vital lors d'un précédent traitement anticancéreux stimulant l'immunité.

De rares cas de Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de Nécrolyse Épidermique Toxique (NET), dont certains d'issue fatale, ont été observés.

GRADE 3

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



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

GRADE 4

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



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

Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) Nécrolyse Épidermique Toxique (NET)

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



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



EII : Effets Indésirables d'origine Immunologique.

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

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



Myotoxicités d'origine immunologique^{1,17,18}

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

Recommandations de prise en charge

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

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

Myosite

Myocardite

Rhabdomyolyse

Si un patient développe des signes et symptômes de myotoxicité :

- une surveillance étroite doit être mise en place,
- et le patient doit être adressé à un spécialiste pour évaluation et traitement sans délai.

Sur la base de la sévérité de la myotoxicité, Opdivo® ou l'association Opdivo® + Yervoy® doit être suspendu ou arrêté et un traitement approprié instauré*.

Myocardite

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

GRADE 2



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

GRADE 3



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

GRADE 4



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










EII : Effets Indésirables d'origine Immunologique.

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

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

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

PRÉCAUTIONS LIÉES À L'UTILISATION D'OPDIVO® : POPULATIONS PARTICULIÈRES¹

	Population pédiatrique	La sécurité et l'efficacité d'Opdivo® chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies, sauf chez les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome. Les données de sécurité à long terme ne sont pas disponibles pour l'utilisation du nivolumab chez les adolescents âgés de 12 ans et plus.
	Patients âgés	<ul style="list-style-type: none"> Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans). Patient ≥ 75 ans dans le CO/CJOG adjuvant : données trop limitées pour tirer des conclusions.
	Insuffisance rénale	<ul style="list-style-type: none"> Insuffisance rénale légère ou modérée : aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Insuffisance rénale sévère : données trop limitées à ce jour.
	Insuffisance hépatique	<ul style="list-style-type: none"> Insuffisance hépatique légère (bilirubine totale $1,0$ à $1,5 \times$ la LSN ou ASAT $>$ la LSN) ou modérée (bilirubine totale $> 1,5$ à $3 \times$ la LSN, quel que soit le taux des ASAT) : aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale $> 3 \times$ la LSN, quel que soit le taux des ASAT) : Opdivo® doit être administré avec précaution.
	Femme enceinte, allaitante ou susceptible de procréer	<ul style="list-style-type: none"> Grossesse : L'utilisation d'Opdivo® n'est pas recommandée chez la femme enceinte ou en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception efficace, à moins que le bénéfice clinique attendu dépasse le risque potentiel. Une méthode efficace de contraception doit être utilisée pendant toute la durée du traitement et poursuivie pendant 5 mois après la dernière perfusion d'Opdivo®. Allaitement : Ne pas utiliser pendant l'allaitement.
	Fertilité	L'effet d'Opdivo® sur la fertilité masculine et féminine n'est pas connu.
	Aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	Opdivo® peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La prudence est donc requise lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.
	Patients bénéficiaires d'une greffe d'organe solide	Prendre en compte les bénéfices du traitement par Opdivo® par rapport au risque potentiel de rejet d'organe.
	Patients ayant reçu une GCSH allogénique	Prendre en compte les bénéfices du traitement par Opdivo® par rapport au risque potentiel de réaction aiguë du greffon contre l'hôte (GVHD : <i>Graft Versus Host Disease</i>) chez ces patients.

PRÉCAUTIONS SPÉCIFIQUES À LA MALADIE¹

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



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

- score de performance initial ≥ 2
- patients n'ayant pas reçu de radiochimiothérapie (RCT) concomitante avant la chirurgie
- tumeur résécable de stade IV
- maladie auto-immune active
- contexte médical nécessitant une immunosuppression par voie systémique

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

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

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

ASAT : ASpartate AminoTransférase ; CJOG : Cancer de la Jonction Œso-gastrique ; CO : Cancer de l'Œsophage ; GCSH : Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques ; LSN : Limite Supérieure de la Normale.

