**NOUVEAU**

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

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

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

**En monothérapie**
après phase d'association en IV
**Opdivo® IV + Yervoy®**

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

**En monothérapie**

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

**+ Chimiothérapie**

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

**+ Cabozantinib**

**Conditions de prescription et de délivrance d'Opdivo® SC et de Yervoy® :**

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

Bristol Myers Squibb®

Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol-Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.
© 2025 Bristol-Myers Squibb company. Tous droits réservés - 1506-FR-2500143-PR - Octobre 2025 - 25/09/60426353/PM/006

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

# Règles de Déontologie de Bristol Myers Squibb

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

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

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

OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

# 11 indications dans 8 tumeurs chez l'adulte[1]

## MÉLANOME

- En monothérapie en traitement adjuvant **dans le mélanome du stade IIB au stade IV**
- En monothérapie **dans le mélanome avancé**
- En monothérapie après la phase d'association Opdivo® IV + Yervoy® **dans le mélanome avancé**

## CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES

- En monothérapie **dans le CBNPC localement avancé ou métastatique** après chimiothérapie antérieure

## CARCINOME À CELLULES RÉNALES

- En monothérapie après un traitement antérieur **dans le carcinome à cellules rénales avancé**
- En monothérapie après la phase d'association Opdivo® IV + Yervoy® **dans le carcinome à cellules rénales avancé** en première ligne
- En association au cabozantinib **dans le carcinome à cellules rénales avancé** en première ligne

## CARCINOME UROTHÉLIAL INFILTRANT LE MUSCLE

- En monothérapie en traitement adjuvant **dans le carcinome urothélial infiltrant le muscle**

## TUMEURS GASTRIQUES, DE LA JONCTION ŒSO-GASTRIQUE (JOG) OU DE L'ŒSOPHAGE

- En monothérapie en traitement adjuvant **dans le cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique**
- En association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine **dans l'adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique** en première ligne
- En association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine **dans le carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique** en première ligne

## CANCER ÉPIDERMOÏDE DE LA TÊTE ET DU COU

- En monothérapie **dans le cancer épidermoïde de la tête et du cou en rechute ou métastatique, en progression** pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine

**La place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo® SC dans l'ensemble de ces indications est en cours d'évaluation par la Commission de la Transparence.**



OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

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

# 11 indications dans 8 tumeurs chez l'adulte[1]

## INDICATION, PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ET PRISE EN CHARGE

## MÉLANOME AVANCÉ

### Indication d'Opdivo® SC

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

### Place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo® SC

Opdivo® SC est en cours d'évaluation par la Commission de la Transparence à la date du 17/10/2025.

### Prise en charge d'Opdivo® SC

Opdivo® SC est non agréé aux collectivités à la date du 17/10/2025 (demande d'admission à l'étude).

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

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

# 11 indications dans 8 tumeurs chez l'adulte[1]

## INDICATION, PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ET PRISE EN CHARGE

### MÉLANOME AVANCÉ

### Indication d'Opdivo® SC

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

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

### Place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo® SC

Opdivo® SC est en cours d'évaluation par la Commission de la Transparence à la date du 17/10/2025.

### Prise en charge d'Opdivo® SC

Opdivo® SC est non agréé aux collectivités à la date du 17/10/2025 (demande d'admission à l'étude).

# 11 indications dans 8 tumeurs chez l'adulte[1]

## INDICATION, PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ET PRISE EN CHARGE

## MÉLANOME AVANCÉ

### Indication de Yervoy®

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

Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (voir rubriques Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques du RCP Yervoy®). [2]

### Place dans la stratégie thérapeutique de Yervoy®

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

La Commission souligne l'importance de sélectionner les patients pouvant bénéficier de cette association (au choix en RCP) selon l'agressivité de la maladie du fait du délai de réponse connu sous les immunothérapies, ainsi que le profil de tolérance de cette association. [3]

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

# 11 indications dans 8 tumeurs chez l'adulte[1]

## INDICATION, PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ET PRISE EN CHARGE

## MÉLANOME AVANCÉ

### Prise en charge de Yervoy®

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

- En association avec le nivolumab, en 1ère ligne de traitement du mélanome au stade avancé chez des patients adultes ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est BRAF non muté, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent (JORF du 30/04/2019).[4]
- En association avec le nivolumab dans le traitement des adultes atteints d'un mélanome avancé en 1ère ligne chez les patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est BRAF muté, sans métastase cérébrale active (JORF du 18/02/2025 et du 27/03/2025).[5,6]

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

# 11 indications dans 8 tumeurs chez l'adulte[1]

## INDICATION, PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ET PRISE EN CHARGE

## CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES AVANCÉ

### Indication d'Opdivo® SC

Opdivo® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.[1]

### Place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo® SC

Opdivo® SC est en cours d'évaluation par la Commission de la Transparence à la date du 17/10/2025.

### Prise en charge d'Opdivo® SC

Opdivo® SC est non agréé aux collectivités à la date du 17/10/2025 (demande d'admission à l'étude).

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

# 11 indications dans 8 tumeurs chez l'adulte[1]

## INDICATION, PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ET PRISE EN CHARGE

## CARCINOME À CELLULES RÉNALES AVANCÉ

### Indication d'Opdivo® SC

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

### Place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo® SC

Opdivo® SC est en cours d'évaluation par la Commission de la Transparence à la date du 17/10/2025.

### Prise en charge d'Opdivo® SC

Opdivo® SC est non agréé aux collectivités à la date du 17/10/2025 (demande d'admission à l'étude).

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

# 11 indications dans 8 tumeurs chez l'adulte[1]

## INDICATION, PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ET PRISE EN CHARGE

## CARCINOME À CELLULES RÉNALES AVANCÉ

### Indication d'Opdivo® SC

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

### Place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo® SC

Opdivo® SC est en cours d'évaluation par la Commission de la Transparence à la date du 17/10/2025.

### Prise en charge d'Opdivo® SC

Opdivo® SC est non agréé aux collectivités à la date du 17/10/2025 (demande d'admission à l'étude).

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

# 11 indications dans 8 tumeurs chez l'adulte[1]

## INDICATION, PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ET PRISE EN CHARGE

## CARCINOME À CELLULES RÉNALES AVANCÉ

### Indication de Yervoy®

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

### Place dans la stratégie thérapeutique de Yervoy®

L'association Opdivo®/Yervoy® est un traitement de 1ère ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires de pronostic intermédiaire ou défavorable. Sa supériorité a été établie vis-à-vis d'un comparateur acceptable dans cette situation (sunitinib) en termes de survie globale. La Commission souligne que l'apport de l'ipilimumab, autorisé pour la première fois dans le carcinome rénal, à l'efficacité et à la tolérance de cette bithérapie ne peut être déterminé sur la base des données disponibles. Une étude clinique comparant l'efficacité et la tolérance du nivolumab en association à l'ipilimumab à nivolumab en monothérapie chez des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé a été requise par l'EMA (voir paragraphe « Programme d'études » de l'Avis de la Commission de la Transparence).[7]

Dans la sous-population ayant un pronostic intermédiaire ou défavorable et compte tenu du développement concomitant avec l'association Opdivo® (nivolumab)/ Yervoy® (ipilimumab), la place de Keytruda® (pembrolizumab) associé à l'axitinib n'est pas connue vis-à-vis de cette autre association.

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

## CARCINOME À CELLULES RÉNALES AVANCÉ

### Place dans la stratégie thérapeutique de Yervoy® (suite)

Par conséquent, la Commission propose que le choix de traitement se fasse dans le cadre de la proposition d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, en fonction du profil de tolérance de ces médicaments et des préférences des patients.[8]
De même, pour le choix entre Bavencio® (avélumab)/axitinib et Opdivo® (nivolumab)/ Yervoy® (ipilimumab) dans leur indication commune, à savoir chez les patients ayant un pronostic intermédiaire ou défavorable, dans l'attente des résultats de l'analyse finale sur la survie globale pour Bavencio® (avélumab)/axitinib, la Commission considère que le meilleur niveau de preuve de Opdivo® (nivolumab)/ Yervoy® (ipilimumab) sur la survie globale devra être privilégié tout en tenant compte également des profils de tolérance de ces associations et des préférences des patients.[9]

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

- Opdivo®/Yervoy® (nivolumab/ipilimumab) dans la sous-population de patients avec un pronostic intermédiaire ou mauvais.[10]

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

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

Par conséquent, la Commission propose que le choix de traitement se fasse dans le cadre de la proposition d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, en fonction du profil de tolérance de ces médicaments et des préférences des patients.[11]

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

# 11 indications dans 8 tumeurs chez l'adulte[1]

## CARCINOME À CELLULES RÉNALES AVANCÉ

### Prise en charge de Yervoy®

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

En association avec Opdivo® dans le traitement de 1ère ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires de pronostic intermédiaire ou défavorable (JORF du 03/03/2020).[12]

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

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

# 11 indications dans 8 tumeurs chez l'adulte[1]

## INDICATION, PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ET PRISE EN CHARGE

## CARCINOME À CELLULES RÉNALES AVANCÉ

### Indication d'Opdivo® SC

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

### Place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo® SC

Opdivo® SC est en cours d'évaluation par la Commission de la Transparence à la date du 17/10/2025.

### Prise en charge d'Opdivo® SC

Opdivo® SC est non agréé aux collectivités à la date du 17/10/2025 (demande d'admission à l'étude).

# 11 indications dans 8 tumeurs chez l'adulte[1]

## INDICATION, PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ET PRISE EN CHARGE

## TRAITEMENT ADJUVANT DU CARCINOME UROTHÉLIAL INFILTRANT LE MUSCLE

### Indication d'Opdivo® SC

Opdivo® est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récidive après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 % (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du RCP Opdivo®).[1]

### Place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo® SC

Opdivo® SC est en cours d'évaluation par la Commission de la Transparence à la date du 17/10/2025.

### Prise en charge d'Opdivo® SC

Opdivo® SC est non agréé aux collectivités à la date du 17/10/2025 (demande d'admission à l'étude).

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

# 11 indications dans 8 tumeurs chez l'adulte[1]

## INDICATION, PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ET PRISE EN CHARGE

### TRAITEMENT ADJUVANT DU CANCER DE L'ŒSOPHAGE OU DE LA JONCTION ŒSO-GASTRIQUE

#### Indication d'Opdivo® SC

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 Opdivo®).[1]

#### Place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo® SC

Opdivo® SC est en cours d'évaluation par la Commission de la Transparence à la date du 17/10/2025.

#### Prise en charge d'Opdivo® SC

Opdivo® SC est non agréé aux collectivités à la date du 17/10/2025 (demande d'admission à l'étude).

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

# 11 indications dans 8 tumeurs chez l'adulte[1]

## INDICATION, PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ET PRISE EN CHARGE

### ADÉNOCARCINOME GASTRIQUE, DE LA JONCTION ŒSO-GASTRIQUE OU DE L'ŒSOPHAGE AVANCÉ OU MÉTASTATIQUE

#### Indication d'Opdivo® SC

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]

#### Place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo® SC

Opdivo® SC est en cours d'évaluation par la Commission de la Transparence à la date du 17/10/2025.

#### Prise en charge d'Opdivo® SC

Opdivo® SC est non agréé aux collectivités à la date du 17/10/2025 (demande d'admission à l'étude).

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

# 11 indications dans 8 tumeurs chez l'adulte[1]

## INDICATION, PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ET PRISE EN CHARGE

### CARCINOME ÉPIDERMOÏDE DE L'ŒSOPHAGE AVANCÉ NON RÉSÉCABLE, RÉCURRENT OU MÉTASTATIQUE

### Indication d'Opdivo® SC

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 ≥ 1 %.[1]

### Place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo® SC

Opdivo® SC est en cours d'évaluation par la Commission de la Transparence à la date du 17/10/2025.

### Prise en charge d'Opdivo® SC

Opdivo® SC est non agréé aux collectivités à la date du 17/10/2025 (demande d'admission à l'étude).

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

# 11 indications dans 8 tumeurs chez l'adulte[1]

## INDICATION, PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ET PRISE EN CHARGE

## CANCER ÉPIDERMOÏDE DE LA TÊTE ET DU COU EN RECHUTE OU MÉTASTATIQUE EN PROGRESSION

### Indication d'Opdivo® SC

Opdivo® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques du RCP Opdivo®).[1]

### Place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo® SC

Opdivo® SC est en cours d'évaluation par la Commission de la Transparence à la date du 17/10/2025.

### Prise en charge d'Opdivo® SC

Opdivo® SC est non agréé aux collectivités à la date du 17/10/2025 (demande d'admission à l'étude).

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

# Posologies d'Opdivo® SC[1]

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

**En monothérapie**

En monothérapie en traitement adjuvant **dans le mélanome du stade IIB au stade IV**

En monothérapie **dans le mélanome avancé**

En monothérapie **dans le CBNPC localement avancé ou métastatique** après chimiothérapie antérieure

En monothérapie après un traitement antérieur **dans le carcinome à cellules rénales avancé**

En monothérapie en traitement adjuvant **dans le carcinome urothélial infiltrant le muscle**

En monothérapie en traitement adjuvant **dans le cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique**

En monothérapie **dans le cancer épidermoïde de la tête et du cou en rechute ou métastatique, en progression** pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine

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

**En monothérapie**
après phase d'association en IV
**Opdivo® IV + Yervoy®**

En monothérapie après la phase d'association Opdivo® IV + Yervoy® **dans le mélanome avancé**

En monothérapie après la phase d'association Opdivo® IV + Yervoy® **dans le carcinome à cellules rénales avancé** en première ligne

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

**+ Cabozantinib**

En association au cabozantinib **dans le carcinome à cellules rénales avancé** en première ligne

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

**+ Chimiothérapie**

En association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine **dans l'adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique** en première ligne

En association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine **dans le carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique** en première ligne

**ADAPTATIONS POSOLOGIQUES +**

**Pour plus d'informations, consultez le RCP Opdivo®.**



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

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

# Posologies d'Opdivo® SC[1]

## OPDIVO® SOUS-CUTANÉE EN MONOTHÉRAPIE CHEZ L'ADULTE[1]

• Traitement adjuvant du mélanome*

• Mélanome avancé

Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé**

Carcinome à cellules rénales avancé

Traitement adjuvant du carcinome urothélial infiltrant le muscle

Traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique

Cancer épidermoïde de la tête et du cou en rechute ou métastatique en progression

**Toutes les 2 semaines** *ou* **Toutes les 4 semaines**

**OPDIVO® SC 600 mg** | **OPDIVO® SC 1 200 mg**

### Durée du traitement d'Opdivo® SC en monothérapie :

- Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement.
- Pour le traitement adjuvant, la durée maximale du traitement avec Opdivo® est de 12 mois.

* de stades IIB/IIC ou de stades III/IV résécables. ** de type épidermoïde ou non-épidermoïde.

**Vous trouverez plus d'informations concernant les modifications de traitement et les recommandations dans la section Bon usage.**
**Pour plus d'informations, consultez le RCP Opdivo®.**

# Posologies d'Opdivo® SC[1]

## OPDIVO® SOUS-CUTANÉE EN MONOTHÉRAPIE APRÈS ASSOCIATION D'OPDIVO® IV + YERVOY® CHEZ L'ADULTE[1]

### MÉLANOME AVANCÉ

#### PHASE D'ASSOCIATION OPDIVO® IV + YERVOY®

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

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

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

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

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

3 semaines — 3 semaines — 3 semaines

#### PHASE DE MONOTHÉRAPIE OPDIVO® SC

*Opdivo® SC à dose fixe*

**Toutes les 4 semaines**

6 semaines

**OPDIVO® SC 1200 mg**

*ou*

3 semaines

**OPDIVO® SC 600 mg**

**en SC pendant 3-5 minutes**

**Toutes les 2 semaines**

### Durée du traitement d'Opdivo® SC en monothérapie :

- Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement.

**Vous trouverez plus d'informations concernant les modifications de traitement et les recommandations dans la section Bon usage.**
**Pour plus d'informations, consultez le RCP Opdivo®.**



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

# Posologies d'Opdivo® SC[1]

## OPDIVO® SOUS-CUTANÉE EN MONOTHÉRAPIE APRÈS ASSOCIATION D'OPDIVO® IV + YERVOY® CHEZ L'ADULTE[1]

## CARCINOME À CELLULES RÉNALES AVANCÉ

### PHASE D'ASSOCIATION OPDIVO® IV + YERVOY®

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

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

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

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

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

3 semaines — 3 semaines — 3 semaines

### PHASE DE MONOTHÉRAPIE OPDIVO® SC

*Opdivo® SC à dose fixe*

**Toutes les 4 semaines**

6 semaines

**OPDIVO® SC 1200 mg**

*ou*

3 semaines

**OPDIVO® SC 600 mg**

**Toutes les 2 semaines**

en SC pendant

## Durée du traitement d'Opdivo® SC en monothérapie :

- Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement.