PRÉCAUTIONS SPÉCIFIQUES À LA MALADIE¹

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

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

- score de performance initial ≥ 2
- antécédents de métastases cérébrales
- maladie auto-immune active
- contexte médical nécessitant une immunosuppression par voie systémique
- patients à haut risque de saignements ou de fistule due à une invasion tumorale apparente dans les organes adjacents à la tumeur œsophagienne



CheckMate
648

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

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

CEO : Carcinome Épidermoïde de l'Œsophage ; **ECOG** : Eastern Cooperative Oncology Group ; **JOG** : Jonction Œso-gastrique ; **HER-2** : Human Epidermal growth factor Receptor-2 ; **RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit.

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

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

- score de performance ECOG initial ≥ 2
- métastases du système nerveux central non traitées
- maladie auto-immune active, connue ou suspectée
- contexte médical nécessitant une immunosuppression par voie systémique



CheckMate
649

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

Les patients avec un statut HER-2 positif connu ont été exclus de l'étude CA209649. Les patients avec un statut indéterminé ont été inclus dans l'étude et ont représenté 40,3 % des patients (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques » du RCP d'Opdivo®).

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

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

PRÉCAUTIONS LIÉES À L'UTILISATION D'OPDIVO® EN MONOTHÉRAPIE OU EN ASSOCIATION¹

Contre-indication

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

Interactions médicamenteuses

- L'inhibition ou l'induction des enzymes du cytochrome P450 (CYP 450) ou d'autres enzymes métabolisant les médicaments, lors de la co-administration de médicaments ne devraient pas entraîner de modification des paramètres pharmacocinétiques d'Opdivo®.

Immunosuppression systémique

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

Incompatibilités

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

Excipient à effet notoire

- Chaque mL de solution à diluer contient 0,1 mmol (ou 2,5 mg) de sodium. À prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé contrôlé.
- Opdivo® contient du polysorbate 80 (E433) :
 - 0,94 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon de 4 mL,
 - 2,14 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon de 10 mL,
 - 2,6 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon de 12 mL,
 - 5,0 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon de 24 mL.
 Le polysorbate peut entraîner des réactions allergiques.

Surdosage

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

Réactions liées à la perfusion

- Des réactions sévères liées à la perfusion ont été rapportées dans les essais cliniques d'Opdivo® (voir rubrique « Effets indésirables » du RCP d'Opdivo®).
- En cas de réaction sévère liée à la perfusion ou pouvant menacer le pronostic vital, la perfusion d'Opdivo® doit être arrêtée et un traitement médical approprié doit être administré.
- Les patients présentant une réaction liée à la perfusion d'intensité légère à modérée peuvent recevoir Opdivo® sous surveillance étroite et avec l'utilisation d'une prémédication suivant les recommandations locales de traitement pour la prophylaxie des réactions liées à la perfusion.
- Chez les patients traités par Opdivo® en monothérapie, l'incidence des hypersensibilités/réactions liées à la perfusion était de 4,0 % (188/4646), incluant 9 cas de Grade 3 et 3 cas de Grade 4.
- Chez les patients traités par nivolumab en association à une chimiothérapie, l'incidence des hypersensibilités/réactions liées à la perfusion était de 8,2 % (148/1 800). Des cas de Grade 2, Grade 3, et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 4,6 % (83/1 800), 1,1 % (20/1 800), et 0,2 % (3/1 800) des patients.

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

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

MISES EN GARDE SPÉCIALES¹

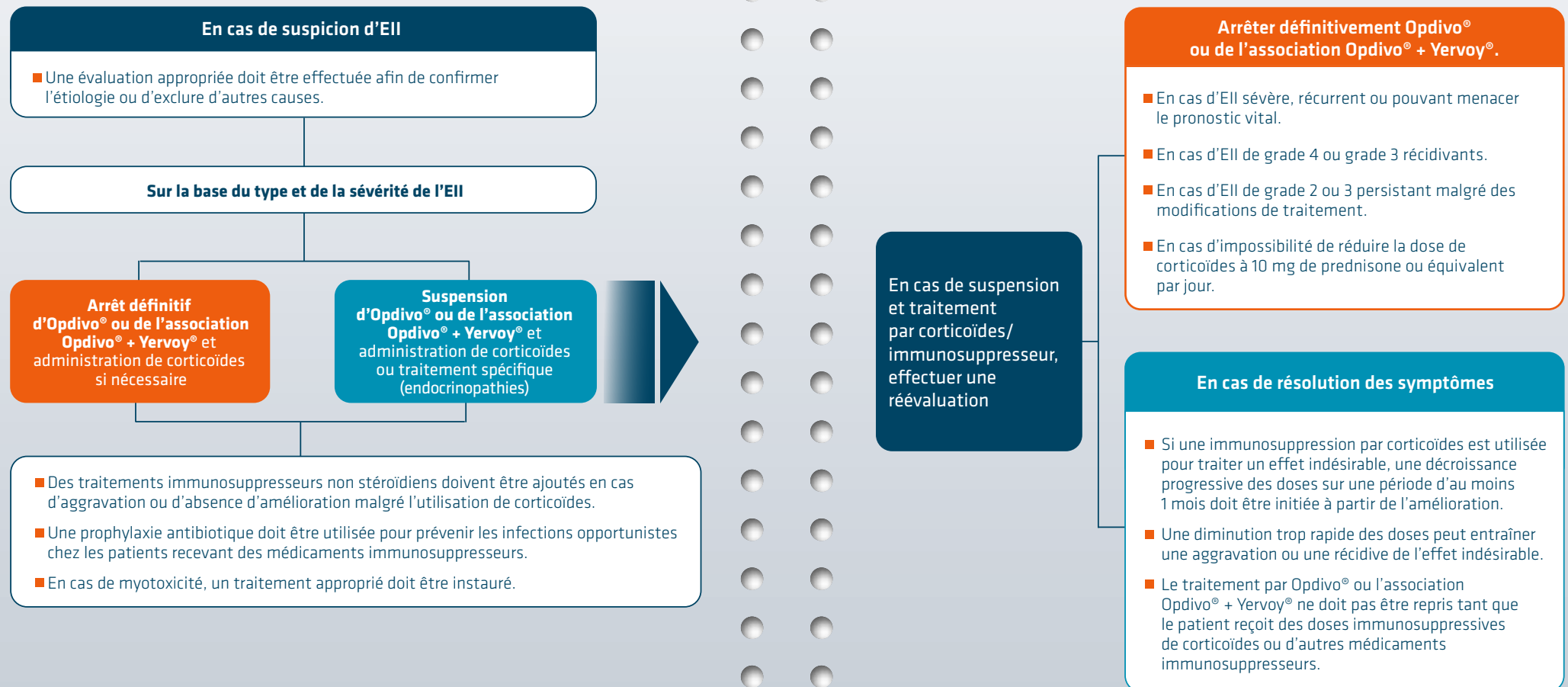
Opdivo® fait l'objet d'un plan de réduction des risques relatif aux réactions immunomédiées dans différentes classes d'organes, pouvant apparaître plusieurs mois après la fin du traitement ainsi qu'aux réactions au cours de la perfusion, comprenant une carte destinée aux patients.