**Vous trouverez plus d'informations concernant les modifications de traitement et les recommandations dans la section Bon usage.**
**Pour plus d'informations, consultez le RCP Opdivo®.**

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

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

# Posologies d'Opdivo® SC[1]

## OPDIVO® SOUS-CUTANÉE EN ASSOCIATION AU CABOZANTINIB CHEZ L'ADULTE[1]

### CARCINOME À CELLULES RÉNALES AVANCÉ

**Toutes les 2 semaines** *ou* **Toutes les 4 semaines**

**OPDIVO® SC 600 mg** | **OPDIVO® SC 1 200 mg**

en SC pendant

\+

**Cabozantinib 40 mg**

1 fois par jour par voie orale

**Durée du traitement d'Opdivo® SC en association au cabozantinib :**

- Le traitement par Opdivo® doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie.
- Le traitement par cabozantinib doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

**Pour plus d'informations, consultez le RCP Opdivo® et le RCP du cabozantinib.**
**Vous trouverez plus d'informations concernant les modifications de traitement et les recommandations dans la section Bon usage.**

# Posologies d'Opdivo® SC[1]

## OPDIVO® SOUS-CUTANÉE EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE CHEZ L'ADULTE[1]

### ADÉNOCARCINOME GASTRIQUE, DE LA JONCTION ŒSO-GASTRIQUE OU DE L'ŒSOPHAGE AVANCÉ OU MÉTASTATIQUE

Toutes les 2 semaines

**OPDIVO® SC 600 mg**

### CARCINOME ÉPIDERMOÏDE DE L'ŒSOPHAGE AVANCÉ NON RÉSÉCABLE, RÉCURRENT OU MÉTASTATIQUE

**OPDIVO® SC 600 mg** — Toutes les 2 semaines

*ou*

**OPDIVO® SC 1 200 mg** — Toutes les 4 semaines

en SC pendant

\+

**Chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine**

### Durée du traitement d'Opdivo® SC en association à une chimiothérapie :

- Le traitement par Opdivo® doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie.

**Lorsque Opdivo® est administré en association, consultez le RCP des composants respectifs du traitement en association, avant initiation du traitement. Vous trouverez plus d'informations concernant les modifications de traitement et les recommandations dans la section Bon usage. Pour plus d'informations, consultez le RCP Opdivo®.**

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

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

# Posologies d'Opdivo® SC[1]

## Informations complémentaires sur l'administration du traitement

- Les augmentations ou les diminutions de doses ne sont pas recommandées.
- Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et la tolérabilité au traitement.
- Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.
- Si cela est spécifié dans l'indication, la sélection des patients pour le traitement par OPDIVO® basée sur l'expression tumorale de PD-L1 doit être évaluée à l'aide d'un test validé (voir rubriques Indications thérapeutiques, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques du RCP Opdivo®).

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

- S'il est nécessaire de faire passer des patients du schéma posologique à 600 mg toutes les 2 semaines au schéma posologique à 1 200 mg toutes les 4 semaines, la première dose à 1 200 mg doit être administrée deux semaines après la dernière dose à 600 mg.

  À l'inverse, si les patients doivent basculer du schéma posologique à 1 200 mg toutes les 4 semaines au schéma posologique à 600 mg toutes les 2 semaines, la première dose à 600 mg doit être administrée quatre semaines après la dernière dose à 1 200 mg.

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

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

**Pour plus d'informations, consultez le RCP Opdivo®.**

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



# Opdivo® par voie sous-cutanée : méthodologie de l'étude CheckMate-67T [1,13]

## CheckMate-67T : étude de phase III, randomisée, en ouvert, multicentrique, de non-infériorité, dans le carcinome à cellules rénales avancé ou métastatique

### POPULATION (n = 495)

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

Randomisation 1:1

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

**Opdivo® SC (n = 248)**
Opdivo® 1 200 mg SC + rHuPH20*** SC Q4S*

**Opdivo® IV (n = 247)**
Opdivo® 3 mg/kg IV Q2S**†

### CRITÈRES D'ÉVALUATION

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

**CRITÈRE SECONDAIRE CLÉ :**
- Taux de réponse objective (ORR) Δ

**AUTRES CRITÈRES SECONDAIRES :**
- Taux de contrôle de la maladie
- Délai de réponse objective
- Survie sans progression
- Survie globale

### POURSUITE DU TRAITEMENT

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

### ÉVALUATIONS TUMORALES

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

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

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

# Opdivo® par voie sous-cutanée : méthodologie de l'étude CheckMate-67T [1,13]

CheckMate 67T

## Critères d'éligibilité

### Critères d'inclusion

Hommes et femmes ≥ 18 ans présentant :

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

### Critères d'exclusion

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

# Opdivo® par voie sous-cutanée : méthodologie de l'étude CheckMate-67T [1,13]

## Caractéristiques des patients à l'inclusion

| | Opdivo® SC (n = 248) | Opdivo® IV (n = 247) |
|---|---|---|
| **Âge, année** | | |
| Moyenne | 63,6 | 64,1 |
| Médian (intervalle) | 64,0 (35-93) | 66,0 (20-87) |
| **Sexe, n (%)** | | |
| Femme | 84 (33,9) | 76 (30,8) |
| Homme | 164 (66,1) | 171 (69,2) |
| **Poids (kg)** | | |
| Moyenne | 77,8 | 77,8 |
| Médian (intervalle) | 76,8 (35,0-152,6) | 76,7 (47,5-157,4) |
| **Origine ethnique, n (%)** | | |
| Hispanique ou Latino | 93 (37,5) | 84 (34,0) |
| Non Hispanique ou Latino | 80 (32,3) | 83 (33,6) |
| Non rapporté | 75 (30,2) | 80 (32,4) |
| **Région géographique, n (%)** | | |
| États-Unis et Europe | 67 (27,0) | 76 (30,8) |
| Mexique et Amérique du Sud | 159 (64,1) | 148 (59,9) |
| Reste du monde | 22 (8,9) | 23 (9,3) |
| **Traitements antérieurs, n (%)** | | |
| 1 | 220 (88,7) | 234 (94,7) |
| 2 | 28 (11,3) | 13 (5,3) |

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

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

# Opdivo® par voie sous-cutanée : méthodologie de l'étude CheckMate-67T [1,13]



## Caractéristiques des patients à l'inclusion

| | Opdivo® SC (n = 248) | Opdivo® IV (n = 247) |
|---|---|---|
| **Statut de performance de Karnofsky, n (%)** | | |
| 70 | 17 (6,9) | 19 (7,7) |
| 80 | 52 (21,0) | 49 (19,8) |
| 90 | 78 (31,5) | 88 (35,6) |
| 100 | 101 (40,7) | 91 (36,8) |
| **Score pronostic IMDC, n (%)** | | |
| Favorable (IMDC = 0) | 48 (19,4) | 57 (23,1) |
| Intermédiaire (IMDC = 1 ou 2) | 158 (63,7) | 147 (59,5) |
| Défavorable (IMDC= 3 à 6) | 42 (16,9) | 43 (17,4) |
| **Néphrectomie antérieure, n (%)** | | |
| Non | 45 (18,1) | 42 (17,0) |
| Oui | 203 (81,9) | 205 (83,0) |
| **Métastase du système nerveux central** | | |
| Non | 214 (86,3) | 224 (90,7) |
| Oui | 34 (13,7) | 23 (9,3) |

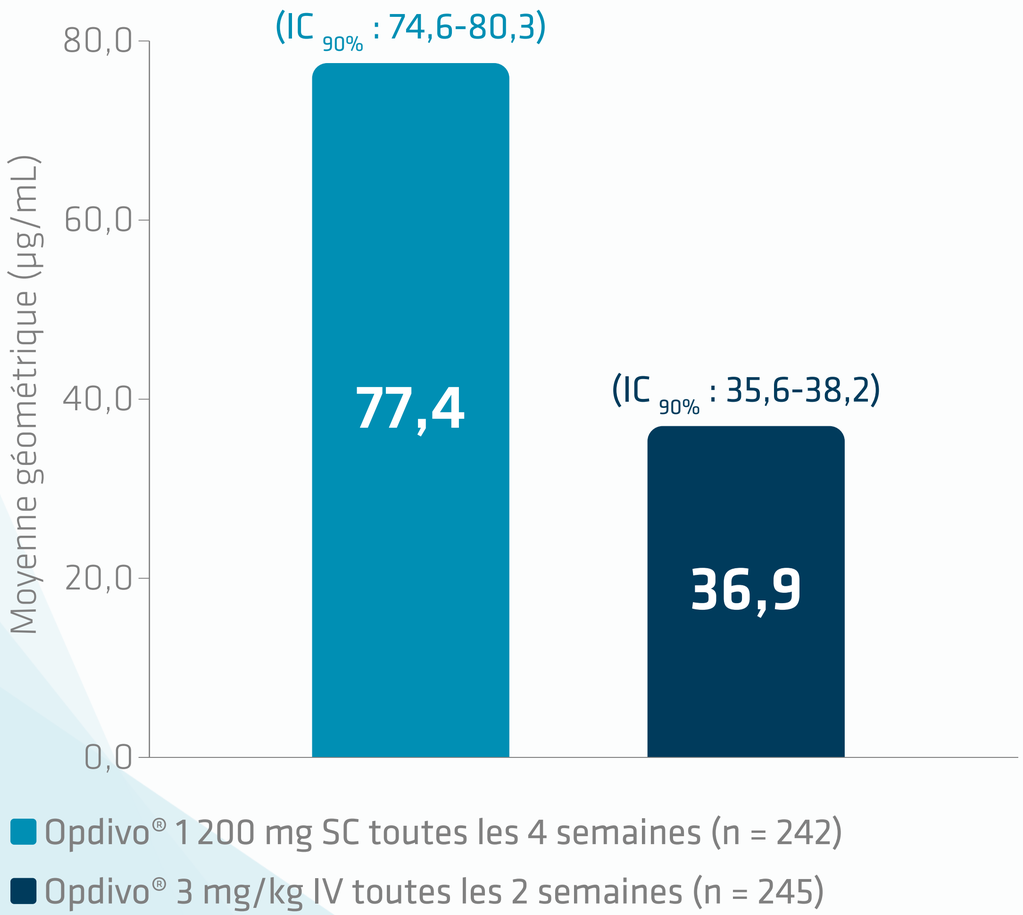
# Opdivo® par voie sous-cutanée : non infériorité de la concentration sérique moyenne dans le temps *vs* Opdivo® IV [1,13]

CheckMate 67T

La place dans la stratégie thérapeutique d'Opdivo® SC est en cours d'évaluation par la Commission de la Transparence à la date du 17/10/2025.

## Co-critères principaux

### Concentration sérique moyenne au cours des 28 premiers jours ($C_{moy28}$) avec un suivi minimum de 8,0 mois




**Rapport de la moyenne géométrique : 2,10**
**(IC 90% : 2,00-2,20)**

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

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

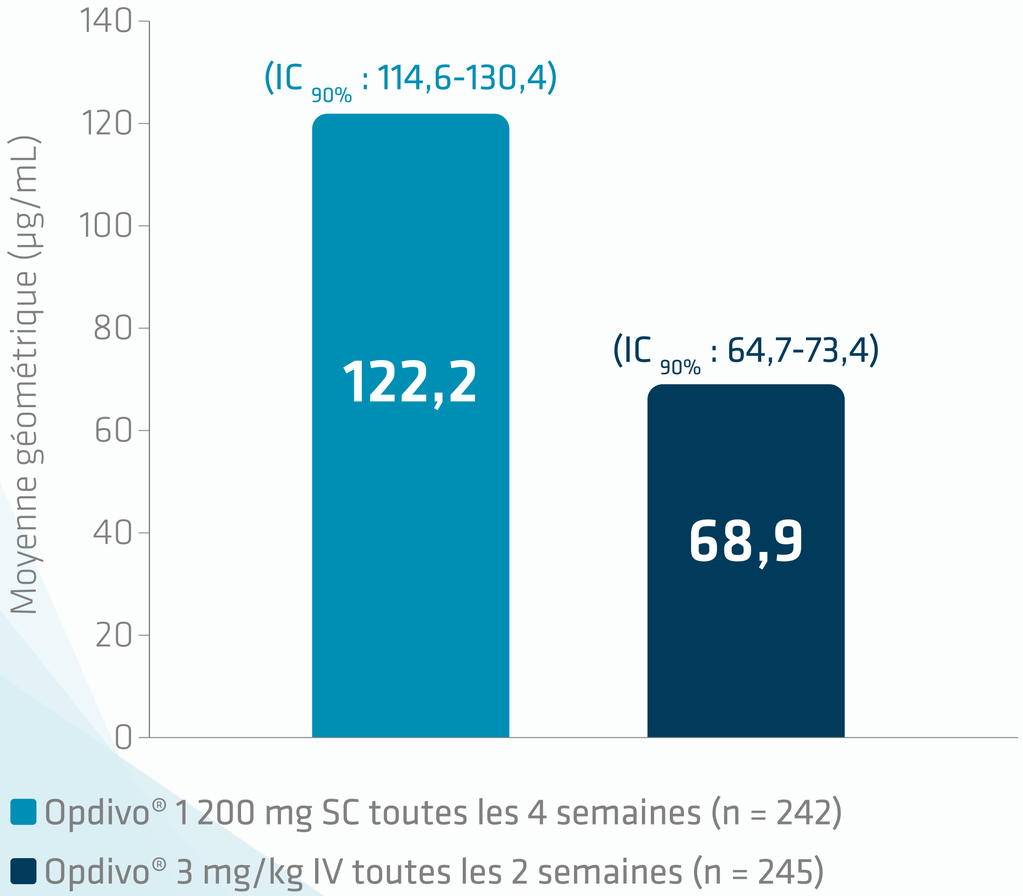
Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol-Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

# Opdivo® par voie sous-cutanée : non infériorité de la concentration sérique minimale à l'état d'équilibre *vs* Opdivo® IV [1,13]

CheckMate 67T

## Co-critères principaux

### Concentration sérique minimale à l'état d'équilibre ($C_{minee}$) avec un suivi minimum de 8,0 mois




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

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

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

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

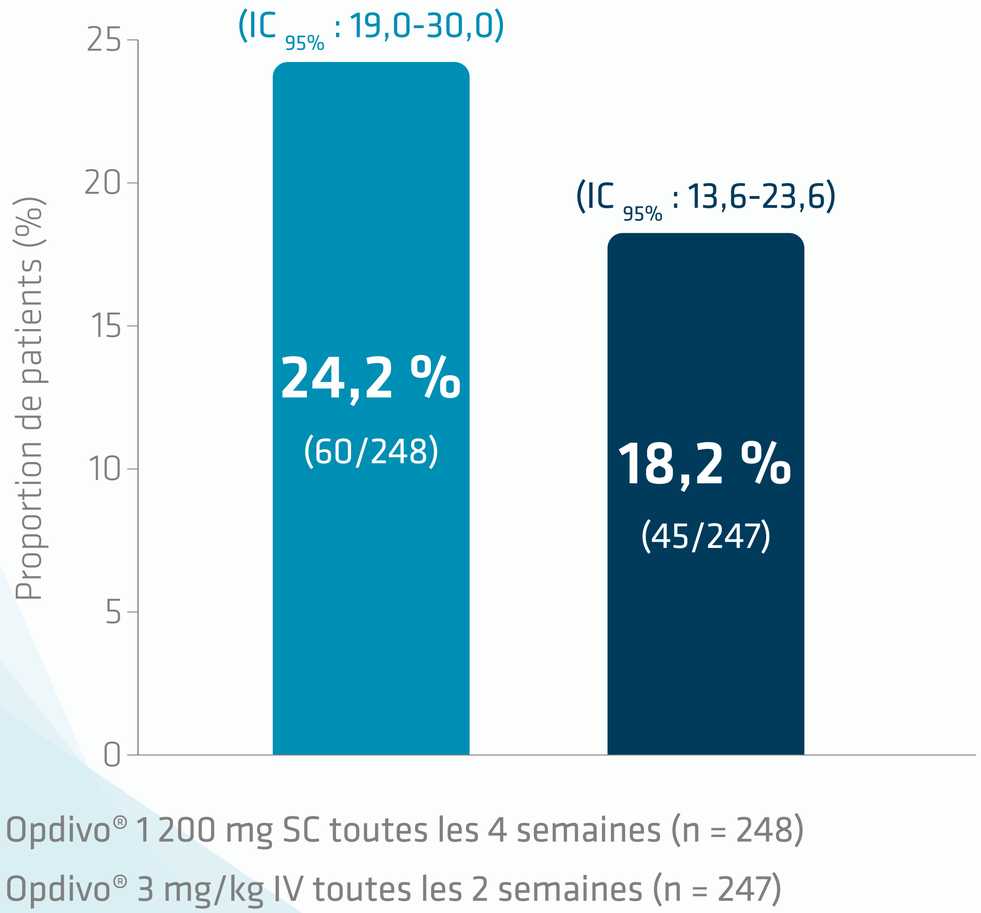
Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol-Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

# Opdivo® par voie sous-cutanée : non infériorité du taux de réponse objective *vs* Opdivo® IV [1,13]

CheckMate 67T

## Critère secondaire clé

### Taux de réponse objective avec un suivi minimum de 8,0 mois




Risk Ratio : 1,33
(IC 95% : 0,94-1,87)

La limite inférieure de l'IC 95% du rapport de risque est supérieure à 0,6, le seuil spécifié pour la non-infériorité

↓

**Non-infériorité du taux de réponse objective pour Opdivo® SC *vs* Opdivo® IV**

Évaluation par un comité de revue centralisée indépendant en aveugle.

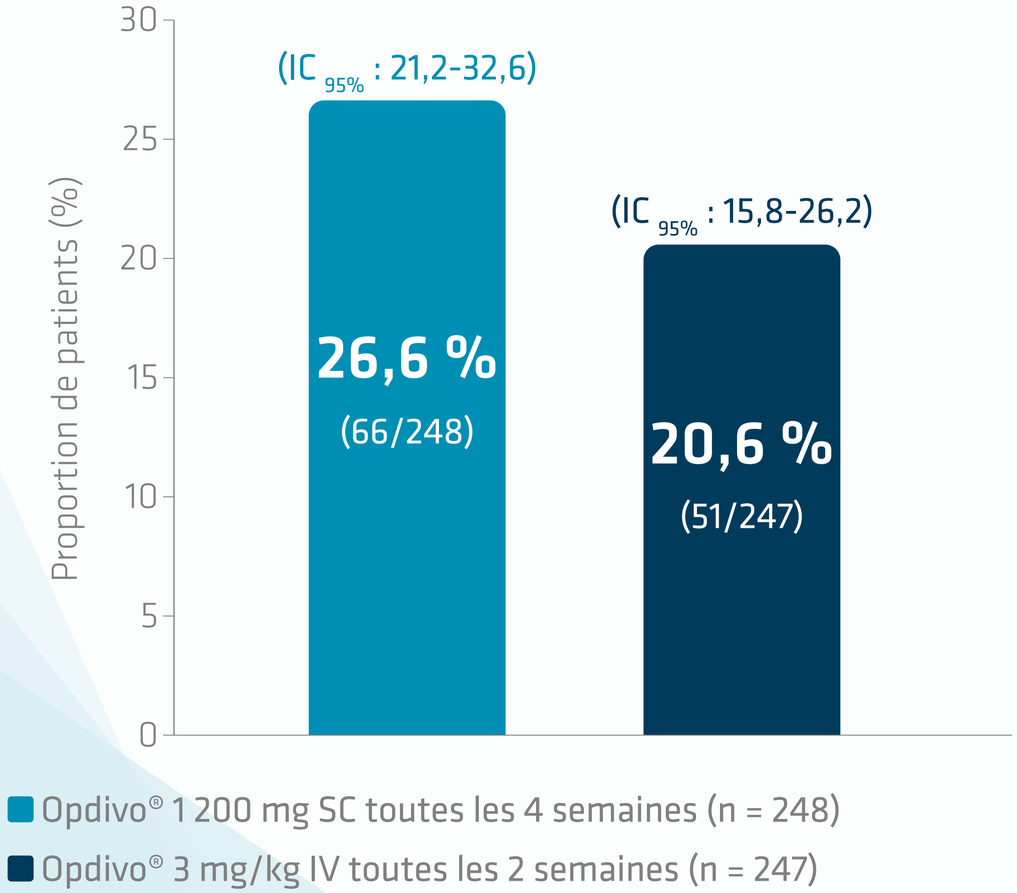
Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol-Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

# Opdivo® par voie sous-cutanée : non infériorité du taux de réponse objective *vs* Opdivo® IV [1,13]

CheckMate 67T

## Critère secondaire clé

### Taux de réponse objective avec un suivi minimum de 15,0 mois




**Risk Ratio : 1,28**
**(IC 95% : 0,93-1,77)**

**La limite inférieure de l'IC 95% du rapport de risque est supérieure à 0,6, le seuil spécifié pour la non-infériorité**

**Non-infériorité du taux de réponse objective pour Opdivo® SC *vs* Opdivo® IV**

Évaluation par un comité de revue centralisée indépendant en aveugle.

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

# Opdivo® par voie sous-cutanée : résultats d'efficacité numériquement similaires sur les autres critères secondaires *vs* Opdivo® IV [13]



## Autres critères secondaires

### Suivi minimum de 15,0 mois

| | Opdivo® SC (n = 248) | Opdivo® IV (n = 247) |
|---|---|---|
| **Taux de contrôle de la maladie , n (%)** | 155 (62,5) | 155 (62,8) |
| **IC 95%** | 56,2-68,5 | 56,4-68,8 |
| **Risk Ratio (IC 95%)** | 1,00 (0,88-1,15) | |
| **Délai médian de réponse objective, mois (intervalle)** | 3,71 (1,7-11,3) | 3,68 (1,6-13,8) |

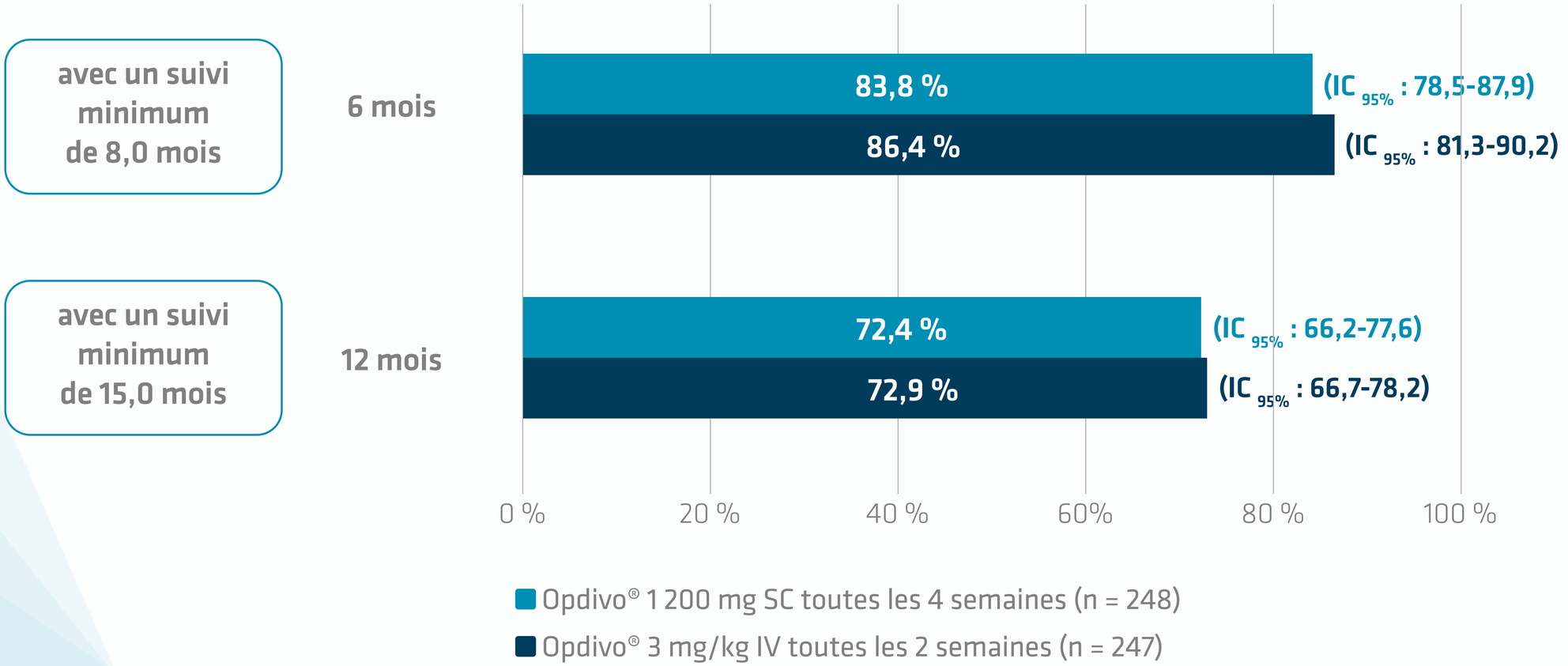
**Les résultats d'efficacité sur ces critères secondaires étaient numériquement similaires entre les groupes Opdivo® SC *vs* Opdivo® IV.**

Évaluation par un comité de revue centralisée indépendant en aveugle.

# Opdivo® par voie sous-cutanée : une survie globale numériquement similaire à Opdivo® IV [13]

## Autre critère secondaire

### Survie globale



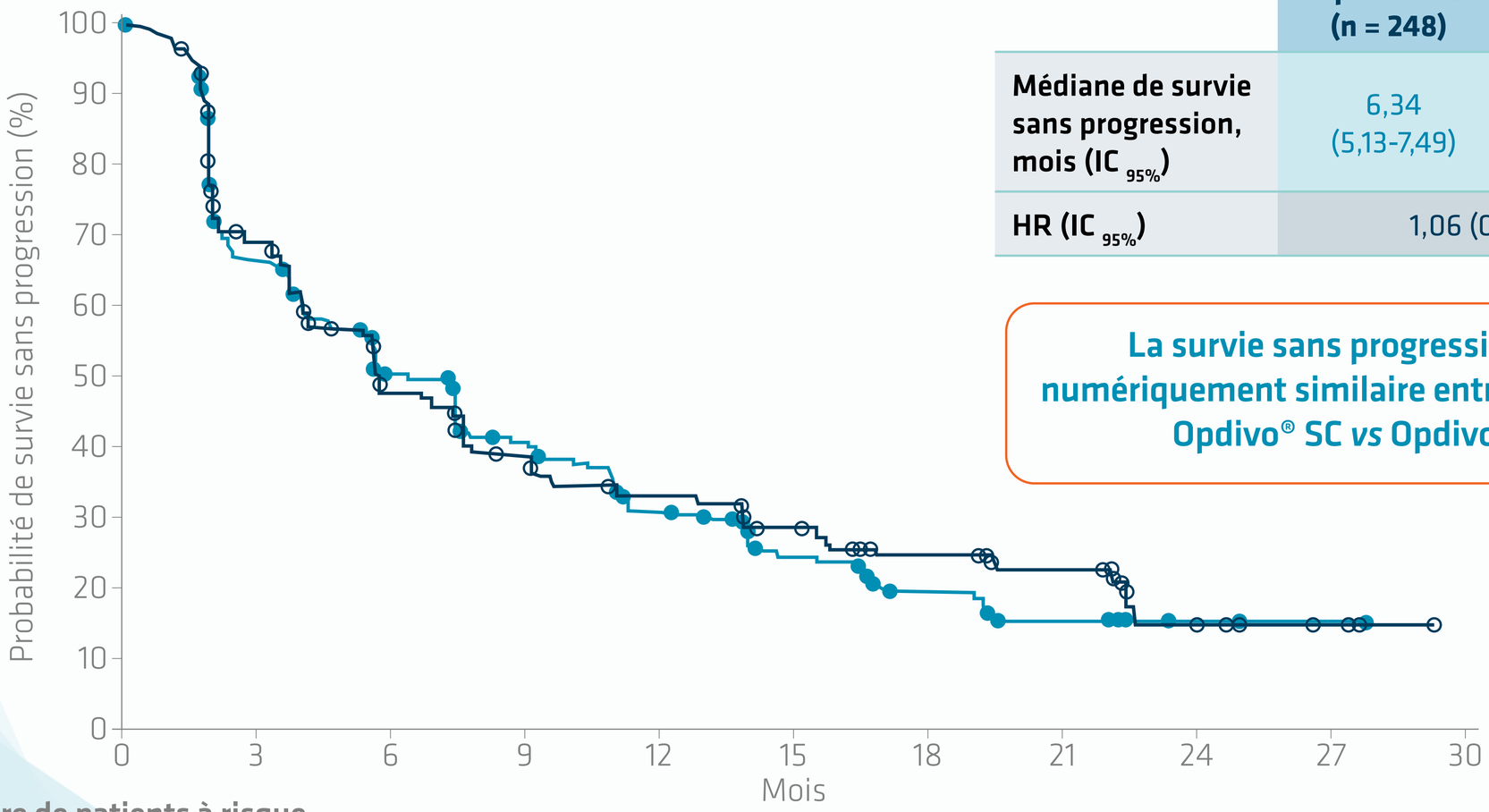

**La survie globale était numériquement similaire entre les groupes Opdivo® SC *vs* Opdivo® IV.**

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

# Opdivo® par voie sous-cutanée : une survie sans progression numériquement similaire à Opdivo® IV [13]

## Autre critère secondaire

### Survie sans progression avec un suivi minimum de 15,0 mois




| | Opdivo® SC (n = 248) | Opdivo® IV (n = 247) |
|---|---|---|
| Médiane de survie sans progression, mois (IC 95%) | 6,34 (5,13-7,49) | 5,65 (5,19-7,39) |
| HR (IC 95%) | 1,06 (0,85-1,32) | |

**La survie sans progression était numériquement similaire entre les groupes Opdivo® SC *vs* Opdivo® IV.**

**Nombre de patients à risque**

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Opdivo® SC** | 248 | 147 | 103 | 80 | 57 | 34 | 19 | 12 | 3 | 2 | 0 |
| **Opdivo® IV** | 247 | 153 | 98 | 76 | 63 | 48 | 28 | 18 | 6 | 3 | 0 |

Évaluation par un comité de revue centralisée indépendant en aveugle.

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

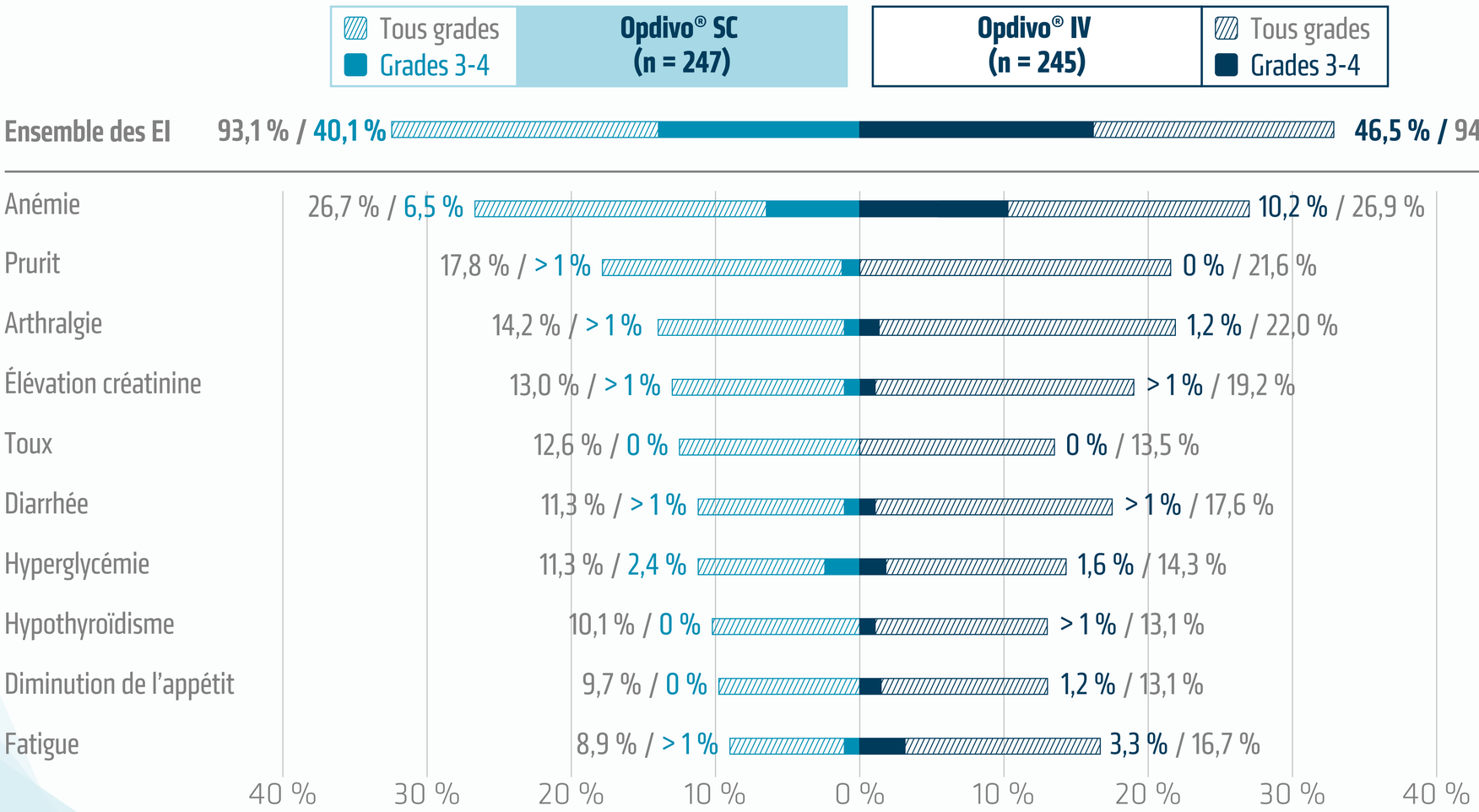
Document réservé aux visiteurs médicaux présentant les spécialités pharmaceutiques de Bristol-Myers Squibb. Il ne peut en aucun cas être copié, cédé ou remis à un tiers.