- Opdivo® ou Opdivo® en association à d'autres agents thérapeutiques est associé à des Effets Indésirables d'origine Immunologique (EII). La plupart des EII se sont améliorés ou résolus avec une prise en charge appropriée, incluant l'initiation de corticoïdes et des modifications de traitement (incluant suspension ou arrêt du traitement).
- Lorsqu'Opdivo® est administré en association à une chimiothérapie, consulter le RCP des composants respectifs du traitement en association concernant la posologie. Si l'un des traitements est suspendu, les autres traitements peuvent être continués. Si l'administration est reprise après un temps différé, le traitement en association, Opdivo® en monothérapie ou la chimiothérapie seule peut être repris sur la base de l'évaluation individuelle du patient.
- Des effets indésirables d'origine immunologique affectant plus d'un système d'organes peuvent survenir simultanément.
- Les patients doivent être continuellement surveillés (au moins jusqu'à 5 mois après la dernière perfusion), un effet indésirable avec Opdivo® pouvant survenir à tout moment pendant ou après l'arrêt du traitement.

- Chez les patients atteints d'une Maladie Auto-Immune (MAI) préexistante, les données issues d'études observationnelles suggèrent un risque accru d'effets indésirables immuno-médiés après un traitement par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire par rapport aux patients ne présentant pas de MAI préexistante. De plus, des poussées de la MAI sous-jacente étaient fréquentes, mais la majorité étaient d'intensité légère et gérables.
- L'utilisation d'Opdivo® doit être considérée avec précaution chez un patient ayant présenté un effet indésirable cutané sévère ou ayant menacé le pronostic vital lors d'un précédent traitement anticancéreux stimulant l'immunité.
- Si une lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) est observée et confirmée, l'administration d'Opdivo® doit être interrompue et un traitement contre la LHH doit être instauré.
- Le traitement par Opdivo® peut augmenter le risque de rejet chez les bénéficiaires d'une greffe d'organe solide. Il convient de prendre en considération le rapport entre les bénéfices du traitement par Opdivo® et le risque de rejet d'organe chez ces patients.

MISES EN GARDE SPÉCIALES¹

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



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®.

EII : Effets Indésirables d'origine Immunologique ; RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.

PLAN DE GESTION DES RISQUES¹

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 la perfusion comprenant :



Une carte destinée aux patients

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

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

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



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

Vous signalent immédiatement tout effet indésirable

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



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

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

**Information Médicale Bristol Myers Squibb
Disponible 24h/24 et 7j/7**

Tél. : 01 58 83 84 96 - Fax : 01 58 83 66 98
infomed@bms.com

7. POSOLOGIE¹

OPDIVO® EN MONOTHÉRAPIE DANS LE TRAITEMENT ADJUVANT DU CANCER DE L'ŒSOPHAGE OU DE LA JONCTION ŒSO-GASTRIQUE¹

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



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

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

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

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

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

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

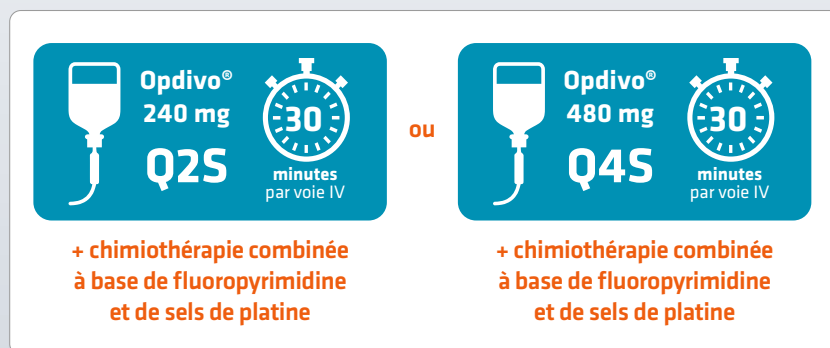
*Q2S = toutes les 2 semaines. **Q4S = toutes les 4 semaines.

IV : IntraVeineuse ; CO : Cancer de l'Œsophage ; CJOG : Cancer de la Jonction Œso-gastrique.

7. POSOLOGIE¹

OPDIVO® EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE DANS LE TRAITEMENT DU CARCINOME ÉPIDERMOÏDE DE L'ŒSOPHAGE AVANCÉ OU MÉTASTATIQUE¹

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



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

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

■ Dose recommandée :

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

ou

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

■ Durée du traitement :

Le traitement par Opdivo® est recommandé jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie.

Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées lorsqu'Opdivo® est administré en monothérapie ou en association à d'autres agents thérapeutiques. Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et la tolérabilité au traitement.

Lorsqu'Opdivo® est administré en association à une chimiothérapie, consulter le RCP des composants respectifs du traitement en association concernant la posologie. Si l'un des traitements est suspendu, les autres traitements peuvent être continués. Si l'administration est reprise après un temps différé, le traitement en association, Opdivo® en monothérapie ou la chimiothérapie seule peut être repris sur la base de l'évaluation individuelle du patient.

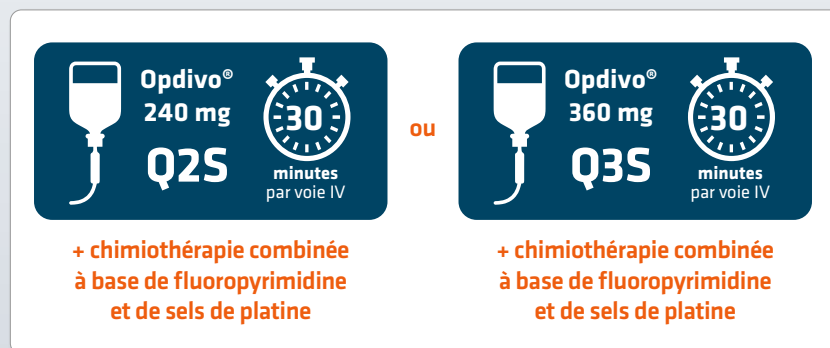
Des réponses atypiques (c'est-à-dire une augmentation initiale transitoire de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles petites lésions au cours des premiers mois, suivi de réduction de la tumeur) ont été observées. Il est recommandé de continuer le traitement par Opdivo® chez les patients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

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

7. POSOLOGIE¹

OPDIVO® EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE DANS LE TRAITEMENT DE L'ADÉNOCARCINOME GASTRIQUE, DE LA JONCTION ŒSO-GASTRIQUE (JOG) OU DE L'ŒSOPHAGE

■ Opdivo® offre deux schémas d'administration (Q2S ou Q3S) pour s'adapter au cycle de la chimiothérapie¹. En 1^{ère} ligne chez les patients ayant un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique (JOG) ou de l'œsophage, HER-2 négatif avec un CPS PD-L1 \geq 5.



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

HER-2 : Human Epidermal growth factor Receptor-2 ; CPS : Combined Positive Score ;
PD-L1 : Programmed Death-Ligand 1 ; Q2S : toutes les 2 semaines ; Q3S : toutes les 3 semaines ; IV : IntraVeineuse ;
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.

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

■ Dose recommandée :

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

ou

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

■ Durée du traitement :

Le traitement par Opdivo® est recommandé jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie.

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

Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées lorsqu'Opdivo® est administré en monothérapie ou en association à d'autres agents thérapeutiques. Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et la tolérabilité au traitement.

Lorsqu'Opdivo® est administré en association à une chimiothérapie, consulter le RCP des composants respectifs du traitement en association concernant la posologie. Si l'un des traitements est suspendu, les autres traitements peuvent être continués. Si l'administration est reprise après un temps différé, le traitement en association, Opdivo® en monothérapie ou la chimiothérapie seule peut être repris sur la base de l'évaluation individuelle du patient.

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

FORME PHARMACEUTIQUE ET CONDITIONNEMENT¹

Opdivo® 10 mg/mL solution à diluer pour perfusion



Photo non contractuelle

4 présentations disponibles pour Opdivo® :

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

PRÉCAUTIONS DE CONSERVATION¹

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

Quand le flacon n'est pas ouvert

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

Quand le flacon est ouvert

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

D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion préparée doit être utilisée immédiatement, indépendamment du diluant.