# Opdivo® par voie sous-cutanée : un profil de tolérance cohérent avec celui d'Opdivo® IV [13]

CheckMate 67T

## Effets indésirables

### Effets indésirables (EI) toutes causes les plus fréquents* - Tous Grades et Grades 3-4
### Suivi minimum de 15,0 mois



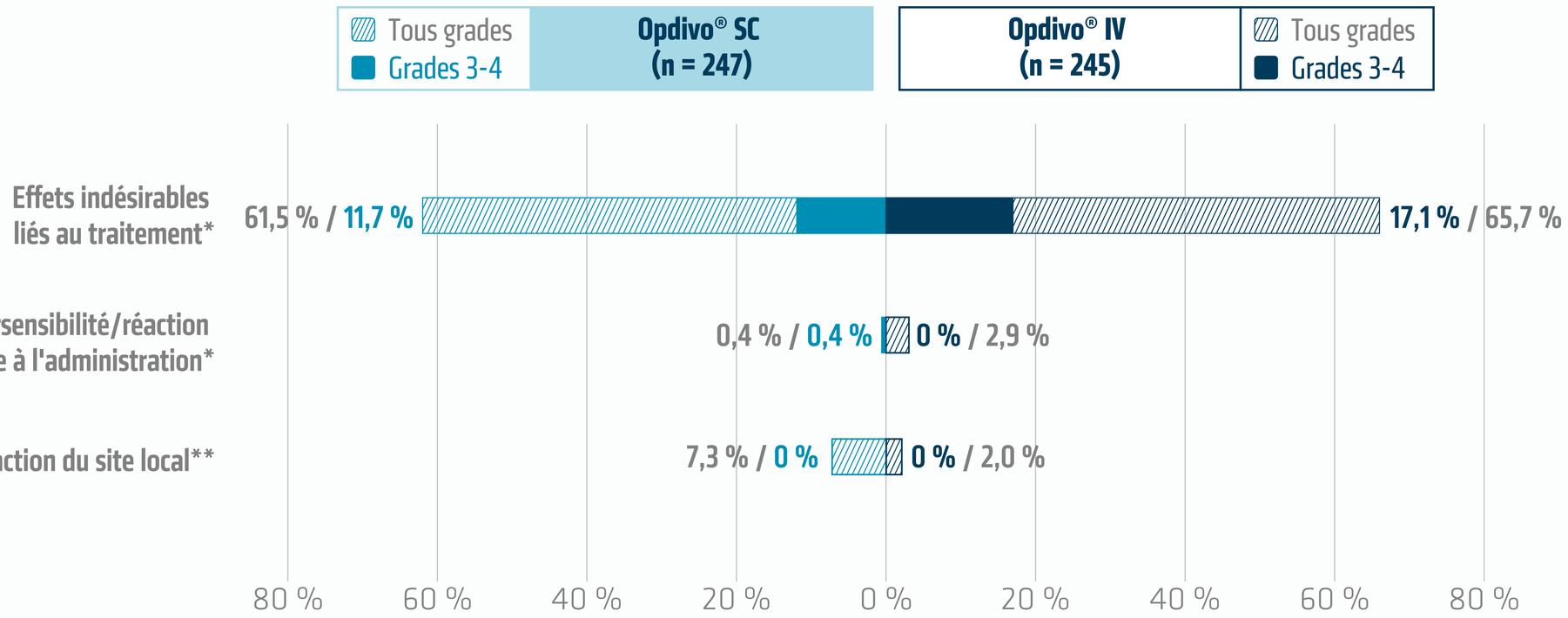

**Le profil de tolérance d'Opdivo® SC était cohérent avec celui d'Opdivo® IV, sans nouveau signal de sécurité identifié.**

* Inclut les évènements rapportés entre la 1ère administration et 30 jours après la dernière dose du traitement à l'étude.
**Pour plus d'informations, veuillez consulter le RCP Opdivo®.**

# Opdivo® par voie sous-cutanée : un profil de tolérance cohérent avec celui d'Opdivo® IV [13]

## Effets indésirables liés au traitement

### Suivi minimum de 15,0 mois




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

* Inclut les évènements rapportés entre la 1ère administration et 30 jours après la dernière dose du traitement à l'étude.

** Inclut les évènements rapportés entre la 1ère administration et 100 jours après la dernière dose du traitement à l'étude.

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

# Opdivo® SC : un profil de tolérance cohérent avec celui d'Opdivo® IV [13]

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

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

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

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

**Décès liés au traitement**

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

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

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

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

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



# Opdivo® SC : une nouvelle alternative à Opdivo® IV [1,13]

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

## Étude CheckMate 67T : UNE NON-INFÉRIORITÉ DÉMONTRÉE D'OPDIVO® SC *VS* OPDIVO® IV

### Paramètres pharmacocinétiques

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

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

### Taux de réponse objective

**Une non-infériorité du taux de réponse objective [c]**

Risk Ratio : 1,33 ($IC_{95\%}$ : 0,94-1,87)
Avec un suivi minimum de 8,0 mois

### Tolérance

**Un profil de tolérance similaire entre Opdivo® SC et Opdivo® IV**

(suivi minimum de 15,0 mois)

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

a. Concentration sérique moyenne au cours des 28 premiers jours ($IC_{90\%}$) : Opdivo® SC 77,4 (74,6-80,3) ; Opdivo® IV 36,9 (35,6-38,2).
b. Concentration sérique minimale à l'état d'équilibre ($IC_{90\%}$) : Opdivo® SC 122,2 (114,6-130,4) ; Opdivo® IV 68,9 (64,7-73,4).
c. Taux de réponse objective ($IC_{95\%}$) : Opdivo® SC 24,2 % (19,0-30,0) ; Opdivo® IV 18,2 % (13,6-23,6).

# Efficacité et sécurité clinique d'Opdivo® SC [1]

## Formulation sous-cutanée

D'après les résultats d'analyses pharmacocinétiques, les schémas posologiques **d'Opdivo® par voie sous-cutanée** ont produit des **expositions non inférieures** à celles obtenues avec les schémas posologiques **d'Opdivo® par voie intraveineuse.**

**Le profil de sécurité clinique d'Opdivo® par voie sous-cutanée était comparable à celui d'Opdivo® par voie intraveineuse.**

OPDIVO® (nivolumab) pour injection intraveineuse → OPDIVO® SC Nivolumab pour injection sous-cutanée

**Les patients recevant actuellement Opdivo® IV en monothérapie ou en association à une chimiothérapie ou au cabozantinib, peuvent passer à Opdivo® SC.**

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

Pour plus d'informations, consultez le RCP Opdivo®.

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

# Tolérance poolée d'Opdivo®

**Tolérance poolée d'Opdivo®**
en monothérapie

**Tolérance poolée d'Opdivo®**
en association à Yervoy®
(avec ou sans chimiothérapie)
dans différents types de tumeurs

**Tolérance poolée d'Opdivo®**
en association à une chimiothérapie

**Tolérance poolée d'Opdivo®**
en association au cabozantinib

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

# Tolérance : Opdivo® en monothérapie[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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

## Opdivo® SC

| | |
|---|---|
| **Sécurité d'Opdivo® sous-cutanée** | ■ La sécurité d'Opdivo® administré par voie sous cutanée était similaire au profil de sécurité connu de la formulation intraveineuse d'Opdivo®, avec un effet indésirable supplémentaire de réaction au site d'injection (7 % dans le bras Opdivo® par voie sous cutanée [n = 247] contre 0 % dans le bras Opdivo® par voie intraveineuse [n = 245]). |

## Opdivo® IV

| | |
|---|---|
| **Suivi minimum** | ■ Ensemble des données poolées chez les patients adultes traités par Opdivo® en monothérapie administré par voie IV dans différents types de tumeur (n = 4 646) avec un suivi minimum de 2,3 à 28 mois. |
| **Effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 % des patients)** | ■ 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 %). |
| **Intensité des effets indésirables** | ■ La majorité des effets indésirables était d'intensité légère à modérée (grade 1 ou 2).<br>■ L'incidence des effets indésirables de Grades 3 à 5 était de 44 %, dont 0,3 % de cas d'effets indésirables d'issue fatale attribués au traitement à l'étude. |
| **Note sur le CBNPC** | ■ Avec un suivi minimum de 63 mois dans le CBNPC, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié. |
| **Note sur certains effets indésirables** | ■ Des cas de pneumopathies inflammatoires ou interstitielles diffuses sévères, de myotoxicité (myosite, myocardite, et rhabdomyolyse), de *Graft Versus Host Disease* (GVHD) sévères, ainsi que des rares cas de Nécrolyse Épidermique Toxique (NET) et de Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dont certains d'issue fatale ont été observés avec le traitement par Opdivo®. |

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

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

# Tolérance : Opdivo® en monothérapie[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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

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

| Effets indésirables (EI) | Très fréquents (≥ 10%) | Fréquents (≥ 1% à < 10%) |
|---|---|---|
| **Infections et infestations** | Infection des voies aériennes supérieures | Pneumonie*, bronchite |
| **Affections hématologiques et du sytème 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 |

**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 le profil de tolérance et sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez le RCP Opdivo®.**
* Des cas d'issue fatale ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours.
[Δ] Pour plus d'informations, se référer à la section « Nivolumab en monothérapie » dans la rubrique « Effets indésirables » du RCP d'Opdivo®.

# Tolérance : Opdivo® en monothérapie[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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

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

| Effets indésirables (EI) | Très fréquents (≥ 10%) | Fréquents (≥ 1% à < 10%) |
|---|---|---|
| **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** | Dyspnée*, toux | Pneumopathie inflammatoire*, épanchement pleural |
| **Affections gastro-intestinales** | Diarrhée, vomissements, nausée, douleurs abdominales, constipation | Colite*, stomatite, sécheresse buccale |
| **Affection de la peau et du tissu sous-cutané** | Éruption cutanée[Δ], prurit | Vitiligo, peau sèche, érythème, alopécie |
| **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], réaction au site d'injection[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 le profil de tolérance et sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez le RCP Opdivo®.**

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

[Δ] Pour plus d'informations, se référer à la section « Nivolumab en monothérapie » dans la rubrique « Effets indésirables » du RCP d'Opdivo®.

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

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

# Tolérance : Opdivo® en monothérapie[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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

| Effets indésirables (EI) | Grade 3 (%) | Grade 4 (%) | Grade 5 (%) |
|---|---|---|---|
| **Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique** (incluant pneumopathie interstitielle diffuse et infiltration pulmonaire) | 0,7 | < 0,1 | 0,1 |
| **Colite d'origine immunologique** (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 | - |
| **EI cutanés d'origine immunologique** | 1,3 | - | -* |
| **Hypersensibilités/réactions liées à la perfusion** | 0,2 | < 0,1 | - |
| **Anomalies des valeurs biologiques** | **Grades 3-4 (%)** | | |
| Anémies, thrombopénies, leucopénies, lymphopénies, neutropénies, augmentation du taux de phosphatases alcalines, augmentations du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT, augmentation du taux de bilirubine totale, augmentation du taux de créatinine, hyperglycémies, hypoglycémies, augmentation de l'amylase, augmentation de la lipase, hyponatrémies, hyperkaliémies, hypokaliémies, hypercalcémies, hypermagnésémies, hypomagnésémies, hypocalcémies, hypoalbuminémies et hypernatrémies | Pour plus d'informations sur les anomalies biologiques de grade 3 et 4, veuillez-vous référer au RCP d'Opdivo®. | | |

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

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

# Tolérance : Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) [1,2]

**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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

| | |
|---|---|
| **Suivi minimum** | ■ Ensemble des données poolées d'Opdivo® administré en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) dans différents types de tumeurs (n = 2 294), avec un suivi minimum de 6 à 47 mois. |
| **Effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %)** | ■ Fatigue (49 %), diarrhée (37 %), éruption cutanée (37 %), nausée (30 %), prurit (29 %), douleur musculo squelettique (27 %), fièvre (24 %), diminution de l'appétit (23 %), toux (22 %), vomissements (19 %), constipation (19 %), arthralgie (19 %), douleurs abdominales (19 %), dyspnée (18 %), hypothyroïdie (16 %), céphalée (15 %), infection des voies aériennes supérieures (15 %), œdème (13 %) et sensation vertigineuse (10 %). |
| **Intensité des effets indésirables** | ■ L'incidence des effets indésirables de Grades 3 à 5 était de 67 % pour Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie), dont 0,7 % de cas d'effets indésirables d'issue fatale attribués au traitement à l'étude. |
| **Effets indésirables selon la dose en association** | ■ Chez les patients traités par Opdivo® 1 mg/kg en association à Yervoy® 3 mg/kg, les effets indésirables signalés avec un taux d'incidence supérieur de ≥ 10 % par rapport aux taux signalés dans l'ensemble des données poolées d'Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) ont été fatigue (62 %), éruption cutanée (57 %), diarrhée (52 %), nausée (42 %), prurit (40 %), fièvre (36 %) et céphalée (26 %).<br><br>■ Chez les patients traités par Opdivo® 360 mg en association à Yervoy® 1 mg/kg et à une chimiothérapie, les effets indésirables signalés avec un taux d'incidence supérieur de ≥ 10 % par rapport aux taux signalés dans l'ensemble des données poolées d'Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) ont été anémie (32 %) et neutropénie (15 %). |
| **Note sur certains effets indésirables** | ■ Des cas de pneumopathies inflammatoires ou interstitielles diffuses sévères, de myotoxicité (myosite, myocardite, et rhabdomyolyse), de *Graft Versus Host Disease* (GVHD) sévères, ainsi que de rares cas de nécrolyse épidermique toxique (NET) et de Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) dont certains d'issue fatale, ont été observés avec le traitement par Opdivo® ou Opdivo® en association à Yervoy®. |

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

# Tolérance : Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) [1,2]

**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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

Les effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous peuvent ne pas être entièrement attribuables 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.

| Effets indésirables (EI) | Très fréquents (≥ 1/10) | Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10) |
|---|---|---|
| **Infections et infestations** | Infection des voies aériennes supérieures | Pneumonie, bronchite, conjonctivite |
| **Affections hématologiques et du système lymphatique** | Anémie [Δ], thrombopénie [Δ], leucopénie [Δ], lymphopénie [Δ], neutropénie [Δ] | Éosinophilie |
| **Affections du système immunitaire** | | Réaction liée à la perfusion (incluant syndrome de libération de cytokine), hypersensibilité |
| **Affections endocriniennes** | Hypothyroïdie | Hyperthyroïdie, thyroïdite, insuffisance surrénalienne, hypophysite, hypopituitarisme, diabète sucré |
| **Troubles du métabolisme et de la nutrition** | Diminution de l'appétit, hyperglycémie [Δ], hypoglycémie [Δ] | Déshydratation, hypoalbuminémie, hypophosphatémie, perte de poids |
| **Affections du système nerveux** | Céphalées, sensation vertigineuse | Neuropathie périphérique |
| **Affections oculaires** | | Vision trouble, sécheresse oculaire |

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

**Pour plus d'informations sur le profil de tolérance et sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez le RCP Opdivo® et le RCP Yervoy®.**
**Lorsque Opdivo® et Yervoy® sont administrés en association, consultez le RCP des composants respectifs du traitement en association, avant initiation du traitement.**
* Des cas d'issue fatale ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours.
[Δ] Pour plus d'informations, se référer à la section « Nivolumab en association à d'autres agents thérapeutiques » dans la rubrique « Effets indésirables » du RCP d'Opdivo®.

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

# Tolérance : Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) [1,2]

**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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

Les effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous peuvent ne pas être entièrement attribuables 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.

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

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

**Pour plus d'informations sur le profil de tolérance et sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez le RCP Opdivo® et le RCP Yervoy®.**
**Lorsque Opdivo® et Yervoy® sont administrés en association, consultez le RCP des composants respectifs du traitement en association, avant initiation du traitement.**
* Des cas d'issue fatale ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours.
[Δ] Pour plus d'informations, se référer à la section « Nivolumab en association à d'autres agents thérapeutiques » dans la rubrique « Effets indésirables » du RCP d'Opdivo®.

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

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

# Tolérance : Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) [1,2]

**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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

Les effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous peuvent ne pas être entièrement attribuables 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.

| Effets indésirables (EI) | Très fréquents (≥ 1/10) | Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10) |
|---|---|---|
| **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** | Fatigue, fièvre, œdème (incluant œdème périphérique) | Douleur thoracique, douleur, frissons |
| **Investigations** | Augmentation du taux de phosphatases alcalines [Δ], augmentation du taux d'ASAT [Δ], augmentation du taux d'ALAT [Δ], augmentation du taux de bilirubine totale [Δ], augmentation du taux de créatinine [Δ], augmentation de l'amylase [Δ], augmentation de la lipase [Δ], hyponatrémie [Δ], hyperkaliémie [Δ], hypokaliémie [Δ], hypercalcémie [Δ], hypocalcémie [Δ] | Hypernatrémie [Δ], hypermagnésémie [Δ], augmentation du taux de la thyréostimuline, augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase |

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

**Pour plus d'informations sur le profil de tolérance et sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez le RCP Opdivo® et le RCP Yervoy®.**
**Lorsque Opdivo® et Yervoy® sont administrés en association, consultez le RCP des composants respectifs du traitement en association, avant initiation du traitement.**
* Des cas d'issue fatale ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours.
[Δ] Pour plus d'informations, se référer à la section « Nivolumab en association à d'autres agents thérapeutiques » dans la rubrique « Effets indésirables » du RCP d'Opdivo®.

# Tolérance : Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) [1,2]

**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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

| Effets indésirables (EI) | Grade 3 (%) | Grade 4 (%) | Grade 5 (%) |
|---|---|---|---|
| **Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique** (incluant pneumopathie interstitielle diffuse) | 1,1 | 0,3 | 0,2 |
| **Diarrhées ou colites d'origine immunologique** [a] | 6,5 | 0,2 | < 0,1 |
| **Hépatite d'origine immunologique** [b] | 7,5 | 1,1 | - |
| **Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique** | 0,9 | 0,5 | < 0,1 |
| **Endocrinopathies d'origine immunologique** | | | |
| - Troubles thyroïdiens | 1,0 | - | - |
| - Hypophysite (incluant une hypophysite lymphocytaire) | 1,6 | - | - |
| - Hypopituitarisme | 0,5 | - | - |
| - Insuffisance surrénalienne (incluant une insuffisance corticosurrénalienne secondaire, une insuffisance corticosurrénalienne aiguë, une corticotrophine sanguine diminuée et une insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire) | 1,7 | 0,2 | - |
| - Diabète sucré (incluant un diabète sucré de type 1 et une acidocétose diabétique) | 0,2 | 0,3 | - |
| **EI cutanés d'origine immunologique** [c] | 4,4 | < 0,1 | -* |
| **Hypersensibilités/réactions liées à la perfusion** | 0,2 | < 0,1 | - |

**a.** Chez les patients traités par Opdivo® 1 mg/kg en association avec Yervoy® 3 mg/kg, l'incidence des diarrhées ou colites était de 15,8 % pour le Grade 3 et de 0,4 % pour le Grade 4.
**b.** Chez les patients traités par Opdivo® 1 mg/kg en association avec Yervoy® 3 mg/kg, l'incidence des anomalies des tests de la fonction hépatique était de 15,8 % pour le Grade 3 et de 1,8 % pour le Grade 4.
**c.** Chez les patients traités par Opdivo® 1 mg/kg en association à Yervoy® 3 mg/kg, l'incidence des éruptions cutanées était de 7,8% pour le Grade 3.
**Pour plus d'informations sur les effets indésirables, consultez les RCP Opdivo® et Yervoy®.**
Lorsque Opdivo® et Yervoy® sont administrés en association, consultez le RCP des composants respectifs du traitement en association, avant initiation du traitement.
* De rares cas de SSJ et de NET dont certains d'issue fatale ont été observés.

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

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

# Tolérance : Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie) [1,2]

**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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

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

**a.** Chez les patients traités par Opdivo® 1 mg/kg en association avec Yervoy® 3 mg/kg, l'incidence des diarrhées ou colites était de 15,8 % pour le Grade 3 et de 0,4 % pour le Grade 4.
**b.** Chez les patients traités par Opdivo® 1 mg/kg en association avec Yervoy® 3 mg/kg, l'incidence des anomalies des tests de la fonction hépatique était de 15,8 % pour le Grade 3 et de 1,8 % pour le Grade 4.
**c.** Chez les patients traités par Opdivo® 1 mg/kg en association à Yervoy® 3 mg/kg, l'incidence des éruptions cutanées était de 7,8% pour le Grade 3.
**Pour plus d'informations sur les effets indésirables, consultez les RCP Opdivo® et Yervoy®.**
Lorsque Opdivo® et Yervoy® sont administrés en association, consultez le RCP des composants respectifs du traitement en association, avant initiation du traitement.

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

# Tolérance : Opdivo® en association au cabozantinib[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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

| | |
|---|---|
| **Suivi minimum** | ■ Ensemble des données d'Opdivo® administré par voie IV en association au cabozantinib dans le CCR (n = 320) avec un suivi minimum de 16,0 mois. |
| **Effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %)** | ■ Diarrhée (64,7 %), fatigue (51,3%), syndrome d'érythrodysesthésie palma-plantaire (40,0 %), stomatite (38,8 %), douleurs musculo-squelettiques (37,5 %), hypertension (37,2 %), éruption cutanée (36,3 %), hypothyroïdie (35,6 %), diminution de l'appétit (30,3 %), nausée (28,8 %), douleurs abdominales (25,0 %), dysgueusie (23,8%), infection des voies respiratoires supérieurs (20,6 %), toux (20,6 %), prurit (20,6 %), arthralgie (19,4 %), vomissements (18,4 %), dysphonie (17,8 %), céphalées (16,3 %), dyspepsie (15,9 %), vertiges (14,1 %), constipation (14,1 %), fièvre (14,1 %), œdème (13,4 %), spasmes musculaires (12,2 %), dyspnée (11,6 %), protéinurie (10,9 %) et hyperthyroïdie (10,0 %). |
| **Intensité des effets indésirables** | ■ L'incidence des effets indésirables de Grades 3 à 5 était de 78 %, dont 0,3 % de cas d'effets indésirables d'issue fatale attribués au traitement à l'étude. |
| **Note sur certains effets indésirables** | ■ Des cas de pneumopathies inflammatoires ou interstitielles diffuses sévères, de myotoxicité (myosite, myocardite, et rhabdomyolyse), de *Graft Versus Host Disease* (GVHD) sévères, ainsi que de rares cas de nécrolyse épidermique toxique (NET) et de Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) dont certains d'issue fatale, ont été observés avec le traitement par Opdivo® ou Opdivo® en association à Yervoy®. |

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

# Tolérance : Opdivo® en association au cabozantinib[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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

Les effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous peuvent ne pas être entièrement attribuables 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.

| Effets indésirables (EI) | Très fréquents (≥ 1/10) | Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10) |
|---|---|---|
| **Infections et infestations** | Infection des voies aériennes supérieures | Pneumonie |
| **Affections hématologiques et du système lymphatique** | Anémie Δ, thrombopénie Δ, leucopénie Δ, lymphopénie Δ, neutropénie Δ | Eosinophilie |
| **Affections du système immunitaire** | | Hypersensibilité (incluant réaction anaphylactique) |
| **Affections endocriniennes** | Hypothyroïdie, hyperthyroïdie | Insuffisance surrénalienne |
| **Troubles du métabolisme et de la nutrition** | Diminution de l'appétit, hypoglycémie Δ, hyperglycémie Δ, perte de poids | Déshydratation |
| **Affections du système nerveux** | Dysgueusie, sensation vertigineuse, céphalées | Neuropathie périphérique |
| **Affections de l'oreille et du labyrinthe** | | Acouphènes |
| **Affections oculaires** | | Sécheresse oculaire, vision trouble |
| **Affections cardiaques** | | Fibrillation auriculaire, tachycardie |
| **Affections vasculaires** | Hypertension | Thrombose Δ |
| **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** | Dysphonie, dyspnée, toux | Pneumopathie inflammatoire, embolie pulmonaire, épanchement pleural, épistaxis |

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

**Pour plus d'informations sur le profil de tolérance et sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez le RCP Opdivo® et le RCP du cabozantinib.**
**Lorsque Opdivo® est administré en association au cabozantinib, se référer au RCP du cabozantinib avant l'initiation du traitement.**
**Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du cabozantinib administré en monothérapie, se référer au RCP du cabozantinib.**
* Des cas d'issue fatale ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours.
Δ Pour plus d'information se référer à la section « Nivolumab en association à d'autres agents thérapeutiques » dans la rubrique Effets indésirables du RCP Opdivo®.

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

# Tolérance : Opdivo® en association au cabozantinib[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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

Les effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous peuvent ne pas être entièrement attribuables 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.

| Effets indésirables (EI) | Très fréquents (≥ 1/10) | Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10) |
|---|---|---|
| **Affections gastro-intestinales** | Diarrhée, vomissements, nausée, constipation, stomatite, douleurs abdominales, dyspepsie | Colite, gastrite, douleur buccale, sécheresse buccale, hémorroïdes |
| **Affections hépatobiliaires** | | Hépatite |
| **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** | Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, éruption cutanée[Δ], prurit | Alopécie, sécheresse cutanée, érythème, changement de la couleur des cheveux |
| **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** | Douleur musculo-squelettique[Δ], arthralgie, spasmes musculaires | Arthrite |
| **Affections du rein et des voies urinaires** | Protéinurie | Insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë |
| **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** | Fatigue, fièvre, œdème | Douleur, douleur thoracique |

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

**Pour plus d'informations sur le profil de tolérance et sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez le RCP Opdivo® et le RCP du cabozantinib.**
**Lorsque Opdivo® est administré en association au cabozantinib, se référer au RCP du cabozantinib avant l'initiation du traitement.**
**Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du cabozantinib administré en monothérapie, se référer au RCP du cabozantinib.**
* Des cas d'issue fatale ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours.
Δ Pour plus d'information se référer à la section « Nivolumab en association à d'autres agents thérapeutiques » dans la rubrique Effets indésirables du RCP Opdivo®.

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

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

# Tolérance : Opdivo® en association au cabozantinib[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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

Les effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous peuvent ne pas être entièrement attribuables 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.

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

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

**Pour plus d'informations sur le profil de tolérance et sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez le RCP Opdivo® et le RCP du cabozantinib.**
**Lorsque Opdivo® est administré en association au cabozantinib, se référer au RCP du cabozantinib avant l'initiation du traitement.**
**Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du cabozantinib administré en monothérapie, se référer au RCP du cabozantinib.**
* Des cas d'issue fatale ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours.
[Δ] Pour plus d'information se référer à la section « Nivolumab en association à d'autres agents thérapeutiques » dans la rubrique Effets indésirables du RCP Opdivo®.

# Tolérance : Opdivo® en association au cabozantinib[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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

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

**Pour plus d'informations sur le profil de tolérance, consultez le RCP Opdivo® et le RCP du cabozantinib.**
**Lorsque Opdivo® est administré en association au cabozantinib, se référer au RCP du cabozantinib avant l'initiation du traitement.**
**Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du cabozantinib administré en monothérapie, se référer au RCP du cabozantinib.**
* De rares cas de SSJ et de NET dont certains d'issue fatale ont été observés.

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

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

# Tolérance : Opdivo® en association au cabozantinib[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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

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

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

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

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

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

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

# Tolérance : Opdivo® en association à une chimiothérapie[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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

| | |
|---|---|
| **Suivi minimum** | ■ Ensemble des données poolées d'Opdivo® en association à une chimiothérapie dans différents types de tumeurs (n = 1 572) avec un suivi minimum de 7,4 à 20 mois pour un adénocarcinome gastrique, de la JOG ou de l'œsophage, un CEO ou un carcinome urothélial, ou après 3 cycles de traitement pour un CBNPC résécable. |
| **Effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %)** | ■ Nausée (51 %), fatigue (41 %), neuropathie périphérique (34 %), diminution de l'appétit (32 %), constipation (31 %), diarrhée (30 %), vomissements (26 %), stomatite (19 %), douleurs abdominales (19 %), éruption cutanée (19 %), douleurs musculo-squelettiques (18 %), fièvre (17 %) œdème (incluant œdème périphérique) (13 %), toux (12 %) et hypoalbuminémie (10 %). |
| **Intensité des effets indésirables** | ■ L'incidence des effets indésirables de Grades 3 à 5 était de 72 % pour Opdivo® en association à une chimiothérapie, dont 1,3 % de cas d'effets indésirables d'issue fatale attribués à Opdivo® en association à une chimiothérapie. |
| **Durée médiane de traitement** | ■ La durée médiane de traitement était de 6,44 mois (IC $_{95\ \%}$ : 5,95 ; 6,80) pour Opdivo® en association à une chimiothérapie, de 4,34 mois (IC $_{95\ \%}$ : 4,04 ; 4,70) pour la chimiothérapie pour un adénocarcinome gastrique, de la JOG ou de l'œsophage ou un CEO, et de 7,39 mois (IC $_{95\ \%}$ : 7,06 ; 8,38) pour un carcinome urothélial. |
| **Note sur le CBNPC résécable** | ■ 93 % des patients ont reçu 3 cycles d'Opdivo® en association avec une chimiothérapie. |
| **Note sur certains effets indésirables** | ■ Des cas de pneumopathies inflammatoires ou interstitielles diffuses sévères, de myotoxicité (myosite, myocardite, et rhabdomyolyse), de *Graft Versus Host Disease* (GVHD) sévères, ainsi que de rares cas de nécrolyse épidermique toxique (NET) et de Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) dont certains d'issue fatale, ont été observés avec le traitement par Opdivo® ou Opdivo® en association à Yervoy®. |

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

# Tolérance : Opdivo® en association à une chimiothérapie[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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

Les effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous peuvent ne pas être entièrement attribuables 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.

| 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$^{\Delta}$, anémie$^{\Delta}$, leucopénie$^{\Delta}$, lymphopénie$^{\Delta}$, thrombopénie$^{\Delta}$ | 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, hypoalbuminémie , hyperglycémie$^{\Delta}$, hypoglycémie$^{\Delta}$, | 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*$^{\Delta}$, hypertension, vascularite |
| **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** | Toux | Pneumopathie inflammatoire*, dyspnée |

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

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

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

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

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

# Tolérance : Opdivo® en association à une chimiothérapie[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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

Les effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous peuvent ne pas être entièrement attribuables 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.

| Effets indésirables | Très fréquents (≥ 10 %) | Fréquents (≥ 1 % à < 10 %) |
|---|---|---|
| **Affections gastro-intestinales** | Diarrhée*, stomatite, vomissements, nausée, douleurs abdominales, constipation | Colite, sécheresse buccale |
| **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** | Éruption cutanée$^{\Delta}$, prurit | Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, hyperpigmentation de la peau, alopécie, peau sèche, érythème |
| **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** | Douleur musculo-squelettique$^{\Delta}$ | 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$^{\Delta}$, augmentation du taux d'ASAT$^{\Delta}$, augmentation du taux d'ALAT$^{\Delta}$, hyponatrémie$^{\Delta}$, augmentation de l'amylase$^{\Delta}$, hypomagnésémie$^{\Delta}$, augmentation du taux de phosphatases alcalines$^{\Delta}$, hypokaliémie$^{\Delta}$, augmentation du taux de créatinine$^{\Delta}$, augmentation de la lipase$^{\Delta}$, hyperkaliémie$^{\Delta}$, augmentation du taux de bilirubine totale$^{\Delta}$ | Hypernatrémie$^{\Delta}$, hypercalcémie$^{\Delta}$, hypermagnésémie$^{\Delta}$ |

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

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

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

# Tolérance : Opdivo® en association à une chimiothérapie[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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

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

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

**Pour plus d'informations sur les effets indésirables, consultez le RCP Opdivo®.**
**Lorsque Opdivo® est administrés en association, consultez le RCP des composants respectifs du traitement en association, avant initiation du traitement.**
* De rares cas de SSJ et de NET dont certains d'issue fatale ont été observés.

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

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

# Grades de toxicité : définitions[1]

**Les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0).[14]**

## Pneumopathie

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

## Colite

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

## Diarrhée

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

## Hépatite

- **Augmentation des transaminases sériques (ALAT/ASAT)**

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

- **Augmentation de la bilirubine totale sérique**

**Grade 2 :** > 1,5 - 3,0 x LSN
**Grade 3 :** > 3,0 - 10,0 x LSN
**Grade 4 :** > 10,0 x LSN

## Néphrite et dysfonction rénale

- **Augmentation de la créatinine**

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

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

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

# Grades de toxicité : définitions[1]

**Les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0).[14]**

## Endocrinopathies

- **Anomalies de la production hormonale thyroïdienne (hypothyroïdie, hyperthyroïdie)**

**Grade 2 (Hypothyroïdie) :** symptomatique ; nécessitant un traitement thyroïdien substitutif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne*

**Grade 2 (Hyperthyroïdie) :** symptomatique ; nécessitant un traitement thyroïdien suppressif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne*

**Grade 3 :** symptômes sévères interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne** ; nécessitant une hospitalisation

**Grade 4 :** mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence

- **Insuffisance surrénalienne**

**Grade 2 :** symptômes modérés ; nécessitant une intervention médicale

**Grade 3 :** symptômes sévères ; nécessitant une hospitalisation

**Grade 4 :** mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence

- **Diabète**
- **Elévation de la glycémie**

**Grade 3 :** >250 - 500 mg/dL ; >13,9 - 27,8 mmol/L ; nécessitant une hospitalisation

**Grade 4 :** >500 mg/dL ; >27,8 mmol/L ; mise en jeu du pronostic vital

- **Acidose**

**Grade 3 :** pH <7,3

**Grade 4 :** mise en jeu du pronostic vital

- **Autres troubles endocriniens dont Hypophysite**

**Grade 2 :** modérée ; nécessitant une intervention minimale, locale ou non invasive ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne* adaptées à l'âge

**Grade 3 :** symptômes sévères ou médicalement significatifs mais ne mettant pas immédiatement en jeu le pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne** ;

**Grade 4 :** mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une intervention en urgence

* Activités instrumentales de la vie quotidienne : font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent…

** Activités élémentaires de la vie quotidienne : font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments et ne pas rester alité.

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

# Grades de toxicité : définitions[1]

**Les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0).[14]**

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

### Dermatite bulleuse

**Grade 3 :** bulles couvrant > 30% de la surface corporelle ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne**

**Grade 4 :** bulles couvrant > 30% de la surface corporelle ; associés à une déshydratation ou des anomalies électrolytiques ; nécessitant une surveillance dans un service de soins intensifs ou de grands brûlés

### Éruption maculopapuleuse

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

### Éruption acnéiforme

**Grade 3 :** papules et/ou pustules couvrant > 30 % de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne** ; associées à une surinfection locale nécessitant une antibiothérapie orale

**Grade 4 :** papules et/ou pustules (quel que soit le % de surface corporelle atteinte), associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée et associées à une surinfection cutanée étendue nécessitant une antibiothérapie IV ; mise en jeu du pronostic vital

## Myocardite

**Grade 2 :** symptomatique lors d'un effort léger à modéré

**Grade 3 :** sévère avec symptômes au repos ou lors d'une activité ou un effort léger ; nécessitant un traitement

**Grade 4 :** mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex : traitement en IV ou support hémodynamique mécanique)

IV : intraveineuse.

** Activités élémentaires de la vie quotidienne : font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments et ne pas rester alité.