Une manipulation aseptique doit être assurée durant la préparation de la perfusion.

Si la perfusion n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation après dilution et jusqu'à l'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

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

MATÉRIEL NÉCESSAIRE POUR LA PRÉPARATION ¹

Utiliser :

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

La perfusion d'Opdivo® est compatible avec :

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

LES ÉTAPES DE PRÉPARATION POUR PERFUSION D'OPDIVO® ¹

- Conditions aseptiques



1- Contrôler la solution

- **Inspecter la solution à diluer d'Opdivo®** pour mettre en évidence la présence de particules étrangères ou d'une coloration anormale.
- **Ne pas secouer le flacon.**
- **La solution d'Opdivo® est un liquide clair à opalescent, incolore à jaune pâle.**
- **Jeter le flacon si la solution est trouble, d'une coloration anormale, ou contient un type de particules autre que quelques particules translucides à blanches.**



2- Préparer la perfusion

- Conditions aseptiques

Prélever 24 mL de solution pour perfusion d'Opdivo® en utilisant une **seringue stérile** de volume approprié.

Sans dilution

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

OU

Avec dilution

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

Solution injectable
de chlorure de sodium
de 9 mg/mL
(0,9 %)



ou



Solution injectable
de glucose à
50 mg/mL
(5 %)

Possibilité de transvaser directement la solution à diluer dans une poche pré-remplie contenant le volume approprié de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %).

- La concentration finale de la perfusion doit être comprise entre 1 et 10 mg/mL.



- Le volume total de la perfusion ne doit pas excéder 160 mL.

- Pour les patients pesant moins de 40 kg, le volume total de la perfusion ne doit pas excéder 4 mL/kg de poids du patient.

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

9. INDICATIONS D'OPDIVO® EN À UNE CHIMIOTHÉRAPIE DANS LES

MONOTHÉRAPIE OU EN ASSOCIATION CANCERS ŒSO-GASTRIQUES¹

EN TRAITEMENT ADJUVANT EN MONOTHÉRAPIE

CheckMate 577

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

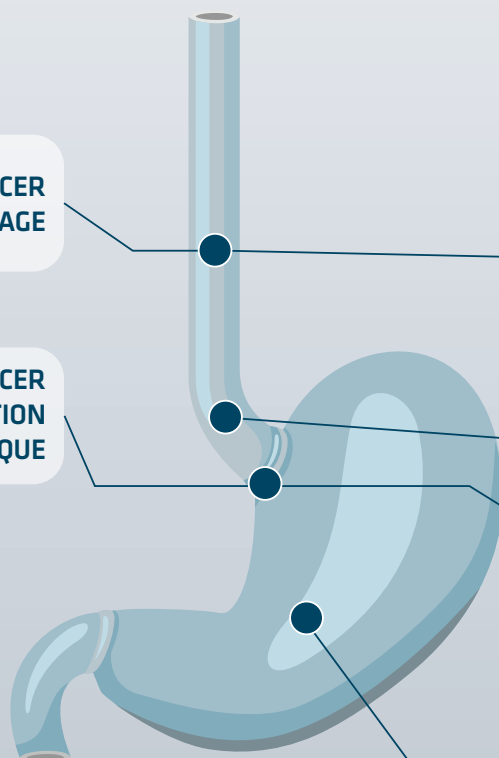
Maladie résiduelle post-radiochimiothérapie néoadjuvante et résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines.²



CANCER DE L'ŒSOPHAGE



CANCER DE LA JONCTION ŒSO-GASTRIQUE



EN 1^{ÈRE} LIGNE CHEZ L'ADULTE*

* La posologie peut varier en fonction des indications. Consulter le RCP d'Opdivo® avant de prescrire.