# Modifications de traitement : recommandations selon les effets indésirables d'origine immunologique (EII)[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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

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

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

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

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

**Pour plus d'informations, veuillez consulter le RCP Opdivo® et le RCP Yervoy®.**
**Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy® ou à d'autres agents thérapeutiques, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement.**
**Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du cabozantinib administré en monothérapie, se référer au RCP du cabozantinib.**

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

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

# Modifications de traitement : recommandations selon les effets indésirables d'origine immunologique (EII)[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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

## CONCERNANT L'ADMINISTRATION D'OPDIVO® + CABOZANTINIB :

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

## CONCERNANT L'ADMINISTRATION D'OPDIVO® + CHIMIOTHÉRAPIE :

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

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

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

**Pour plus d'informations, veuillez consulter le RCP Opdivo® et le RCP Yervoy®.**
**Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy® ou à d'autres agents thérapeutiques, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement.**
**Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du cabozantinib administré en monothérapie, se référer au RCP du cabozantinib.**

# Modifications de traitement : recommandations selon les effets indésirables d'origine immunologique (EII)[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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

| EII | SÉVÉRITÉ | MODIFICATION DE TRAITEMENT |
|---|---|---|
| **Pneumopathie inflammatoire** | Pneumopathie de Grade 2 | Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes, l'amélioration des anomalies radiographiques, et la fin du traitement par corticoïdes. |
| | Pneumopathie de Grade 3 ou 4 | Arrêt définitif du traitement. |
| **Diarrhées ou colites** | Diarrhée ou colite de Grade 2 | Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire. |
| | Diarrhée ou colite de Grade 3<br>1- Opdivo®<br>2- Opdivo® + Yervoy®[a] | 1- Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes.<br>2- Arrêt définitif du traitement. |
| | Diarrhée ou colite de Grade 4 | Arrêt définitif du traitement. |

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

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

Note : Les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).[14]
**a.** Durant la seconde phase de traitement (Opdivo® en monothérapie) faisant suite au traitement en association, il est recommandé d'arrêter définitivement le traitement en cas de survenue d'une diarrhée ou d'une colite de Grade 3. **b.** La recommandation pour l'utilisation d'un traitement substitutif hormonal est fournie en rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP Opdivo®. **c.** La tolérance de la reprise du traitement par Opdivo® ou par Opdivo® en association à Yervoy®, chez les patients ayant présenté précédemment une myocardite d'origine immunologique n'est pas connue.

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

# Modifications de traitement : recommandations selon les effets indésirables d'origine immunologique (EII)[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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

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

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

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

Note : Les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).[14]
**a.** Durant la seconde phase de traitement (Opdivo® en monothérapie) faisant suite au traitement en association, il est recommandé d'arrêter définitivement le traitement en cas de survenue d'une diarrhée ou d'une colite de Grade 3. **b.** La recommandation pour l'utilisation d'un traitement substitutif hormonal est fournie en rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP Opdivo®. **c.** La tolérance de la reprise du traitement par Opdivo® ou par Opdivo® en association à Yervoy®, chez les patients ayant présenté précédemment une myocardite d'origine immunologique n'est pas connue.

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

# Modifications de traitement : recommandations selon les effets indésirables d'origine immunologique (EII)[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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

| EII | SÉVÉRITÉ | MODIFICATION DE TRAITEMENT |
|---|---|---|
| **Néphrite et dysfonction rénale** | Élévation de la créatininémie de Grade 2 ou 3 | Suspendre la(les) dose(s) jusqu'au retour de la créatininémie à la valeur initiale et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes. |
| | Élévation de la créatininémie de Grade 4 | Arrêt définitif du traitement. |
| **Endocrinopathies** | Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypophysite symptomatiques de Grade 2 ou 3<br>Insuffisance surrénalienne de Grade 2<br>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).<br>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,<br>hypophysite de Grade 4<br>Insuffisance surrénalienne de Grade 3 ou 4<br>Diabète de Grade 4 | Arrêt définitif du traitement. |

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

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

Note : Les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).[14]
**a.** Durant la seconde phase de traitement (Opdivo® en monothérapie) faisant suite au traitement en association, il est recommandé d'arrêter définitivement le traitement en cas de survenue d'une diarrhée ou d'une colite de Grade 3. **b.** La recommandation pour l'utilisation d'un traitement substitutif hormonal est fournie en rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP Opdivo®. **c.** La tolérance de la reprise du traitement par Opdivo® ou par Opdivo® en association à Yervoy®, chez les patients ayant présenté précédemment une myocardite d'origine immunologique n'est pas connue.

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

# Modifications de traitement : recommandations selon les effets indésirables d'origine immunologique (EII)[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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

| 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. |

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

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

Note : Les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).[14]
**a.** Durant la seconde phase de traitement (Opdivo® en monothérapie) faisant suite au traitement en association, il est recommandé d'arrêter définitivement le traitement en cas de survenue d'une diarrhée ou d'une colite de Grade 3. **b.** La recommandation pour l'utilisation d'un traitement substitutif hormonal est fournie en rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP Opdivo®. **c.** La tolérance de la reprise du traitement par Opdivo® ou par Opdivo® en association à Yervoy®, chez les patients ayant présenté précédemment une myocardite d'origine immunologique n'est pas connue.

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

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

# Modifications de traitement : recommandations selon les effets indésirables d'origine immunologique (EII)[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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

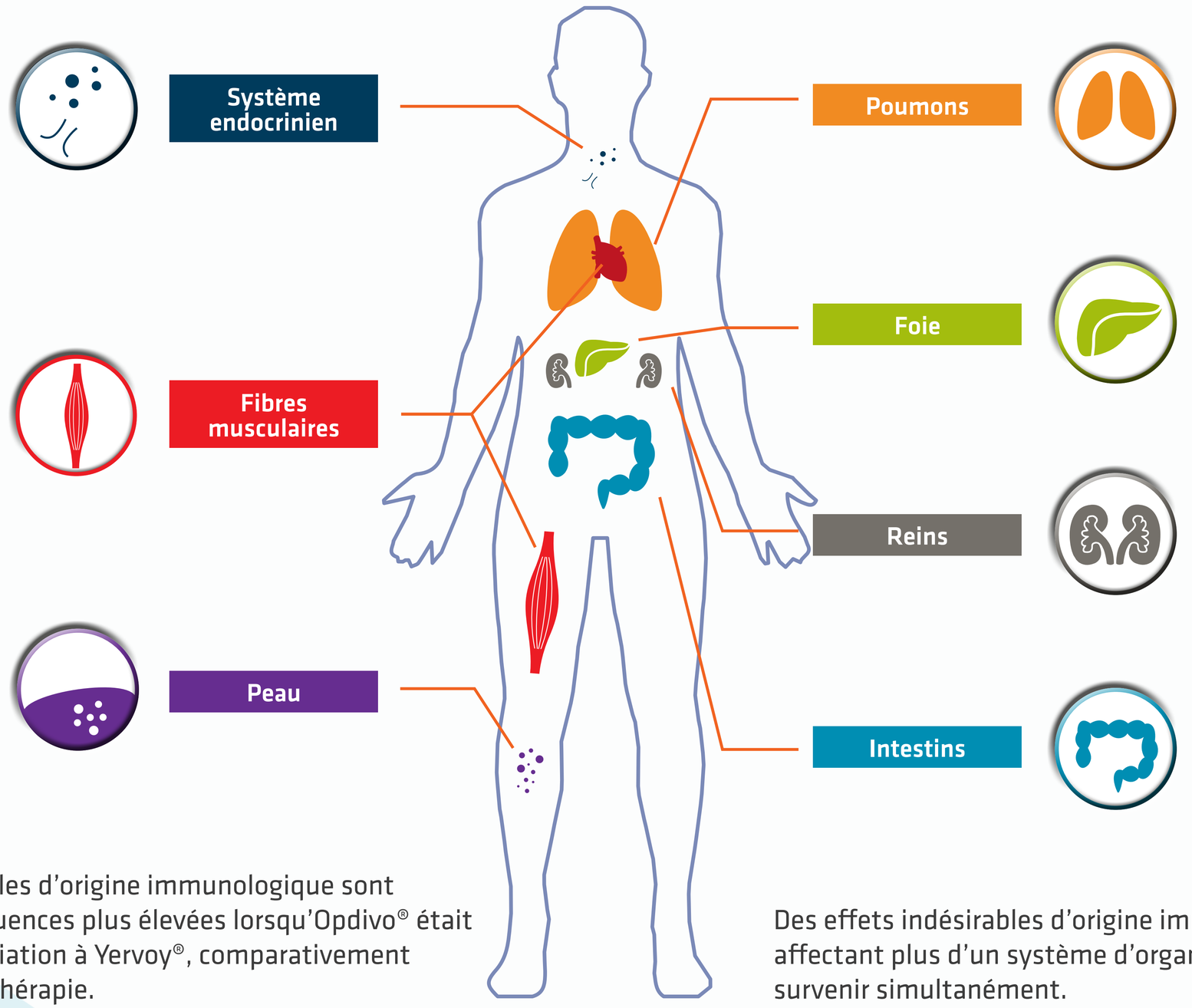
| EII | SÉVÉRITÉ | MODIFICATION DE TRAITEMENT |
|---|---|---|
| **Autres effets indésirables d'origine immunologique** | Grade 3 (première apparition) | Suspendre la(les) dose(s). |
| | Grade 4 ou Grade 3 récidivant ; Grade 2 ou 3 persistant malgré une modification de traitement ; impossibilité de réduire la dose de corticoïdes à 10 mg de prednisone ou équivalent par jour | Arrêt définitif du traitement. |

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

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

Note : Les grades de toxicité correspondent à la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).[14]
**a.** Durant la seconde phase de traitement (Opdivo® en monothérapie) faisant suite au traitement en association, il est recommandé d'arrêter définitivement le traitement en cas de survenue d'une diarrhée ou d'une colite de Grade 3. **b.** La recommandation pour l'utilisation d'un traitement substitutif hormonal est fournie en rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP Opdivo®. **c.** La tolérance de la reprise du traitement par Opdivo® ou par Opdivo® en association à Yervoy®, chez les patients ayant présenté précédemment une myocardite d'origine immunologique n'est pas connue.

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




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.

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

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

# Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique [1,2,14]

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

## Recommandations de prise en charge

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

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

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

### GRADE 2

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

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

#### Amélioration

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

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

#### Aggravation ou absence d'amélioration

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

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

### GRADE 3 OU 4

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

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

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

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

# Colite et diarrhée d'origine immunologique [1,2,14]

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

## Recommandations de prise en charge

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

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

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

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

**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.

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

# Colite et diarrhée d'origine immunologique [1,2,14]

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

## Recommandations de prise en charge

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

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

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

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

**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.

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

# Hépatite d'origine immunologique [1,2,14]

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

## Recommandations de prise en charge

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

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

### GRADE 2

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

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

#### Amélioration

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

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

#### Aggravation ou absence d'amélioration

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

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

### GRADE 3 OU 4

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

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

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

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

# Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique [1,2,14]

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

## Recommandations de prise en charge

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

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

### GRADE 2 ou 3

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

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

#### Amélioration

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

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

#### Aggravation ou absence d'amélioration

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

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

### GRADE 4

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

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

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

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

# Endocrinopathies d'origine immunologique [1,2,14]

**Opdivo® fait l'objet d'un plan de réduction des risques relatif aux réactions immunomédiées dans différentes classes d'organes, pouvant apparaître plusieurs mois après la fin du traitement ainsi qu'aux réactions à l'administration, comprenant une carte d'alerte 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 autres signes et symptômes faisant suspecter une endocrinopathie.

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 | | Hyperthyroïdie symptomatique | |
|---|---|---|---|
| **GRADE 2 ou 3**<br>**Suspendre Opdivo®**<br>**ou l'association Opdivo® + Yervoy®**<br><br>Un **traitement substitutif** en **hormone thyroïdienne** doit être **débuté**, si nécessaire.<br>Une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit également être envisagée, en cas de suspicion d'une inflammation aiguë de la thyroïde. | **GRADE 4**<br>**Arrêter définitivement Opdivo® ou l'association Opdivo® + Yervoy®** | **GRADE 2 ou 3**<br>**Suspendre Opdivo®**<br>**ou l'association Opdivo® + Yervoy®**<br><br>Un traitement par antithyroïdiens doit être **débuté**, si nécessaire.<br>Une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit également être envisagée, en cas de suspicion d'une inflammation aiguë de la thyroïde. | **GRADE 4**<br>**Arrêter définitivement Opdivo®**<br>**ou l'association Opdivo® + Yervoy®** |

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

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

# Endocrinopathies d'origine immunologique [1,2,14]

**Opdivo® fait l'objet d'un plan de réduction des risques relatif aux réactions immunomédiées dans différentes classes d'organes, pouvant apparaître plusieurs mois après la fin du traitement ainsi qu'aux réactions à l'administration, comprenant une carte d'alerte 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 autres signes et symptômes faisant suspecter une endocrinopathie.

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

**Amélioration de l'hypothyroïdie symptomatique ou de l'hyperthyroïdie symptomatique**

**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.**

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

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

# Endocrinopathies d'origine immunologique [1,2,14]

**Opdivo® fait l'objet d'un plan de réduction des risques relatif aux réactions immunomédiées dans différentes classes d'organes, pouvant apparaître plusieurs mois après la fin du traitement ainsi qu'aux réactions à l'administration, comprenant une carte d'alerte 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 autres signes et symptômes faisant suspecter une endocrinopathie.

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

### Insuffisance surrénalienne symptomatique

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

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

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

### Hypophysite symptomatique

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

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

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

### Diabète symptomatique

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

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

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

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

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

# Endocrinopathies d'origine immunologique [1,2,14]

**Opdivo® fait l'objet d'un plan de réduction des risques relatif aux réactions immunomédiées dans différentes classes d'organes, pouvant apparaître plusieurs mois après la fin du traitement ainsi qu'aux réactions à l'administration, comprenant une carte d'alerte 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 autres signes et symptômes faisant suspecter une endocrinopathie.

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

**Amélioration de l'hypophysite symptomatique**

**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.**

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

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

# Effets indésirables cutanés d'origine immunologique [1,2,14]

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

## Recommandations de prise en charge

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

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

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

**Pour plus d'informations, veuillez consulter le RCP Opdivo® et le RCP Yervoy®.**
* Voir rubrique «Posologie et mode d'administration» du RCP.

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

# Myotoxicités d'origine immunologique [1,2,14]

**Opdivo® fait l'objet d'un plan de réduction des risques relatif aux réactions immunomédiées dans différentes classes d'organes, pouvant apparaître plusieurs mois après la fin du traitement ainsi qu'aux réactions à l'administration, comprenant une carte d'alerte 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 :<br>- une surveillance étroite doit être mise en place,<br>- et le patient doit être adressé à un spécialiste pour évaluation et traitement sans délai.<br>Sur la base de la sévérité de la myotoxicité, Opdivo® ou l'association Opdivo® + Yervoy® doit être suspendu ou arrêté et un traitement approprié instauré*. | | |

**Myocardite**

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

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

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

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

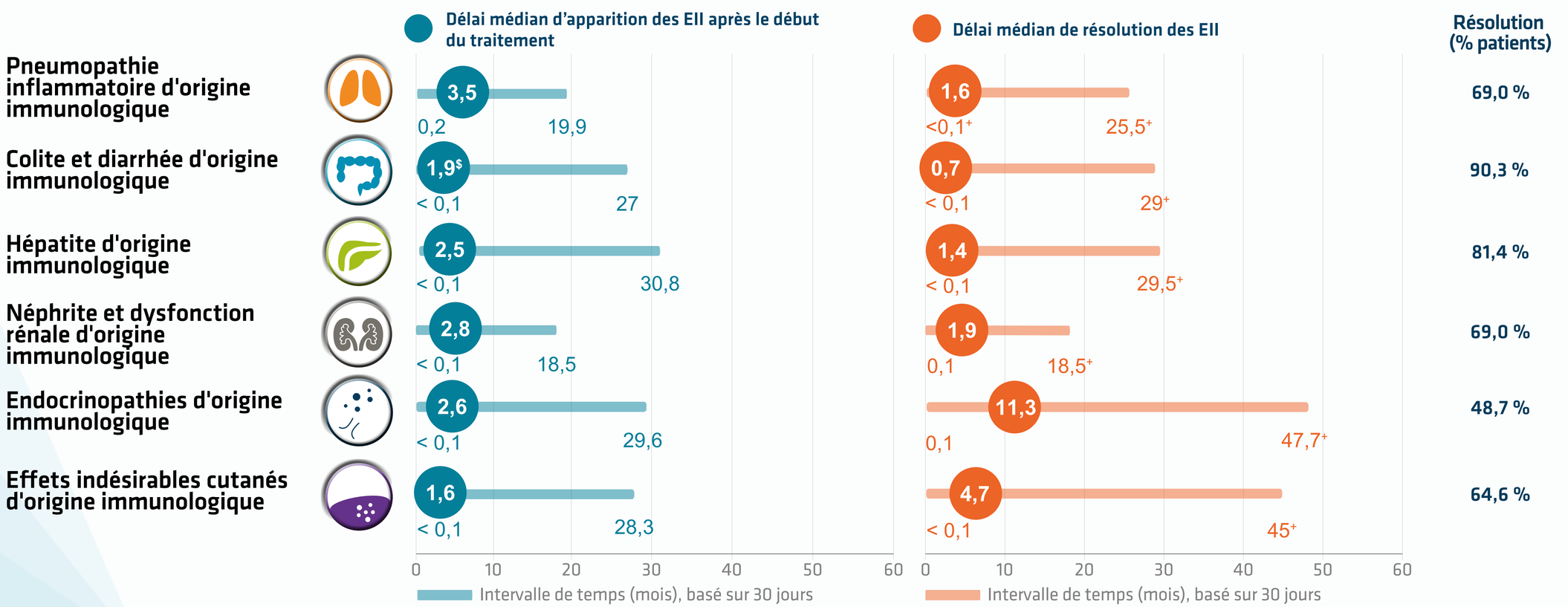
a. La tolérance de la reprise du traitement par Opdivo® ou par Yervoy® en association à Opdivo®, chez les patients ayant présenté précédemment une myocardite d'origine immunologique n'est pas connue.

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

# Résolution des EI : synthèse des délais médians d'apparition et de résolution[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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

## Opdivo® en monothérapie




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

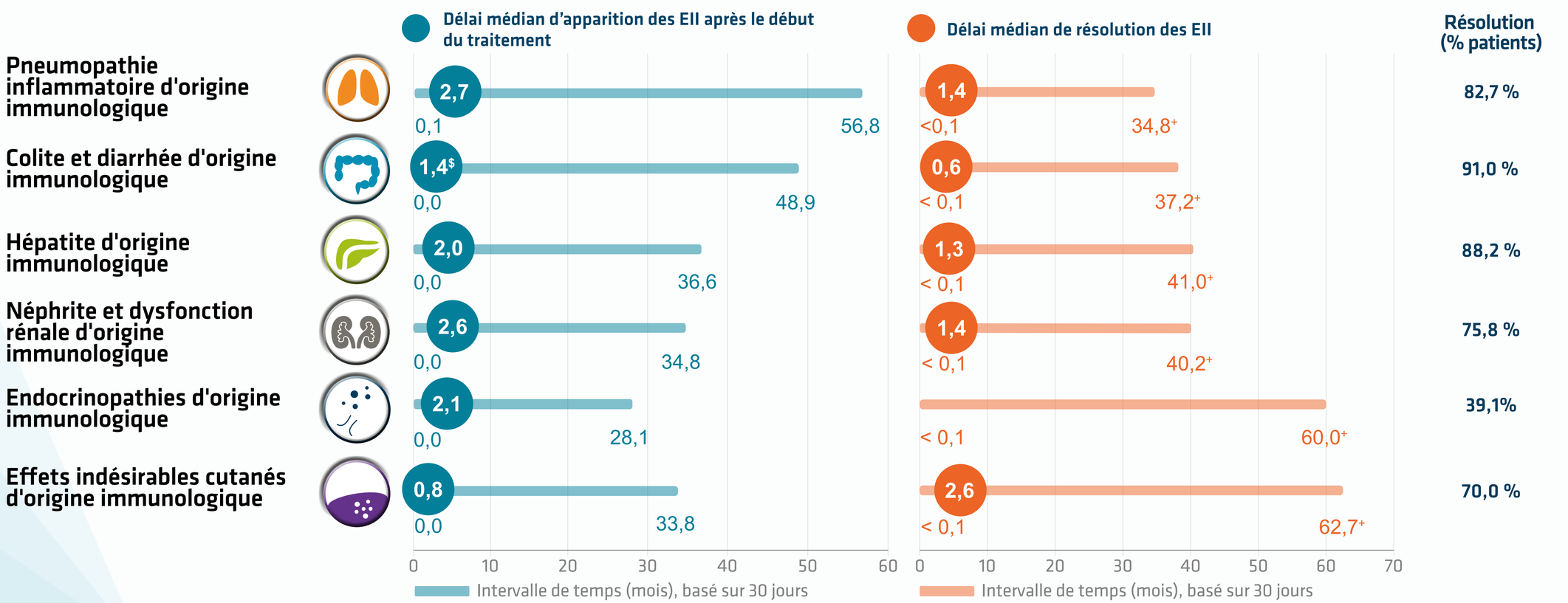
+ Données censurées. $ Si le diagnostic de colite d'origine immunologique réfractaire aux corticoïdes est confirmé, l'ajout d'un agent immunosuppresseur alternatif au traitement par corticoïdes ou le remplacement du traitement par corticoïdes doivent être envisagés.

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

# Résolution des EI : synthèse des délais médians d'apparition et de résolution[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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

## Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie)



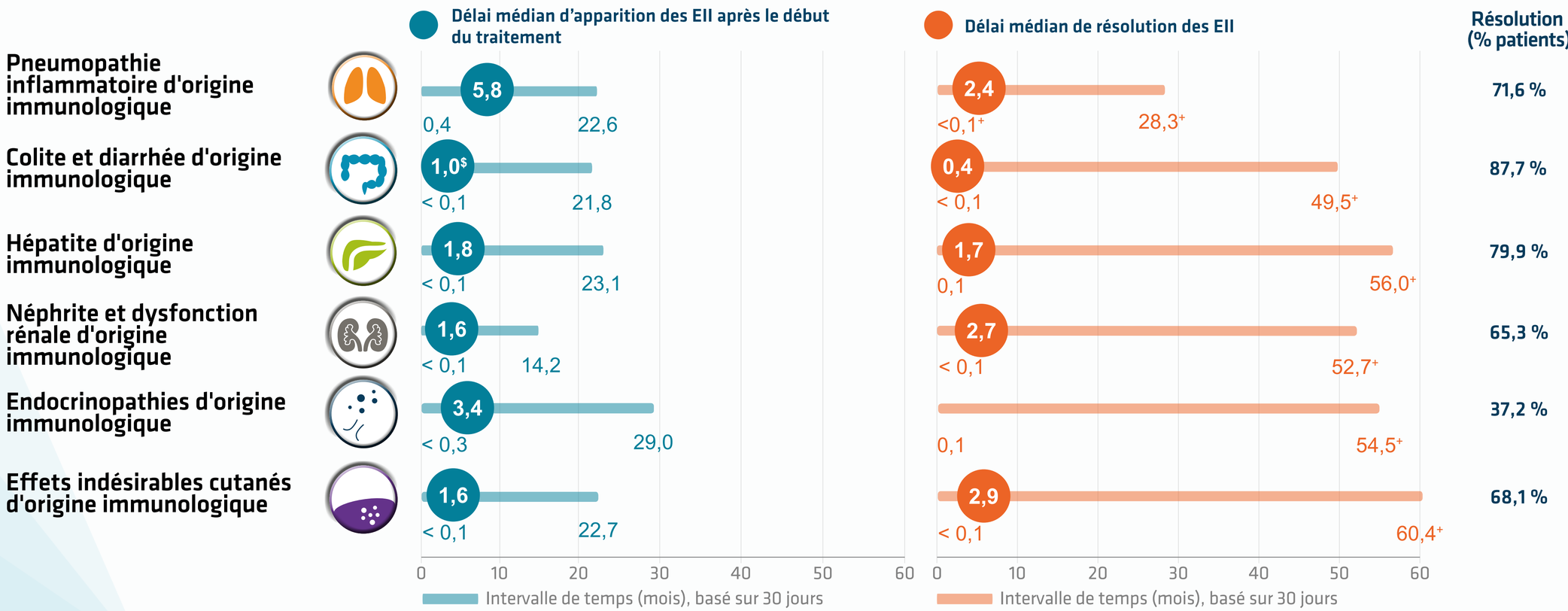

**Pour plus d'informations, veuillez consulter le RCP Opdivo® et le RCP Yervoy®.**
**Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy®, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement.**
+ Données censurées. $ Si le diagnostic de colite d'origine immunologique 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.

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

# Résolution des EI : synthèse des délais médians d'apparition et de résolution[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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

## Opdivo® en association à une chimiothérapie



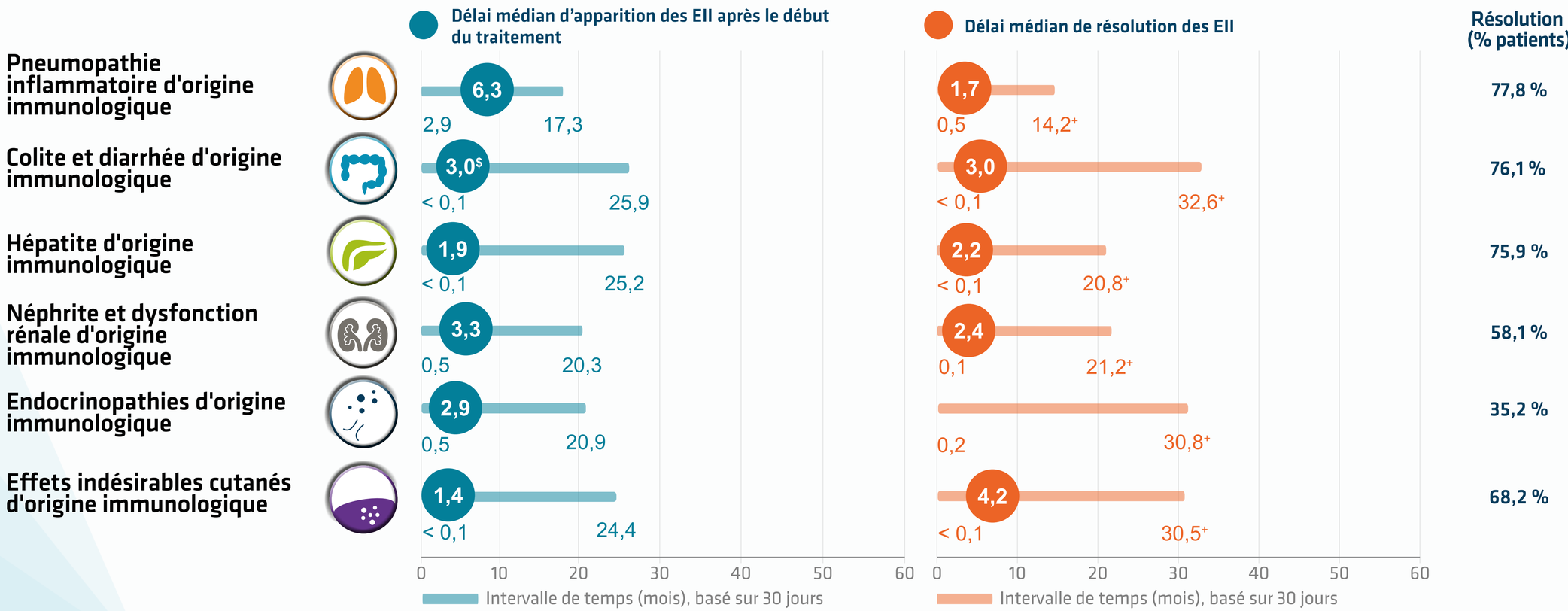

**Pour plus d'informations, veuillez consulter le RCP Opdivo®.**
**Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy®, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement.**
+ Données censurées. $ Si le diagnostic de colite d'origine immunologique réfractaire aux corticoïdes est confirmé, l'ajout d'un agent immunosuppresseur alternatif au traitement par corticoïdes ou le remplacement du traitement par corticoïdes doivent être envisagés.

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

# Résolution des EI : synthèse des délais médians d'apparition et de résolution[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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

## Opdivo® en association au cabozantinib




**Pour plus d'informations, veuillez consulter le RCP Opdivo®.**
**Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy®, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement.**
**Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du cabozantinib administré en monothérapie, se référer au RCP du cabozantinib.**
+ Données censurées. $ 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.

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

# Mises en garde spéciales[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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

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

| | |
|---|---|
| **Effets indésirables d'origine immunologique** | ■ Opdivo® ou Opdivo® en association à d'autres agents thérapeutiques est associé à des effets indésirables d'origine immunologique (EII).<br>■ Des effets indésirables d'origine immunologique affectant plus d'un système d'organes peuvent survenir simultanément.<br>■ Les patients doivent être continuellement surveillés (au moins jusqu'à 5 mois après la dernière perfusion), un effet indésirable avec Opdivo® ou Opdivo® en association à Yervoy® pouvant survenir à tout moment pendant ou après l'arrêt du traitement.<br>■ Sont survenus à des fréquences plus élevées lorsque Opdivo® était administré en association à Yervoy® comparativement à Opdivo® en monothérapie. Sont apparus à des fréquences similaires lorsqu'Opdivo® était administré en association au cabozantinib comparé à Opdivo® administré en monothérapie. Les recommandations concernant les effets indésirables d'origine immunologique s'appliquent au traitement par Opdivo® dans l'association.<br>■ La plupart des effets indésirables d'origine immunologique se sont améliorés ou résolus avec une prise en charge appropriée, incluant l'initiation de corticoïdes et des modifications de traitement (incluant la suspension ou l'arrêt du traitement).<br>■ Les médecins doivent prendre en considération l'apparition retardée de l'effet d'Opdivo® avant d'initier le traitement chez les patients présentant une maladie rapidement progressive.<br>■ Des cas de pneumopathies inflammatoires ou interstitielles diffuses sévères, de myotoxicité (myosite, myocardite, et rhabdomyolyse), de *Graft Versus Host Disease* (GVHD) sévères, ainsi que des rares cas de Nécrolyse Épidermique Toxique (NET) et de Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dont certains d'issue fatale ont été observés avec le traitement par Opdivo® ou Opdivo® en association à Yervoy®. |
| **Effets indésirables cardiaques et pulmonaires** | ■ Des effets indésirables cardiaques et pulmonaires, notamment des embolies pulmonaires ont aussi été rapportés avec le traitement en association. Les patients doivent être continuellement surveillés pour des effets indésirables cardiaques et pulmonaires, ainsi que pour des signes cliniques, des symptômes et des anomalies biologiques indiquant des troubles électrolytiques et une déshydratation, avant l'initiation et à intervalles réguliers au cours du traitement. Opdivo® en association Yervoy® doit être arrêté en cas d'effets indésirables sévères cardiaques et pulmonaires récurrents ou pouvant menacer le pronostic vital. |

**La prise en charge détaillée de chaque effet indésirable d'origine immunologique est décrite dans les mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP Opdivo®.**
**Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy® ou à d'autres agents thérapeutiques, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement.**
**Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du cabozantinib administré en monothérapie, se référer au RCP du cabozantinib.**

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

# Mises en garde spéciales[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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

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

| | |
|---|---|
| **Effets indésirables cutanés sévères** | ■ 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. |
| **Réactions allergiques** | ■ Opdivo® contient 2,5 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon de 5 mL, ce qui équivaut à 5 mg/10 mL. Le polysorbate peut entraîner des réactions allergiques. |
| **Maladie auto-immune préexistante** | ■ Chez les patients atteints d'une maladie auto-immune (MAI) préexistante, les données issues d'études observationnelles suggèrent un risque accru d'effets indésirables immuno-médiés après un traitement par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire par rapport aux patients ne présentant pas de MAI préexistante. De plus, des poussées de la MAI sous-jacente étaient fréquentes, mais la majorité étaient d'intensité légère et gérables. |
| **LHH observée et confirmée** | ■ L'administration d'Opdivo® ou d'Opdivo® en association à Yervoy® doit être interrompue et un traitement contre la LHH doit être instauré. |
| **Greffe d'organe solide** | ■ Le traitement par Opdivo® peut augmenter le risque de rejet chez les bénéficiaires d'une greffe d'organe solide. Il convient de prendre en considération le rapport entre les bénéfices du traitement et le risque de rejet d'organe chez ces patients. |

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

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

# Mises en garde spéciales[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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

## CONCERNANT L'ADMINISTRATION D'OPDIVO® + CABOZANTINIB :

| | |
|---|---|
| **Enzymes hépatiques** | ■ Les données d'étude clinique chez des patients atteints de CCR n'ayant pas reçu de traitement au préalable et recevant Opdivo® en association au cabozantinib, ont montré une incidence plus élevée d'augmentation des taux d'ALAT (10,1 %) et des taux d'ASAT (8,2 %) de Grade 3 et Grade 4 comparé à Opdivo® administré en monothérapie chez les patients atteints de CCR avancé (voir rubrique « Effets indésirables » du RCP Opdivo®).<br>■ Les enzymes hépatiques doivent être surveillées avant l'initiation du traitement et de façon régulière pendant le traitement. Les recommandations de surveillance médicale pour les deux médicaments doivent être respectées (voir rubrique « Posologie et mode d'administration » du RCP Opdivo® et se référer au RCP du cabozantinib). |

## CONCERNANT L'ADMINISTRATION D'OPDIVO® + CHIMIOTHÉRAPIE :

■ Se référer aux recommandations de l'administration d'Opdivo® en monothérapie.

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

# Mises en garde spéciales[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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

## CONDUITE À TENIR

### En cas de suspicion d'EII

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

**Sur la base du type et de la sévérité de l'EII**

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

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

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

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

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

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

### En cas de résolution des symptômes

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

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

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

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

# Mises en garde spéciales [2]

## MISES EN GARDE SPÉCIALES : YERVOY®[2]

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

**Pour connaitre les mises en garde spéciales de Yervoy® en association à Opdivo®, se référer aux informations décrites dans ce document aux sections relatives aux mises en garde d'Opdivo® en association à Yervoy®.**
**Pour plus d'information sur le bon usage de Yervoy®, consultez le RCP.**

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

# Réactions liées à la formulation intraveineuse[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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

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

**Réaction à la perfusion légère à modérée :**

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

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

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

## CONCERNANT L'ADMINISTRATION D'OPDIVO® EN MONOTHÉRAPIE :

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

IV : Intraveineuse.
**Pour plus d'informations, consultez le RCP Opdivo® et le RCP Yervoy®.**
**Lorsque Opdivo® est administré en association à Yervoy® ou à d'autres agents thérapeutiques, se référer aux RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement.**

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

# Réactions liées à la formulation intraveineuse[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 à l'administration, comprenant une carte d'alerte destinée aux patients. Nous vous recommandons de la consulter au moment de la prescription.**

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

- Chez les patients traités par Opdivo® en association à Yervoy® (avec ou sans chimiothérapie), l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 4,8 % (110/ 2 294). Des cas de Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 0,2 % (5/2 294) et < 0,1 % (1/2 294) des patients.