CheckMate 648

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

Statut PD-L1
TPS ≥ 1 %

CheckMate 649

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

HER-2 négatif

Statut PD-L1
CPS ≥ 5

+ chimiothérapie combinée**

CARCINOME ÉPIDERMOÏDE DE L'ŒSOPHAGE



ADÉNOCARCINOME ŒSOPHAGIEN



ADÉNOCARCINOME DE LA JONCTION ŒSO-GASTRIQUE



ADÉNOCARCINOME GASTRIQUE



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

RÉFÉRENCES

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.
2. HAS - Avis de la Commission de la Transparence Opdivo® du 02/02/2022.
3. JORF du 21/06/2022 et du 28/06/2022 relatifs à la prise en charge d'Opdivo® en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique et qui ont une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure et une résection complète (RO post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines.
4. HAS. Avis de la Commission de la Transparence Opdivo® du 12/10/2022.
5. JORF du 16/06/2023 relatif à la prise en charge d'Opdivo®.
6. HAS - Avis de la Commission de la Transparence Opdivo® du 23/03/2022.
7. JORF du 10/03/2023 relatif à la prise en charge d'Opdivo®.
8. Agilent. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Interpretation Manual - NSCLC. 2018.
9. Lacroix-Triki. Évaluation du score combiné (CPS) pour PD-L1. Correspondances en Onco-Théranostic ; Vol. XI : n°3. Juillet - août - septembre 2022.
10. Kelly RJ, *et al.* Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(13):1191-203. Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence.
11. EMA.EPAR. Assesment Report 24 Juin 2021 EMA/CHMP/395647/2021 page 39, 40, 71, 72, 73, 109.
12. Doki Y, *et al.* CheckMate 648 Trial Investigators. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2022 Feb 3;386(5):449-462. Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence.
13. Kato K, *et al.* Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab versus chemotherapy in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma (CheckMate 648): 29-month follow-up from a randomized, open-label, phase III trial. *Cancer Med.* 2024;13(9):e7235. Données à long terme de l'étude pivotale - Non versées à l'AMM ni à la Commission de la Transparence.
14. Janjigian YY, *et al.* First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398:27-40. Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence.
15. Janjigian YY, *et al.* First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial. *J Clin Oncol.* 2024;42(17):2012-2020. Données à long terme de l'étude pivotale - Non versées à l'AMM ni à la Commission de la Transparence..
16. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report Opdivo. 16 September 2021.
17. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4 data files. Bethesda, MD: National Cancer Institute (<https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/sites/adverse-events>).
18. Résumé des Caractéristiques du Produit Yervoy®.

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

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

Pour plus d'information sur le produit :



Veuillez consulter le RCP Opdivo® en flashant ce QR code ou *via* le lien de la base de données publique des médicaments :

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/66367812/extrait>



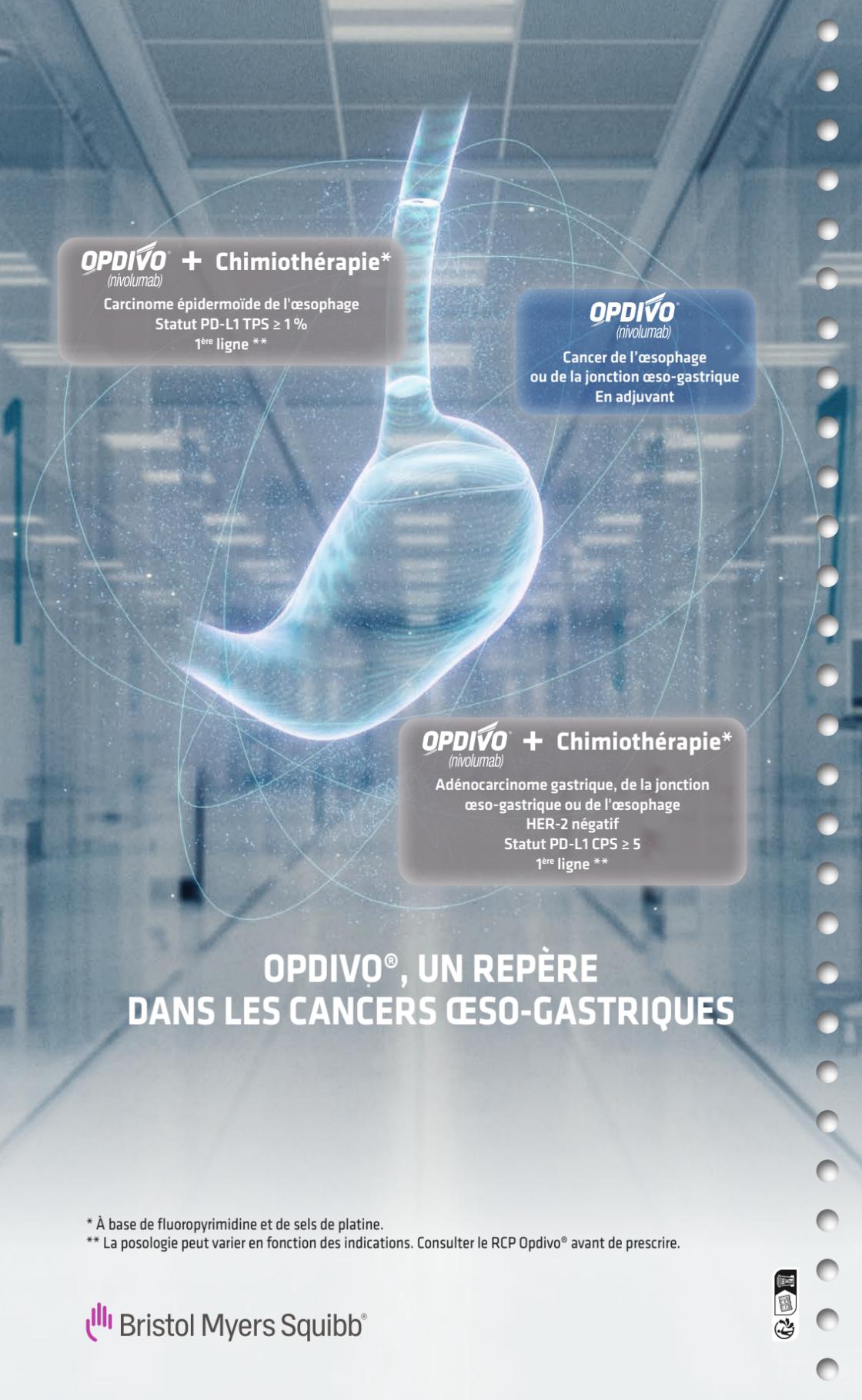
Veuillez consulter les avis de la Commission de la Transparence d'Opdivo® en flashant ce QR code ou *via* le lien :

https://documents.bms.com/assets/virtual_interactions_docs/opd-avis-de-la-commission-de-la-transparence.pdf



Veuillez consulter les arrêtés d'inscription sur la liste en sus d'Opdivo® en flashant ce QR code ou *via* le lien :

https://documents.bms.com/assets/virtual_interactions_docs/opd-jo-de-prise-en-charge.pdf



OPDIVO® + Chimiothérapie*
(nivolumab)

Carcinome épidermoïde de l'œsophage
Statut PD-L1 TPS $\geq 1\%$
1^{ère} ligne **

OPDIVO®
(nivolumab)

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

OPDIVO® + Chimiothérapie*
(nivolumab)

Adénocarcinome gastrique, de la jonction
œso-gastrique ou de l'œsophage
HER-2 négatif
Statut PD-L1 CPS ≥ 5
1^{ère} ligne **

**OPDIVO®, UN REPÈRE
DANS LES CANCERS ŒSO-GASTRIQUES**

* À base de fluoropyrimidine et de sels de platine.

** La posologie peut varier en fonction des indications. Consulter le RCP Opdivo® avant de prescrire.