## CONCERNANT L'ADMINISTRATION D'OPDIVO® + CHIMIOTHÉRAPIE :

- Se référer aux recommandations de l'administration d'Opdivo®.
- Chez les patients traités par Opdivo® en association à une chimiothérapie, l'incidence des hypersensibilités/réactions liées à la perfusion était de 8,5 % (134/1 572). Des cas de Grade 2, Grade 3, et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 4,8 % (76/1 572), 1,1 % (18/1 572), et 0,2 % (3/1 572) des patients.

## CONCERNANT L'ADMINISTRATION D'OPDIVO® + CABOZANTINIB :

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

IV : Intraveineuse.
**Pour plus d'informations, consultez leu RCP Opdivo®.**
**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.**

# Précautions liées à l'utilisation : Opdivo® et Yervoy® [1,2]

| | Précautions liées à l'utilisation d'Opdivo® | Précautions liées à l'utilisation de Yervoy® |
|---|---|---|
| **Population pédiatrique** | • La sécurité et l'efficacité d'OPDIVO solution injectable chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. | |
| **Patients âgés ≥ 65 ans** | • Aucune adaptation posologique.<br>• Aucune différence globale de tolérance. | • Aucune différence en termes de sécurité ou d'efficacité. |
| **Patients âgés ≥ 75 ans** | • Dans le SCCHN, le mélanome adjuvant et le CO ou le CJOG adjuvant : données trop limitées pour tirer des conclusions.<br>• Dans le CRC dMMR ou MSI-H : données limitées.<br>• Dans le CCR, les données sont trop limitées pour tirer des conclusions. | |
| **Insuffisance rénale** | • Insuffisance rénale légère ou modérée : aucune adaptation posologique n'est nécessaire sur la base des résultats de pharmacocinétique (PK) de population pour Opdivo® par IV et Yervoy®. | |
| | • Insuffisance rénale sévère : données trop limitées pour tirer des conclusions. | |
| **Insuffisance hépatique** | • Insuffisance hépatique légère (bilirubine totale 1,0 à 1,5 × la LSN ou ASAT > la LSN) aucune adaptation posologique n'est nécessaire sur la base des résultats de pharmacocinétique (PK) de population. | • Insuffisance hépatique légère (bilirubine totale 1,0 à 1,5 × la LSN ou ASAT > la LSN) : aucune adaptation posologique n'est nécessaire sur la base des résultats de pharmacocinétique (PK) de population.. |
| | • Insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale > 1,5 à 3 x la LSN, quel que soit le taux des ASAT) ou sévère (bilirubine totale > 3 fois LSN, quel que soit le taux des ASAT) : Opdivo® doit être administré avec précaution. | • Insuffisance hépatique avec un taux de transaminases ≥ 5 x la LSN ou taux de bilirubine > 3 x la LSN à l'état de base : administrer avec prudence. |

**Pour plus d'informations, consultez les RCP Opdivo® et Yervoy®.**

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

# Précautions liées à l'utilisation : Opdivo® et Yervoy® [1,2]

| | Précautions liées à l'utilisation d'Opdivo® | Précautions liées à l'utilisation de Yervoy® |
|---|---|---|
| **Femme enceinte, allaitante ou susceptible de procréer** | • Non recommandée chez la femme enceinte ou en âge de procréer n'utilisant pas de méthode efficace de contraception, à moins que le bénéfice clinique attendu ne 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®.<br>• Ne pas utiliser pendant l'allaitement. Pour plus d'informations, se référer aux RCP Opdivo® et Yervoy® | |
| **Fertilité** | • L'effet sur la fertilité masculine et féminine n'est pas connu. | |
| **Aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** | • Prudence 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® ou par Yervoy® par rapport au risque potentiel de rejet d'organe. | |
| **Patients ayant reçu une GCSH allogénique** | • Prendre en compte les bénéfices du traitement par Opdivo® par rapport au risque potentiel de réaction aiguë du greffon contre l'hôte (GVHD : *Graft Versus Host Disease*) chez les patients. | |

**Pour plus d'informations, consultez les RCP Opdivo® et Yervoy®.**

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

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

# Précautions liées à l'utilisation : Opdivo® et Yervoy® [1,2]

| | Précautions liées à l'utilisation d'Opdivo® | Précautions liées à l'utilisation de Yervoy® |
|---|---|---|
| **Contre-indications** | • Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients | |
| **Excipient à effet notoire** | • Opdivo® contient 2,5 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon de 5 mL. | • Yervoy® contient 2,3 mg pour 1 mL de sodium à diluer |
| **Surdosage** | • Aucun cas de surdosage n'a été rapporté dans les essais cliniques. | • La dose maximale tolérée de Yervoy® n'a pas été déterminée. Dans les essais cliniques, les patients ont reçu jusqu'à 20 mg/kg sans effet toxique apparent. |
| | • En cas de surdosage, surveillance étroite à la recherche de signes ou symptômes évocateurs d'effets indésirables, et instauration immédiate d'un traitement symptomatique approprié. | |
| **Incompatibilités** | • En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Opdivo® ne doit pas être perfusé de manière concomitante avec d'autres médicaments, dans la même ligne de perfusion. | |
| **Interactions médicamenteuses** | • L'inhibition ou l'induction des enzymes du cytochrome P450 (CYP) ou d'autres enzymes métabolisant les médicaments, lors de la co-administration de médicaments ne devraient pas entraîner de modification des paramètres pharmacocinétiques d'Opdivo®. | • Aucune interaction pharmacocinétique médicamenteuse cliniquement pertinente n'a été observée entre Yervoy® et paclitaxel/carboplatine, dacarbazine ou son métabolite.<br>• Anticoagulant concomitant : surveiller étroitement. |
| **Immuno-suppression systémique** | • L'utilisation au préalable de corticoïdes systémiques et d'autres immunosuppresseurs : à éviter avant de commencer Opdivo®.<br>• Corticoïdes systémiques et autres agents immunosuppresseurs : peuvent être utilisés après l'initiation d'Opdivo® pour traiter les effets indésirables d'origine immunologique.<br>• Immunosuppression systémique après le début du traitement : ne semble pas empêcher la réponse à Opdivo® d'après les résultats préliminaires. | • Corticostéroïdes systémiques : à éviter avant l'instauration d'un traitement. Utilisation possible après instauration du traitement. |

**Pour plus d'informations, consultez les RCP Opdivo® et Yervoy®.**

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

# Forme et présentation d'Opdivo® SC[1]

OPDIVO® SC
Nivolumab pour injection sous-cutanée

Photo non contractuelle

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

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

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

# Conservation d'Opdivo® SC[1]

OPDIVO® SC
*Nivolumab pour injection sous-cutanée*

## Précautions de conservation[1]

Pour la présentation Opdivo® 600 mg solution injectable

### Quand le flacon n'est pas ouvert

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

### Quand la seringue est préparée

| | STABILITÉ CHIMIQUE ET PHYSIQUE | |
|---|---|---|
| | Conservation **entre 2°C et 8°C** à l'abri de la lumière | Conservation à **température ambiante (≤ 25°C)** et à la lumière |
| Durée | 7 jours | **8 heures** (sur un total de 7 jours de conservation) |

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

**Pour plus d'informations, consultez le RCP Opdivo®.**

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

# Quelle est la composition d'Opdivo® SC ?[1]

OPDIVO® SC
*Nivolumab pour injection sous-cutanée*

## Nivolumab

Substance active qui apporte **l'effet thérapeutique** de ce médicament

+

## Hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20)

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

- OPDIVO® SC contient du polysorbate 80 (E433) : Ce médicament contient 2,5 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon de 5 mL, ce qui équivaut à 5 mg/10 mL. Le polysorbate peut entraîner des réactions allergiques.

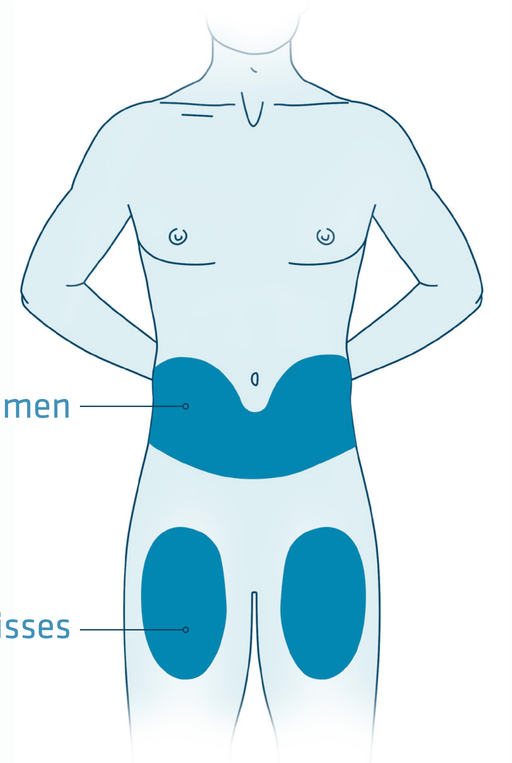
**Pour la liste complète des excipients, voir rubrique Liste des excipients du RCP Opdivo®.**

# Mode d'administration d'Opdivo® SC [1,15]

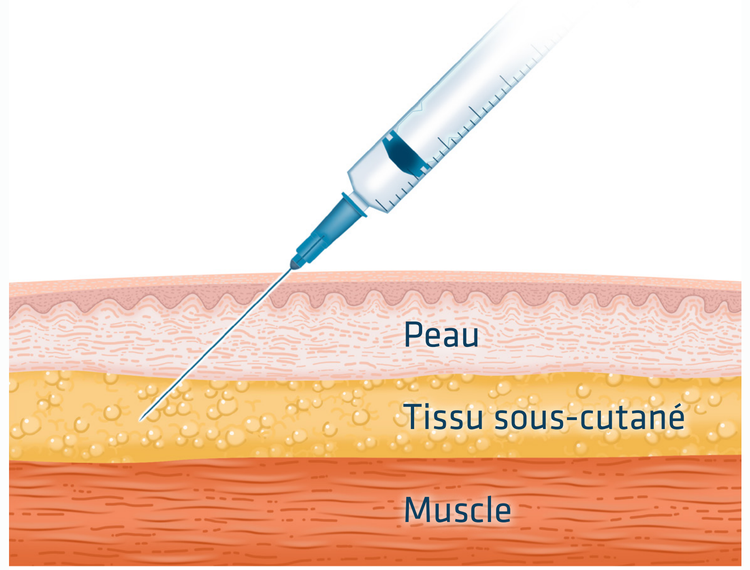
OPDIVO® SC
*Nivolumab pour injection sous-cutanée*

## Durée de l'injection

## Sites d'injection SC




## Mode d'injection




**OPDIVO® solution injectable :**

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

**Pour plus d'informations, consultez le RCP Opdivo®.**

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

# Opdivo® SC *vs* Opdivo® IV : une préparation simplifiée et une administration plus rapide[1]

OPDIVO® SC
*Nivolumab pour injection sous-cutanée*

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

## Préparation de la seringue pour administration SC

Laisser le ou les flacons atteindre la température ambiante

Prélever le volume nécessaire d'Opdivo® SC à l'aide d'une seringue stérile et d'une aiguille de transfert appropriées

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

## Administration SC

**Administrer par voie SC pendant 3 à 5 minutes**

OPDIVO® (nivolumab)
*pour injection intraveineuse*

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

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

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

Diluer la solution

Mélanger doucement la solution

## Administration IV

**Administrer par voie IV pendant 30 ou 60 minutes**

Rincer la ligne de perfusion

* Opdivo® IV peut également être administré en IV sans dilution.
**Pour plus d'informations, consultez le RCP Opdivo®.**



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

# Quels sont les avantages de l'administration d'Opdivo® SC *vs* Opdivo® IV ?[1]

**Durée d'injection plus courte**

**Solution injectable prête à l'emploi**

**Non-infériorité des propriétés PK entre les formulations SC et IV**

**Profil de sécurité SC/IV en monothérapie comparable**

OPDIVO® SC
*Nivolumab pour injection sous-cutanée*

**Une nouvelle voie d'administration pour vos patients**

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

# Opdivo® SC : des avantages pour les infirmiers et vos patients [1,13]

## Pour les infirmiers

### Une solution prête à l'emploi

- Pas de préparation de poche de perfusion
- Pas de dilution ou de mélange

## Pour vos patients

- Une option d'administration moins invasive, plus confortable
- Pas besoin d'un accès veineux ou d'une chambre à cathéter implantable
- Le choix de sites alternatifs pour l'injection SC (abdomen et cuisse)

**3-5 minutes**

**Un gain de temps grâce à une durée d'administration plus courte**

Pour plus d'informations, consultez le RCP Opdivo®.

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

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

# Mesures additionnelles de réduction du risque d'Opdivo® SC

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

**Pour les patients** **Une carte d'alerte destinée aux patients**

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

Nous vous incitons à remettre à vos patients la carte d'alerte patient qui leur est destinée, qu'ils soient traités par **Opdivo® en monothérapie ou par Opdivo® en association à Yervoy® et/ou à d'autres agents thérapeutiques.** Cette Mesure Additionnelle de Réduction des Risques (MARR) est également consultable sur le site de l'ANSM : https://ansm.sante.fr/tableau-marr/nivolumab

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

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

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

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

**Information Medicale Bristol Myers Squibb**
**Disponible 24h/24 et 7J/7**

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

**infomed@bms.com**

Pour plus d'informations sur les effets indésirables, consultez le RCP Opdivo®.
Lorsque Opdivo® est administré en association, se référer au RCP des autres agents thérapeutiques avant l'initiation du traitement.

# Références


1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®.
2. Résumé des Caractéristiques du Produit Yervoy®.
3. HAS - Avis de la Commission de la Transparence Opdivo® et Yervoy® du 22 novembre 2023 dans le mélanome avancé dans le sous-groupe B-RAF muté.
4. JORF du 30 avril 2019 relatif à la prise en charge de Yervoy® dans le mélanome avancé en association à Opdivo®.
5. JORF du 18 février 2025 relatif à la prise en charge d'Opdivo® en adjuvant et dans le mélanome avancé ou métastatique et d'Opdivo® en association à Yervoy® dans le mélanome avancé ou métastatique.
6. JORF additionnel du 27 mars 2025 relatif à la prise en charge de l'association d'Opdivo® et Yervoy® dans le mélanome avancé.
7. HAS. Avis de la Commission de Transparence Opdivo® et Yervoy® du 10 juillet 2019 dans le carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable.
8. HAS. Avis de la Commission de la Transparence de Keytruda® (pembrolizumab) en association à l'axitinib dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires du 13 mai 2020.
9. HAS. Avis de la Commission de la Transparence de Bavencio® (avélumab) en association à l'axitinib dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal, uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires du 13 mai 2020.
10. HAS. Avis de la Commission de la Transparence d'Opdivo® en association au cabozantinib du 22 septembre 2021 dans le carcinome à cellules rénales avancé.
11. HAS. Avis de la Commission de Transparence de Kisplyx® du 2 février 2022 dans le carcinome à cellules rénales avancé.
12. JORF du 03/03/2020 relatif à la prise en charge d'Opdivo® et Yervoy® dans le traitement de première ligne, au stade avancé du carcinome rénal.
13. Albiges L. *et al*. Subcutaneous versus intravenous nivolumab for renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2025;36(1):99-107.
14. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4 data files. Bethesda, MD: National Cancer Institute (http://evs.nci.nih.gov/ ftp1/CTCAE/About.html).
15. Usach I. *et al*. Subcutaneous Injection of Drugs: Literature Review of Factors Influencing Pain Sensation at the Injection Site. *Adv Ther.* 2019;36(11):2986-2996.


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

# Abréviations

**ALAT :** ALanine AminoTransférase

**ASAT :** ASpartate AminoTransférase

**CBNPC :** Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

**CCR :** Carcinome à Cellules Rénales

**CEO :** Carcinome Epidermoïde de l'Œsophage

**CMV :** Cytomégalovirus

**CPS :** *Combined Positive Score*

**CRC :** Cancer Colorectal

**dMMR :** *Deficient MisMatch Repair*

**EII :** Effets Indésirables d'origine Immunologique

**GCSH :** Greffe de Cellules Souches Hématopoïetique

**GVHD :** *Graft Versus Host Disease*

**HER-2 :** *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*

**HR :** *Hazard Ratio*

**IC :** Intervalle de Confiance

**IMDC :** *International Metastatic RCC Database Consortium*

**IV :** IntraVeineuse

**JOG :** Jonction Œso-Gastrique

**LSN :** Limite Supérieure de la Normale

**MAI :** Maladie Auto-Immune

**MSI-H :** *MicroSatellite Instability High*

**NET :** Nécrolyse Épidermique Toxique

**PD-L1 :** *Programmed cell Death Ligand-1*

**RCP :** Résumé des Caractéristiques du Produit

**RECIST :** *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*

**RR :** Risque elatif

**SC :** Sous-Cutané

**SCCHN :** Cancer épidermoïde de la tête et du cou

**SG :** Survie Globale

**SSJ :** Syndrome de Stevens-Johnson

**SSP :** Survie Sans Progression

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

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

**Nous vous invitons à consulter les mentions légales du produit disponibles sur :**

***https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr***