

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

OPDIVO 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution contient 10 mg de nivolumab.

Un flacon de 4 mL contient 40 mg de nivolumab.

Un flacon de 10 mL contient 100 mg de nivolumab.

Nivolumab est produit sur des cellules ovariennes de hamster chinois, par la technologie de l'ADN recombinant.

### Excipient à effet notoire :

Chaque mL de solution à diluer contient 0,1 mmol (ou 2,5 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile).

Solution claire à opalescente, incolore à jaune pâle, pouvant contenir quelques particules légères. Le pH de la solution est approximativement de 6,0 et l'osmolarité approximativement de 340 mOsm/kg.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### Mélanome

OPDIVO est indiqué en monothérapie ou en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).

Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) 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 4.4 et 5.1).

#### Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC)

OPDIVO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.

#### Carcinome à Cellules Rénales (CCR)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

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

### Posologie

#### *OPDIVO en monothérapie*

La dose recommandée d'OPDIVO est de 3 mg/kg de nivolumab, administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes, toutes les 2 semaines.

#### *OPDIVO en association à l'ipilimumab*

La dose recommandée est de 1 mg/kg de nivolumab, administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes, toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses en association avec 3 mg/kg d'ipilimumab administré en perfusion intraveineuse de 90 minutes.

Ceci est ensuite suivi par une seconde phase durant laquelle 3 mg/kg de nivolumab est administré en perfusion intraveineuse de 60 minutes, toutes les 2 semaines.

Le traitement par OPDIVO, que ce soit en monothérapie ou en association à l'ipilimumab, doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement.

Les augmentations ou 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. Les recommandations concernant l'arrêt définitif du traitement ou la suspension des doses sont décrites dans le Tableau 1. Des recommandations détaillées de la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique sont décrites à la rubrique 4.4.

**Tableau 1 : Recommandations de modification du traitement par OPDIVO ou OPDIVO en association à l'ipilimumab**

<b>Effet indésirable d'origine immunologique</b>	<b>Sévérité</b>	<b>Modification de traitement</b>
Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique	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
Colite d'origine immunologique	Diarrhée ou colite de Grade 2	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire
	Diarrhée ou colite de Grade 3 - - OPDIVO en monothérapie	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes
	- - OPDIVO+ipilimumab	Arrêt définitif du traitement
	Diarrhée ou colite de Grade 4	Arrêt définitif du traitement
Hépatite d'origine immunologique	Elévation 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
	Elévation de Grade 3 ou 4 des ASAT, ALAT, ou de la bilirubine totale	Arrêt définitif du traitement
Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique	Elévation 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
	Elévation de la créatininémie de Grade 4	Arrêt définitif du traitement
Endocrinopathies d'origine immunologique	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypophysite symptomatiques de Grade 2 ou 3, Insuffisance surrénale de Grade 2 Diabète de Grade 3	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes (s'il s'est avéré nécessaire pour les symptômes d'une inflammation aiguë). Le traitement doit être maintenu en cas de traitement substitutif hormonal <sup>a</sup> tant qu'il n'y a pas de présence de symptômes
	Hypothyroïdie de Grade 4 Hyperthyroïdie de Grade 4 Hypophysite de Grade 4 Insuffisance surrénale de Grade 3 ou 4 Diabète de Grade 4	Arrêt définitif du traitement
Rash d'origine	Rash de Grade 3	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la

**Tableau 1 : Recommandations de modification du traitement par OPDIVO ou OPDIVO en association à l'ipilimumab**

immunologique		résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes
	Rash de Grade 4	Arrêt définitif du traitement
	Grade 3 (première apparition)	Suspendre la(les) dose(s)
Autres effets indésirables	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

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

<sup>a</sup> La recommandation pour l'utilisation d'un traitement substitutif hormonal est fournie en rubrique 4.4.

Les patients traités par OPDIVO doivent recevoir la Carte d'Alerte Patient et être informés sur les risques liés à l'utilisation d'OPDIVO (voir également la notice).

Lorsqu'OPDIVO est administré en association à l'ipilimumab, si l'un des traitements est suspendu, l'autre traitement devra aussi être suspendu. Si l'administration est reprise après un temps différé, soit le traitement en association ou OPDIVO en monothérapie peut être repris sur la base de l'évaluation individuelle du patient.

#### Populations particulières

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité d'OPDIVO chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

##### *Patients âgés*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés ( $\geq 65$  ans) (voir rubriques 5.1 et 5.2).

##### Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

Les données chez les patients âgés de 75 ans et plus sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population.

##### *Insuffisance rénale*

Sur la base des résultats de pharmacocinétique (PK) de population, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2). Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population.

##### *Insuffisance hépatique*

Sur la base des résultats de PK de population, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (voir rubrique 5.2). Les données chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère sont trop limitées pour tirer des conclusions dans ces populations. OPDIVO doit être administré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale  $> 1,5$  à 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN], quel que soit le taux des ASAT) ou sévère (bilirubine totale  $> 3$  fois LSN, quel que soit le taux des ASAT).

### *Cancer Bronchique Non à Petites Cellules*

Les patients avec un statut de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)  $\geq 2$  ont été exclus des études cliniques dans le CBNPC (voir rubriques 4.4 et 5.1).

#### Mode d'administration

OPDIVO doit être exclusivement administré par voie intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse sur une période de 60 minutes. La perfusion doit être administrée à l'aide d'un filtre en ligne stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2  $\mu\text{m}$  à 1,2  $\mu\text{m}$ ).

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

La dose totale d'OPDIVO requise peut être perfusée directement sans dilution à la concentration de 10 mg/mL en administration intraveineuse ou peut être diluée jusqu'à une concentration minimale de 1 mg/mL, dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou de glucose à 50 mg/mL (5%).

Lorsqu'il est administré en association à l'ipilimumab, OPDIVO doit être administré en premier suivi par l'ipilimumab le même jour. Utiliser des poches et des filtres de perfusion distincts pour chaque perfusion.

Pour les instructions concernant la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

#### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Lorsque nivolumab est administré en association à l'ipilimumab, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit d'ipilimumab avant l'initiation du traitement. Les effets indésirables d'origine immunologique sont survenus à des fréquences plus élevées lorsque nivolumab était administré en association à l'ipilimumab comparativement à nivolumab en monothérapie. La plupart des effets indésirables d'origine immunologique s'est améliorée ou résolue avec une prise en charge appropriée, incluant l'initiation de corticoïdes et des modifications de traitement (voir rubrique 4.2).

Des événements indésirables cardiaques et 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. Nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêté en cas d'effets indésirables sévères cardiaques et pulmonaires récurrents ou pouvant menacer le pronostic vital.

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

En cas de suspicion d'effets indésirables d'origine immunologique, une évaluation appropriée doit être effectuée afin de confirmer l'étiologie ou d'exclure d'autres causes. Sur la base de la sévérité de l'effet indésirable, le traitement par nivolumab ou par nivolumab en association à l'ipilimumab doit être suspendu, et des corticoïdes administrés. Si une immunosuppression par corticoïdes est utilisée pour traiter un effet indésirable, une décroissance progressive des doses sur une période d'au moins un mois doit être initiée à partir de l'amélioration. Une diminution rapide des doses peut entraîner une aggravation ou une récurrence de l'effet indésirable. Des traitements immunosuppresseurs non

stéroïdiens doivent être ajoutés en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'utilisation de corticoïdes.

Le traitement par nivolumab ou par nivolumab en association à l'ipilimumab ne doit pas être repris tant que le patient reçoit des doses immunosuppressives de corticoïdes ou d'autres médicaments immunosuppresseurs. Une prophylaxie antibiotique doit être utilisée pour prévenir les infections opportunistes chez les patients recevant des médicaments immunosuppresseurs.

Nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être définitivement arrêté en cas d'effet indésirable sévère récurrent d'origine immunologique, et pour tout effet indésirable d'origine immunologique pouvant menacer le pronostic vital.

#### Utilisation de nivolumab chez les patients atteints de mélanome avec une maladie progressant rapidement

Les médecins doivent prendre en considération l'apparition retardée de l'effet de nivolumab avant d'initier le traitement chez les patients présentant une maladie qui progresse rapidement (voir rubrique 5.1).

#### Utilisation de nivolumab dans le CBNPC de type non-épidermoïde

Les médecins doivent prendre en considération l'apparition retardée de l'effet de nivolumab avant d'initier le traitement chez les patients présentant des caractéristiques de moins bon pronostic et/ou une maladie agressive. Dans le CBNPC de type non-épidermoïde, un plus grand nombre de décès dans les 3 mois a été observé sous nivolumab comparé au docétaxel. Les facteurs associés aux décès précoces étaient des facteurs de moins bon pronostic et/ou des maladies plus agressives associés à une absence ou à une expression tumorale faible de PD-L1 (voir rubrique 5.1).

#### Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique

Des pneumopathies inflammatoires ou interstitielles sévères, dont des cas d'issue fatale, ont été observés avec nivolumab en monothérapie ou nivolumab en association à l'ipilimumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour déceler l'apparition de signes et symptômes de pneumopathie inflammatoire, tels que des modifications radiologiques (ex : opacités focales en verre dépoli, infiltrats localisés), dyspnée et hypoxie. Une étiologie infectieuse et toute autre pathologie liée à la maladie doivent être éliminées.

En cas de pneumopathie inflammatoire de Grade 3 ou 4, nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêté définitivement et une corticothérapie à la dose de 2 à 4 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être débutée.

En cas de pneumopathie inflammatoire (symptomatique) de Grade 2, nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être suspendu et une corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être débutée. Après amélioration, nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab peut être repris après réduction progressive des corticoïdes. En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'initiation d'une corticothérapie, les doses de corticoïdes doivent être augmentées à la dose de 2 à 4 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, et nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêté définitivement.

#### Colite d'origine immunologique

Des diarrhées ou des colites sévères ont été observées avec nivolumab en monothérapie ou nivolumab en association à l'ipilimumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour déceler l'apparition de diarrhées et d'autres symptômes de colites, tels que des douleurs abdominales et la présence de mucus ou de sang dans les selles. Une étiologie infectieuse et toute autre pathologie liée à la maladie doivent être éliminées.

En cas de diarrhée ou de colite de Grade 4, nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêté définitivement et une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être débutée.

Nivolumab en monothérapie doit être suspendu en cas de diarrhée ou de colite de Grade 3, et une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être débutée. Après amélioration, nivolumab en monothérapie peut être repris après réduction progressive des corticoïdes. En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'initiation de corticoïdes, nivolumab en monothérapie doit être définitivement arrêté. L'observation de diarrhée ou colite de Grade 3 avec nivolumab en association à l'ipilimumab nécessite aussi un arrêt définitif du traitement et l'initiation de corticoïdes à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent.

En cas de diarrhée ou de colite de Grade 2, nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être suspendu. Les diarrhées ou les colites persistantes doivent être traitées par une corticothérapie à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent. Après amélioration, nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab peut être repris après réduction progressive des corticoïdes, si nécessaire. En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'initiation d'une corticothérapie, les doses de corticoïdes doivent être augmentées à 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, et nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêté définitivement.

#### Hépatite d'origine immunologique

Des hépatites sévères ont été observées avec nivolumab en monothérapie ou nivolumab en association à l'ipilimumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour déceler l'apparition de signes et symptômes d'hépatite, tels que des augmentations des transaminases et de la bilirubine totale. Une étiologie infectieuse et toute autre pathologie liée à la maladie doivent être éliminées.

En cas d'élévation de Grade 3 ou 4 des transaminases ou de la bilirubine totale, nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêté définitivement et une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être débutée.

En cas d'élévation de Grade 2 des transaminases ou de la bilirubine totale, nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être suspendu. La persistance de cette élévation des valeurs biologiques doit être prise en charge par une corticothérapie à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent. Après amélioration, nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab peut être repris après réduction progressive des corticoïdes, si nécessaire. En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'initiation d'une corticothérapie, les doses de corticoïdes doivent être augmentées à 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent et nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêté définitivement.

#### Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique

Des néphrites et des atteintes rénales sévères ont été observées avec le traitement en monothérapie ou nivolumab en association à l'ipilimumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour déceler l'apparition de signes et symptômes de néphrite ou d'atteinte rénale. La plupart des patients ont présenté des augmentations asymptomatiques de la créatinine sérique. Toute autre étiologie liée à la maladie doit être écartée.

En cas d'élévation de Grade 4 de la créatinine sérique, nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêté définitivement et une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être débutée.

En cas d'élévation de Grade 2 ou 3 de la créatinine sérique, nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être suspendu et une corticothérapie à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être débutée. Après amélioration, nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab peut être repris après réduction progressive des corticoïdes. En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré la corticothérapie, les doses de corticoïdes doivent être augmentées à 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, et nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêté définitivement.

### Endocrinopathies d'origine immunologique

Des endocrinopathies sévères, incluant hypothyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance surrénale, hypophysite, diabète, et acidocétose diabétique ont été observées avec nivolumab en monothérapie ou nivolumab en association à l'ipilimumab (voir rubrique 4.8).

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

En cas d'hypothyroïdie symptomatique, nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être suspendu, et un traitement substitutif en hormone thyroïdienne doit être débuté, si nécessaire. En cas d'hyperthyroïdie symptomatique, nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être suspendu, et un traitement par antithyroïdiens doit être débuté, si nécessaire. Une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit également être envisagée, en cas de suspicion d'une inflammation aiguë de la thyroïde. Après amélioration, nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab peut être repris après réduction progressive des corticoïdes, si nécessaire. La surveillance de la fonction thyroïdienne doit être poursuivie afin de s'assurer que le traitement substitutif hormonal approprié est utilisé. Nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêté définitivement en cas d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie pouvant menacer le pronostic vital.

En cas d'insuffisance surrénale symptomatique de Grade 2, nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être suspendu, et une corticothérapie substitutive à une dose physiologique doit être débutée, si nécessaire. Nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêté définitivement en cas d'insuffisance surrénale sévère (Grade 3) ou pouvant menacer le pronostic vital (Grade 4). La surveillance de la fonction surrénalienne et des taux d'hormone doit être poursuivie afin de s'assurer que la corticothérapie substitutive appropriée est utilisée.

En cas d'hypophysite symptomatique de Grade 2 ou 3, nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être suspendu, et 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/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit également être envisagée. Après amélioration, nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab peut être repris après réduction progressive des corticoïdes, si nécessaire. Nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêté définitivement en cas d'hypophysite pouvant menacer le pronostic vital (Grade 4). La surveillance de la fonction pituitaire et des taux d'hormone doit être poursuivie afin de s'assurer que le traitement substitutif hormonal approprié est utilisé.

En cas de diabète symptomatique, nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être suspendu, et un traitement substitutif par insuline doit être débuté, si nécessaire. La surveillance de la glycémie doit être poursuivie afin d'assurer que le traitement substitutif par insuline approprié est utilisé. Nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêté définitivement en cas de diabète pouvant menacer le pronostic vital.

### Rash d'origine immunologique

Des rash sévères ont été observés avec nivolumab en association à l'ipilimumab et, moins fréquemment, avec nivolumab en monothérapie (voir rubrique 4.8). Nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être suspendu en cas de rash de Grade 3, et il doit être arrêté définitivement en cas de rash de Grade 4. Les rash sévères doivent être pris en charge avec de hautes doses de corticoïdes, de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent.

De rares cas de nécrose épidermique toxique (NET), dont certains d'issue fatale, ont été observés. En cas d'apparition de signes ou symptômes de Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou de NET, le

traitement par nivolumab doit être interrompu et le patient adressé à un service spécialisé pour évaluation et traitement. Si le patient a développé un SJS ou une NET lors de l'utilisation de nivolumab, l'arrêt définitif de nivolumab est recommandé.

L'utilisation de nivolumab 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.

#### Autres effets indésirables d'origine immunologique

Les effets indésirables d'origine immunologique suivants ont été rapportés chez moins de 1% des patients traités par nivolumab en monothérapie dans les essais cliniques avec différentes doses et dans différents types de tumeurs : pancréatite, uvéite, démyélinisation, neuropathie autoimmune (incluant parésie des nerfs facial et abducens), syndrome de Guillain-Barré, hypopituitarisme et syndrome myasthénique.

Au cours des essais cliniques de nivolumab en association à l'ipilimumab, les effets indésirables supplémentaires suivants d'origine immunologique, cliniquement significatifs, ont été rapportés chez moins de 1% des patients : gastrite, sarcoïdose et duodénite.

En cas de suspicion d'effet indésirable d'origine immunologique, une évaluation appropriée doit être effectuée afin de confirmer l'étiologie ou d'exclure d'autres causes. En fonction de la gravité de l'effet indésirable, le traitement par nivolumab ou par nivolumab en association à l'ipilimumab doit être suspendu et des corticoïdes doivent être administrés. Après amélioration, nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab peut être repris après réduction progressive des corticoïdes. Nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêté définitivement en cas d'effet indésirable sévère récurrent d'origine immunologique, et pour tout effet indésirable d'origine immunologique pouvant menacer le pronostic vital.

#### Réactions à la perfusion

Des réactions sévères liées à la perfusion ont été rapportées dans les essais cliniques de nivolumab ou de nivolumab en association à l'ipilimumab (voir rubrique 4.8). En cas de réaction sévère à la perfusion ou pouvant menacer le pronostic vital, la perfusion de nivolumab ou de nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêtée et un traitement médical approprié doit être administré. Les patients présentant une réaction à la perfusion d'intensité légère à modérée peuvent recevoir nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab 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.

#### Précautions spécifiques à la maladie

##### *Mélanome*

Les patients présentant un score de performance initial  $\geq 2$ , des métastases cérébrales actives ou une maladie auto-immune, ainsi que les patients qui avaient reçu un traitement immunosuppresseur par voie systémique avant l'entrée dans l'étude ont été exclus des études cliniques de nivolumab ou de nivolumab en association à l'ipilimumab. Les patients ayant un mélanome oculaire/uvéal ont été exclus des études cliniques conduites dans le mélanome. De plus, les patients ayant eu un effet indésirable de Grade 4 lié à un traitement par anti-CTLA-4 ont été exclus de l'étude CA209037 (voir rubrique 5.1). En l'absence de données, nivolumab doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice-risque potentiel au cas par cas.

Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la SSP pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab a été établie uniquement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1. Avant l'initiation du traitement avec l'association, les médecins sont invités à évaluer avec précaution les caractéristiques individuelles du patient et de la tumeur, en prenant en considération les bénéfices observés et la toxicité de l'association par rapport à nivolumab en monothérapie (voir rubriques 4.8 et 5.1).

## *Cancer Bronchique Non à Petites Cellules*

Les patients présentant un score de performance initial  $\geq 2$ , des métastases cérébrales actives, une pneumopathie interstitielle symptomatique ou une maladie auto-immune, ainsi que les patients qui avaient reçu au préalable un traitement immunosuppresseur par voie systémique ont été exclus des études cliniques conduites dans le CBNPC (voir rubriques 4.5 et 5.1). En l'absence de données, nivolumab doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice-risque potentiel au cas par cas.

## *Carcinome à Cellules Rénales*

Les patients présentant des antécédents ou ayant des métastases cérébrales, une maladie auto-immune active, ou des conditions médicales nécessitant une immunosuppression systémique ont été exclus de l'étude clinique pivotale conduite dans le CCR (voir rubriques 4.5 et 5.1). En l'absence de données, nivolumab doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice-risque potentiel au cas par cas.

### Patients sous régime hyposodé contrôlé

Chaque mL de ce médicament contient 0,1 mmol (ou 2,5 mg) de sodium. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

### Carte d'Alerte Patient

Tous les prescripteurs d'OPDIVO doivent connaître l'Information destinée aux Médecins et les Recommandations de Prise en Charge. Le prescripteur doit discuter avec le patient des risques liés au traitement par OPDIVO. Le patient recevra à chaque prescription la Carte d'Alerte Patient.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Nivolumab est un anticorps monoclonal humain, en conséquence aucune étude pharmacocinétique d'interaction n'a été réalisée. Les anticorps monoclonaux humains n'étant pas métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 (CYP) ou d'autres enzymes métabolisant les médicaments, l'inhibition ou l'induction de ces enzymes lors de la co-administration de médicaments ne devraient pas entraîner de modification des paramètres pharmacocinétiques de nivolumab.

### Autres formes d'interactions

#### Immunosuppression systémique

L'utilisation au préalable de corticoïdes systémiques et d'autres immunosuppresseurs doit être évitée avant de commencer nivolumab, du fait de leur interférence potentielle avec l'activité pharmacodynamique. Cependant, les corticoïdes systémiques et d'autres agents immunosuppresseurs peuvent être utilisés après l'initiation de nivolumab pour traiter les effets indésirables d'origine immunologique. Les résultats préliminaires montrent qu'une immunosuppression systémique après le début du traitement par nivolumab ne semble pas empêcher la réponse au nivolumab.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Aucune donnée sur l'utilisation de nivolumab n'est disponible chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité embryofœtale (voir rubrique 5.3). L'IgG4 humaine est connue pour traverser la barrière placentaire et nivolumab est une IgG4; par conséquent, il existe un risque potentiel de transmission de nivolumab de la mère vers le fœtus. L'utilisation de nivolumab n'est pas recommandée chez la femme enceinte ou en âge de procréer n'utilisant pas de méthode efficace de contraception, à moins que le bénéfice clinique attendu 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 de nivolumab.

### Allaitement

On ne sait pas si nivolumab est excrété dans le lait maternel. Etant donné que de nombreux médicaments, y compris les anticorps, peuvent être excrétés dans le lait humain, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par nivolumab en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

### Fertilité

Les études permettant d'évaluer l'effet de nivolumab sur la fertilité n'ont pas été effectuées. En conséquence, l'effet de nivolumab sur la fertilité masculine et féminine n'est pas connu.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

En raison de ses propriétés pharmacodynamiques, il est peu probable que nivolumab ait un effet sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Du fait des effets indésirables potentiels, tels que la fatigue, (voir rubrique 4.8), les patients doivent être prévenus qu'ils doivent être prudents lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines, tant qu'ils ne sont pas certains que nivolumab n'altère pas leur vigilance.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Dans l'ensemble des données poolées de nivolumab 3 mg/kg en monothérapie dans différents types de tumeur (CA209066, CA209037, CA209067 (groupe monothérapie), CA209017, CA209057, CA209063 et CA209025), les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 10\%$  des patients) ont été : fatigue (34%), rash (19%), prurit (14%), diarrhées (13%), nausées (13%), et diminution de l'appétit (10%). La plupart des effets indésirables était d'intensité légère à modérée (Grade 1 ou 2).

Dans l'ensemble des données poolées de nivolumab en association à l'ipilimumab dans le mélanome (CA209067 (groupe recevant le traitement en association), CA209069 et CA209004-cohorte 8), les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 10\%$  des patients) ont été : rash (51%), fatigue (43%), diarrhées (42%), prurit (35%), nausées (25%), fièvre (19%), diminution de l'appétit (15%), hypothyroïdie (15%), vomissement (14%), colite (14%), douleur abdominale (13%), arthralgie (11%) et céphalées (11%). La plupart des effets indésirables était d'intensité légère à modérée (Grade 1 ou 2).

Parmi les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab dans l'étude CA209067, 151/313 (48%) ont présenté des effets indésirables de Grade 3 ou 4 pour la première fois pendant la phase initiale en association. Parmi les 147 patients de ce groupe qui ont poursuivi le traitement dans la phase en monothérapie, 37 (25%) ont présenté au moins un effet indésirable de Grade 3 ou 4 pendant la phase en monothérapie.

### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans l'ensemble des données poolées pour les patients traités par nivolumab en monothérapie (n=1728) et pour les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab (n=448) sont présentés dans le Tableau 2. Ces effets sont présentés par système classe-organe et par ordre de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10000$ ). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant.

**Tableau 2 : Effets indésirables dans les études cliniques**

	Nivolumab en monothérapie	Nivolumab en association à l'ipilimumab
<b>Infections et infestations</b>		
Fréquent	infection des voies aériennes supérieures	pneumonie <sup>a</sup> , infection des voies aériennes supérieures
Peu Fréquent	pneumonie <sup>a</sup> , bronchite	bronchite
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)</b>		
Rare	lymphadénite histocytaire nécrosante (lymphadénite de Kikuchi)	
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		
Fréquent		éosinophilie
Peu fréquent	éosinophilie	
<b>Affections du système immunitaire</b>		
Fréquent	réaction liée à la perfusion <sup>b</sup> , hypersensibilité	réaction liée à la perfusion <sup>b</sup> , hypersensibilité
Peu fréquent	réaction anaphylactique <sup>b</sup>	sarcoïdose
<b>Affections endocriniennes</b>		
Très fréquent		hypothyroïdie
Fréquent	hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hyperglycémie <sup>b</sup>	insuffisance surrénale, hypopituitarisme, hypophysite, hyperthyroïdie, thyroïdite, hyperglycémie <sup>b</sup>
Peu fréquent	insuffisance surrénale, hypopituitarisme, hypophysite, thyroïdite, acidocétose diabétique	acidocétose diabétique, diabète
Rare	diabète	
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Très fréquent	diminution de l'appétit	diminution de l'appétit
Fréquent		déshydratation
Peu fréquent	déshydratation, acidose métabolique	
<b>Affections hépatobiliaires</b>		
Fréquent		hépatite <sup>b</sup>
Peu fréquent	hépatite <sup>b</sup> , hyperbilirubinémie	
Rare	cholestase	
<b>Affections du système nerveux</b>		
Très fréquent		céphalée
Fréquent	neuropathie périphérique, céphalée, sensation vertigineuse	neuropathie périphérique, sensation vertigineuse
Peu fréquent	polyneuropathie	syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie, névrite, paralysie du nerf péronier, neuropathie autoimmune (incluant parésie des nerfs facial et abducens)
Rare	syndrome de Guillain-Barré, démyélinisation, syndrome myasthénique, neuropathie autoimmune (incluant parésie des nerfs facial et abducens)	
<b>Affections oculaires</b>		
Fréquent	vision trouble, sécheresse oculaire	uvéïte, vision trouble
Peu fréquent	uvéïte	
<b>Affections cardiaques</b>		

Fréquent		tachycardie
Peu fréquent	tachycardie	arythmie (incluant arythmie ventriculaire) <sup>c</sup> , fibrillation auriculaire
Rare	arythmie (incluant arythmie ventriculaire) <sup>c</sup> , fibrillation auriculaire	
<b>Affections vasculaires</b>		
Fréquent	hypertension	hypertension
Peu fréquent	vascularite	
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
Fréquent	pneumopathie inflammatoire <sup>a,b</sup> , dyspnée, toux	pneumopathie inflammatoire <sup>a,b</sup> , embolie pulmonaire <sup>a</sup> , dyspnée, toux
Peu fréquent	épanchement pleural	épanchement pleural
Rare	infiltration pulmonaire	
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Très fréquent	diarrhée, nausée	colite, diarrhée, vomissement, nausée, douleur abdominale
Fréquent	colite, stomatite, vomissement, douleur abdominale, constipation, sécheresse buccale	stomatite, gastrite, constipation, sécheresse buccale
Peu fréquent	pancréatite	pancréatite, perforation intestinale, duodénite
Rare	gastrite, ulcère duodéal	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Très fréquent	rash <sup>d</sup> , prurit	rash <sup>d</sup> , prurit
Fréquent	vitiligo, peau sèche, érythème, alopecie	vitiligo, peau sèche, érythème, alopecie, urticaire
Peu fréquent	érythème polymorphe, psoriasis, rosacée, urticaire	psoriasis
Rare	nécrolyse épidermique toxique <sup>a,e</sup>	nécrolyse épidermique toxique <sup>a,e</sup>
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		
Très fréquent		arthralgie
Fréquent	douleur musculo-squelettique <sup>f</sup> , arthralgie	douleur musculo-squelettique <sup>f</sup>
Peu fréquent	pseudopolyarthrite rhizomélique, arthrite	spondyloarthropathie, syndrome de Sjögren, arthrite, myopathie
Rare	myopathie	
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		
Fréquent		insuffisance rénale <sup>a,b</sup>
Peu fréquent	néphrite tubulo-interstitielle, insuffisance rénale <sup>a,b</sup>	néphrite tubulo-interstitielle
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Très fréquent	fatigue	fatigue, fièvre
Fréquent	fièvre, œdème (incluant œdème périphérique)	œdème (incluant œdème périphérique), douleur
Peu fréquent	douleur, douleur thoracique	douleur thoracique
<b>Investigations<sup>g</sup></b>		
Très fréquent	augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT, augmentation du taux de phosphatases alcalines, augmentation de la lipase, augmentation de l'amylase, hypocalcémie, augmentation du taux de créatinine, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie, hypercalcémie, hyperkaliémie,	augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT, augmentation du taux de bilirubine totale, augmentation du taux de phosphatases alcalines, augmentation de la lipase, augmentation de l'amylase, augmentation du taux de créatinine, lymphopénie, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, anémie,

	hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie	hypocalcémie, hyperkaliémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie
Fréquent	augmentation du taux de bilirubine totale, neutropénie, hypermagnésémie, hypernatrémie, perte de poids	hypercalcémie, hypermagnésémie, hypernatrémie, perte de poids

- <sup>a</sup> Des cas fatals ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours
- <sup>b</sup> Des cas pouvant menacer le pronostic vital ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours
- <sup>c</sup> Dans la population avec un mélanome métastatique prétraitée par CTLA4/BRAF inhibiteur, la fréquence des événements indésirables dans le système classe-organe des affections cardiaques, indépendamment de la causalité, était plus élevée dans le groupe nivolumab que dans le groupe chimiothérapie. Les taux d'incidence pour 100 patients-années d'exposition étaient de 9,3 vs 0; des événements cardiaques graves ont été rapportés chez 4,9% des patients dans le groupe nivolumab vs 0 dans le groupe de traitement selon le choix de l'investigateur. Dans la population avec un mélanome métastatique non prétraitée, la fréquence des événements indésirables cardiaques était plus basse dans le groupe nivolumab que dans le groupe dacarbazine. Tous ces effets indésirables ont été considérés par les investigateurs comme non liés au traitement par nivolumab, à l'exception des arythmies (fibrillation auriculaire, tachycardie et arythmie ventriculaire).
- <sup>d</sup> Rash est un terme composite incluant rash macropapulaire, rash érythémateux, rash prurigineux, rash folliculaire, rash maculaire, rash morbiliforme, rash papulaire, rash pustuleux, rash papulosquameux, rash vésiculaire, rash généralisé, dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite allergique, dermatite atopique, dermatite bulleuse, dermatite exfoliative, dermatite psoriasiforme, et toxidermie.
- <sup>e</sup> Rapporté dans des études en dehors des données poolées. La fréquence est basée sur l'exposition dans l'ensemble du programme.
- <sup>f</sup> Douleur musculosquelettique est un terme composite qui inclut douleur dorsale, douleur osseuse, douleur de type musculosquelettique dans la poitrine, inconfort musculosquelettique, myalgie, douleur du cou, douleur des extrémités et douleur spinale.
- <sup>g</sup> Les fréquences des termes de valeurs biologiques représentent la proportion de patients ayant présenté une aggravation des valeurs biologiques par rapport aux valeurs à l'inclusion. Voir ci-dessous: « Description des effets indésirables sélectionnés ; anomalies des valeurs biologiques ».

#### Description des effets indésirables sélectionnés

Nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab est associé à des effets indésirables d'origine immunologique. Avec un traitement médical approprié, les effets indésirables d'origine immunologique ont été résolus dans la plupart des cas. L'arrêt définitif du traitement a été nécessaire chez une plus grande proportion de patients recevant nivolumab en association à l'ipilimumab que chez ceux recevant nivolumab en monothérapie pour les colites d'origine immunologique (16% et 0,7%, respectivement), les hépatites d'origine immunologique (9% et 0,9%) et les endocrinopathies d'origine immunologique (2,5% et 0,1%). Parmi les patients qui ont présenté un événement, des doses élevées de corticoïdes (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent) ont été nécessaires chez une plus grande proportion de patients recevant le schéma thérapeutique d'association que chez les patients recevant nivolumab en monothérapie pour la prise en charge des colites d'origine immunologique (47% et 14%, respectivement) et les hépatites d'origine immunologique (46% et 16%). Les recommandations de prise en charge de ces effets indésirables sont décrites en rubrique 4.4.

#### Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique

Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des pneumopathies inflammatoires, incluant des pneumopathies interstitielles, était de 3,2% (56/1728). La majorité des cas était de Grade 1 ou 2 en sévérité et a été rapportée chez 0,7% (12/1728) et 1,7% (29/1728) des patients, respectivement. Des cas de Grade 3 et 4 ont été rapportés chez 0,8% (14/1728) et <0,1% (1/1728) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté dans ces études. Le délai médian de survenue était de 3,6 mois (de 0,4 à 19,6 mois). La résolution est survenue chez 47 patients (84%) avec un délai médian de résolution de 5,3 semaines (de 0,6 à 53,1 semaines<sup>+</sup>) ; <sup>+</sup> indique une donnée censurée.

Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab, l'incidence des pneumopathies inflammatoires, incluant des pneumopathies interstitielles, était de 7,4% (33/448). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 4,5% (20/448), 1,1% (5/448) et 0,2% (1/448) des patients,

respectivement. Une des pneumopathies de Grade 3 s'est aggravée durant 11 jours avec une issue fatale. Le délai médian de survenue était de 2,3 mois (de 0,7 à 6,7 mois). Une résolution est survenue chez 29 patients (87,9%) avec un délai médian de résolution de 6,1 semaines (de 0,3 à 46,9 semaines<sup>+</sup>) ;

#### Colite d'origine immunologique

Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des diarrhées ou colites était de 13,6% (235/1728). La majorité des cas était de Grade 1 ou 2 en sévérité et a été rapportée chez 9,0% (156/1728) et 3,0% (52/1728) des patients, respectivement. Des cas de Grade 3 ont été rapportés chez 1,6% (27/1728) des patients. Aucun cas de Grade 4 ou 5 n'a été rapporté dans ces études. Le délai médian de survenue était de 1,8 mois (de 0,0 à 20,9 mois). Une résolution est survenue chez 207 patients (89%) avec un délai médian de résolution de 2,1 semaines (de 0,1 à 88,3 semaines<sup>+</sup>).

Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab, l'incidence des diarrhées ou colites était de 45,5% (204/448). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 13,2% (59/448), 15,4% (69/448) et 0,4% (2/448) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté. Le délai médian de survenue était de 1,1 mois (de 0,0 à 10,4 mois). Une résolution est survenue chez 184 patients (90,6%) avec un délai médian de résolution de 3,0 semaines (de 0,1 à 78,7 semaines<sup>+</sup>).

#### Hépatite d'origine immunologique

Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 7,0% (121/1728). La majorité des cas était de Grade 1 ou 2 en sévérité et a été rapportée chez 3,9% (68/1728) et 1,3% (22/1728) des patients respectivement. Des cas de Grade 3 et 4 ont été rapportés chez 1,4% (25/1728) et 0,3% (6/1728) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté dans ces études. Le délai médian de survenue était de 1,9 mois (de 0,0 à 18,7 mois). Une résolution est survenue chez 95 patients (79%) avec un délai médian de résolution de 5,1 semaines (de 0,1 à 82,6 semaines<sup>+</sup>).

Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 27,9% (125/448). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 6,3% (28/448), 15,0% (67/448) et 1,8% (8/448) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté. Le délai médian de survenue était de 1,4 mois (de 0,0 à 11 mois). Une résolution est survenue chez 116 patients (92,8%) avec un délai médian de résolution de 5,0 semaines (de 0,1 à 53,1 semaines).

#### Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique

Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des néphrites ou des dysfonctions rénales était de 3,2% (55/1728). La majorité des cas était de Grade 1 ou 2 en sévérité et a été rapportée chez 1,9% (32/1728) et 0,8% (14/1728) des patients, respectivement. Des cas de Grade 3 et 4 ont été rapportés chez 0,5% (8/1728) et <0,1% (1/1728) des patients, respectivement. Aucun cas de néphrite ou de dysfonction rénale de Grade 5 n'a été rapporté dans ces études. Le délai médian de survenue était de 2,3 mois (de 0,0 à 18,2 mois). Une résolution est survenue chez 33 patients (62%) avec un délai médian de résolution de 11,1 semaines (de 0,1 à 77,1 semaines<sup>+</sup>).

Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab, l'incidence des néphrites ou des dysfonctions rénales était de 4,2% (19/448). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 1,1% (5/448), 0,9% (4/448) et 0,7% (3/448) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté. Le délai médian de survenue était de 2,6 mois (de 0,5 à 14,7 mois). Une résolution est survenue chez 17 patients (89,5%) avec un délai médian de résolution de 1,9 semaines (de 0,4 à 42,6 semaines<sup>+</sup>).

#### Endocrinopathies d'origine immunologique

Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des troubles thyroïdiens, incluant hypothyroïdie et hyperthyroïdie, était de 8,6% (149/1728). La majorité des cas était de Grade 1 ou 2 en sévérité et a été rapportée chez 3,6% (62/1728) et 4,9% (85/1728) des patients, respectivement. Des

troubles thyroïdiens de Grade 3 ont été rapportés chez 0,1% (2/1728) des patients. Une hypophysite (1 de Grade 1 ; 1 de Grade 2 ; et 3 de Grade 3), une insuffisance surrénale (1 de Grade 1 ; 5 de Grade 2 ; et 4 de Grade 3), un diabète (1 de Grade 2) et une acidocétose diabétique (2 de Grade 3) ont été rapportés. Aucun cas de Grade 4 ou 5 n'a été rapporté dans ces études. Le délai médian de survenue de ces endocrinopathies était de 2,8 mois (de 0,4 à 14 mois). Une résolution est survenue chez 74 patients (45%) avec un délai médian de résolution de 66,6 semaines (de 0,4 à 96,1 semaines<sup>+</sup>).

Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab, l'incidence des troubles thyroïdiens était de 23,7% (106/448). Des troubles thyroïdiens de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez 13,4% (60/448) et 1,6% (7/448) des patients, respectivement. Des hypophysites de Grade 2 et de Grade 3 sont survenues chez 6,0% (27/448) et 1,8% (8/448) des patients, respectivement. Des insuffisances surrénales de Grade 2 et de Grade 3 sont chacune survenues chez 1,1% (5/448) et une insuffisance surrénale de Grade 4 est survenue chez 0,2% (1/448) des patients. Un diabète de Grade 1 et de Grade 2 et une acidocétose diabétique de Grade 4 ont été chacun rapportés chez 0,2% (1/448) des patients. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté. Le délai médian de survenue de ces endocrinopathies était de 1,5 mois (de 0,0 à 10,1 mois). Une résolution est survenue chez 59 patients (45,0%). Le délai de résolution allait de 0,4 à 74,4 semaines<sup>+</sup>.

#### Rash d'origine immunologique

Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des rash était de 28,0% (484/1728). La majorité des cas était de Grade 1 en sévérité et a été rapportée chez 21,9% (378/1728) des patients. Des cas de Grade 2 et de Grade 3 ont été rapportés chez 5,2% (89/1728) et 1,0% (17/1728) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 4 ou 5 n'a été rapporté dans ces études. Le délai médian de survenue était de 1,4 mois (de 0,0 à 17,2 mois). Une résolution est survenue chez 295 patients (62%), avec un délai médian de résolution de 18,1 semaines (de 0,1 à 113,7 semaines<sup>+</sup>).

Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab, l'incidence des rash était de 63,4% (284/448). Des cas de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez 19,2% (86/448) et 7,4% (33/448) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 4 ou de Grade 5 n'a été rapporté. Le délai médian de survenue était de 0,5 mois (de 0,0 à 9,7 mois). Une résolution est survenue chez 192 patients (67,6%) avec un délai médian de résolution de 10,4 semaines (de 0,1 à 74,0 semaines<sup>+</sup>).

#### Réactions à la perfusion

Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 4,1% (71/1728), incluant 3 cas de Grade 3 et 2 cas de Grade 4.

Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab, l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 3,8% (17/448) ; toutes étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité. Des cas de Grade 2 ont été rapportés chez 2,2% (10/448) des patients. Aucun cas de Grade 3-5 n'a été rapporté.

#### Anomalies des valeurs biologiques

Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, la proportion de patients ayant présenté une modification des paramètres biologiques par rapport à l'inclusion vers une anomalie de Grade 3 ou 4 a été la suivante : 4,4% pour les anémies (toutes de Grade 3), 0,4% pour les thrombocytopénies, 7,7% pour les lymphopénies, 0,5% pour les neutropénies, 1,7% pour les augmentations du taux de phosphatases alcalines, 2,7% pour les augmentations du taux d'ASAT, 2,4% pour les augmentations du taux d'ALAT, 1,0% pour les augmentations du taux de bilirubine totale, 0,8% pour les augmentations du taux de créatinine, 2,4% pour les augmentations de l'amylase, 8,0% pour l'augmentation de la lipase, 5,9% pour les hyponatrémies, 2,1% pour les hyperkaliémies, 1,5% pour les hypokaliémies, 1,3% pour les hypercalcémies, 0,8% pour les hypermagnésémies, 0,5% pour les hypomagnésémies, 0,6% pour les hypocalcémies, 0,5% pour les leucopénies, et 0,1% pour les hypernatrémies.

Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab, la proportion des patients ayant présenté une aggravation des paramètres biologiques par rapport à l'inclusion vers une anomalie de

Grade 3 ou 4 a été la suivante : 2,8% pour les anémies (toutes de Grade 3), 1,2% pour les thrombocytopénies, 0,5% pour les leucopénies, 6,4% pour les lymphopénies, 0,7% pour les neutropénies, 4,1% pour les augmentations du taux de phosphatases alcalines, 11,9% pour les augmentations du taux d'ASAT, 14,6% pour les augmentations du taux d'ALAT, 0,9% pour les augmentations du taux de bilirubine totale, 2,4% pour les augmentations du taux de créatinine, 8,5% pour les augmentations de l'amylase, 18,2% pour l'augmentation de la lipase, 1,3% pour les hypocalcémies, 0,3% chacune pour les hypercalcémies, hyperkaliémies, hypermagnésémies et hypernatrémies, 4,5% pour les hypokaliémies et 9,2% pour les hyponatrémies.

#### Immunogénicité

Parmi les 1408 patients traités par nivolumab en monothérapie à la dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines, et évaluable pour la présence d'anticorps-anti-médicament, 155 patients (11,0%) étaient positifs au test de détection d'anticorps anti-médicaments avec neuf patients (0,6%) testés positifs pour des anticorps neutralisants.

Sur 394 patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab et évaluable pour la présence d'anticorps anti-nivolumab, 149 patients (37,8%) ont été testés positifs pour des anticorps anti-nivolumab apparus au cours du traitement avec 18 patients (4,6%) testés positifs pour des anticorps neutralisants.

Bien que la clairance de nivolumab ait été augmentée de 25% lorsque les anticorps anti-nivolumab étaient présents, il n'a pas été mis en évidence de perte d'efficacité ou d'altération du profil de toxicité avec la présence d'anticorps nivolumab, basé sur les analyses de pharmacocinétique et de dose-réponse pour les deux traitements en monothérapie et en association.

#### Patients âgés

Aucune différence globale de tolérance n'a été rapportée entre les patients âgés ( $\geq 65$  ans) et les patients plus jeunes ( $< 65$  ans). Les données des patients âgés de 75 ans ou plus dans le CBNPC sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population (voir rubrique 5.1).

#### Insuffisance hépatique ou rénale

Dans l'étude clinique dans le CBNPC de type non-épidermoïde (CA209057), le profil de tolérance chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique à l'inclusion était comparable à celui de la population globale. Ces résultats doivent être interprétés avec précaution en raison de la petite taille de l'échantillon dans les sous-groupes.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

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

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasique, anticorps monoclonal. Code ATC : L01XC17.

#### Mécanisme d'action

Nivolumab est un anticorps monoclonal humain (HuMAb) de type immunoglobuline G4 (IgG4), qui se lie au récepteur PD-1 (programmed death-1) et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2. Le

récepteur PD-1 est un régulateur négatif de l'activité des cellules T, et il a été démontré qu'il est impliqué dans le contrôle de la réponse immunitaire des cellules T. La liaison du PD-1 avec les ligands PD-L1 et PD-L2, qui sont exprimés sur les cellules présentatrices d'antigène et peuvent être exprimés par les cellules tumorales ou par d'autres cellules du micro-environnement tumoral, entraîne une inhibition de la prolifération des cellules T et de la sécrétion de cytokines. Nivolumab potentialise les réponses des cellules T, incluant les réponses antitumorales, par un blocage de la liaison de PD-1 aux ligands PD-L1 et PD-L2. Dans des modèles syngéniques chez la souris, le blocage de l'activité du PD-1 a entraîné une diminution de la croissance de la tumeur.

L'inhibition médiée par nivolumab (anti-PD-1) associé à l'ipilimumab (anti-CTLA-4) entraîne l'amélioration des réponses anti-tumorales dans le mélanome métastatique. Dans des modèles de tumeurs murines syngéniques, le double blocage de PD-1 et CTLA-4 a entraîné une activité anti-tumorale synergique.

### Efficacité et sécurité clinique

#### *Mélanome*

##### *Etude de phase 3 randomisée versus dacarbazine (CA209066)*

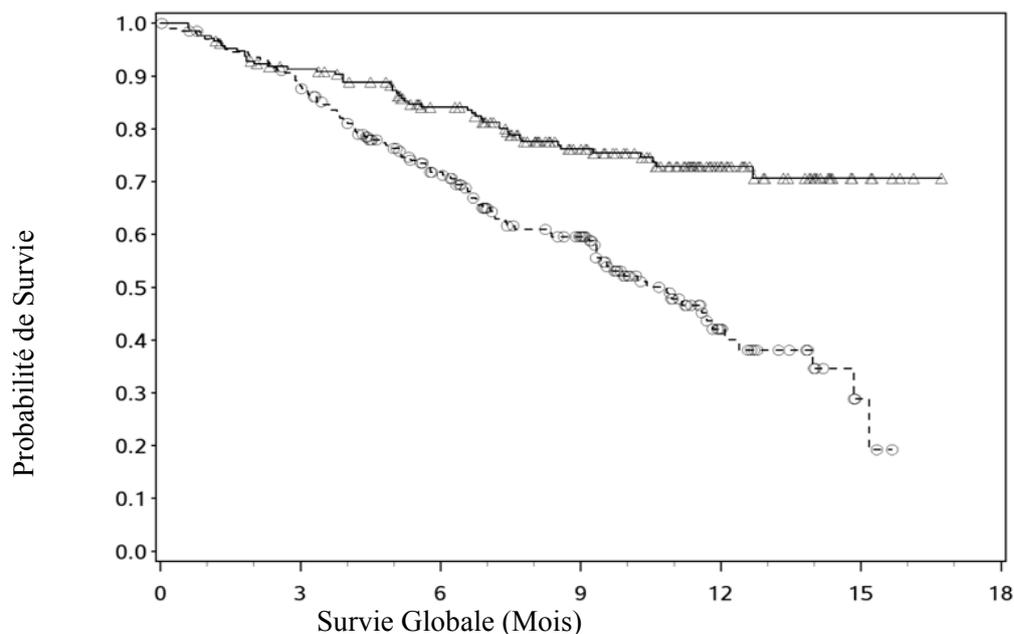
La tolérance et l'efficacité de nivolumab 3 mg/kg dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) ont été évaluées dans une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle (CA209066). L'étude incluait des patients adultes (âgés de 18 ans ou plus) avec un mélanome de Stade III ou IV BRAF non muté confirmé, naïfs de traitement, et avec un statut de performance ECOG de 0 ou 1. Les patients avec une maladie auto-immune active, un mélanome oculaire, ou des métastases cérébrales ou leptoméningées actives ont été exclus de l'étude.

Un total de 418 patients ont été randomisés pour recevoir soit nivolumab (n = 210) administré sur 60 minutes par voie intraveineuse, à la dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines, soit dacarbazine (n = 208) à la dose de 1000 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines. La randomisation était stratifiée selon le statut PD-L1 de la tumeur et le statut métastatique (M0/M1a/M1b versus M1c). Le traitement était poursuivi tant qu'un bénéfice clinique était observé ou jusqu'à intolérance au traitement. Après progression de la maladie, le traitement était autorisé pour les patients avec un bénéfice clinique et sans effets indésirables substantiels avec le traitement à l'étude, selon le jugement de l'investigateur. Des évaluations de la tumeur ont été effectuées selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), version 1.1, 9 semaines après la randomisation puis toutes les 6 semaines au cours de la première année, et toutes les 12 semaines par la suite. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie globale (SG). Les principaux critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient la SSP et le taux de réponse objective (Objective Response Rate: ORR) évalués par l'investigateur.

Les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes. L'âge médian était de 65 ans (de 18 à 87 ans), 59% étaient de sexe masculin et 99,5% étaient de type caucasien. La plupart des patients avaient un statut de performance ECOG de 0 (64%) ou 1 (34%). Soixante-et-un pourcent des patients avaient une maladie de stade M1c à l'entrée dans l'étude. Soixante-quatorze pourcent des patients avaient un mélanome cutané, et 11% avaient un mélanome muqueux; 35% des patients avaient un mélanome PD-L1 positif ( $\geq 5\%$  d'expression sur la membrane de la cellule tumorale). Seize pourcent des patients ont reçu un traitement adjuvant antérieur; le traitement adjuvant le plus fréquent était l'interféron (9%). Quatre pourcent des patients avaient un antécédent de métastase cérébrale, et 37% avaient un taux de LDH à l'inclusion plus élevé que la LSN à l'entrée dans l'étude.

Les courbes de Kaplan-Meier pour la SG sont montrées à la Figure 1.

**Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier pour la SG (CA209066)**



Nombre de Sujets à Risque

Nivolumab

210      185      150      105      45      8      0

Dacarbazine

208      177      123      82      22      3      0

—△— Nivolumab (événements : 50/210), médiane et IC 95% : N.A.

- - -○- - - Dacarbazine (événements : 96/208), médiane et IC 95% : 10,84 (9,33 ; 12,09)

Le bénéfice observé en SG a été démontré de façon constante entre les sous-groupes de patients incluant le statut de performance ECOG à l'inclusion, le stade métastatique, l'historique en terme de métastases cérébrales et le niveau de LDH à l'inclusion. Un bénéfice en survie a été observé indépendamment du statut PD-L1 sur les cellules tumorales (seuils d'expression membranaire tumorale de 5% ou 10%).

Les données disponibles indiquent que la survenue de l'effet de nivolumab est retardée de telle manière que le bénéfice de nivolumab sur la chimiothérapie peut prendre 2-3 mois.

Les résultats d'efficacité sont montrés dans le Tableau 3.

**Tableau 3 : Résultats d'efficacité (CA209066)**

	<b>nivolumab (n = 210)</b>	<b>dacarbazine (n = 208)</b>
<b>Survie globale</b>		
Événements	50 (23,8)	96 (46,2)
Hazard ratio		0,42
IC 99,79%		(0,25; 0,73)
IC 95%		(0,30; 0,60)
p-value		< 0,0001
Médiane (IC 95%)	Non atteint	10,8 (9,33; 12,09)
Taux (IC 95%)		
A 6 mois	84,1 (78,3; 88,5)	71,8 (64,9; 77,6)
A 12 mois	72,9 (65,5; 78,9)	42,1 (33,0; 50,9)
<b>Survie sans progression</b>		
Événements	108 (51,4)	163 (78,4)
Hazard ratio		0,43
IC 95%		(0,34; 0,56)
p-value		< 0,0001
Médiane (IC 95%)	5,1 (3,48; 10,81)	2,2 (2,10; 2,40)
Taux (IC 95%)		
A 6 mois	48,0 (40,8; 54,9)	18,5 (13,1; 24,6)
A 12 mois	41,8 (34,0; 49,3)	NA
<b>Réponse objective</b>		
(IC 95%)	84 (40,0%) (33,3; 47,0)	29 (13,9%) (9,5; 19,4)
Odds ratio (IC 95%)		4,06 (2,52; 6,54)
p-value		< 0,0001
Réponse complète (RC)	16 (7,6%)	2 (1,0%)
Réponse partielle (RP)	68 (32,4%)	27 (13,0%)
Maladie stable (MS)	35 (16,7%)	46 (22,1%)
<b>Durée médiane de réponse</b>		
Mois (intervalle)	Non atteint (0 <sup>+</sup> - 12,5 <sup>+</sup> )	6,0 (1,1 - 10,0 <sup>+</sup> )
<b>Délai médian de réponse</b>		
Mois (intervalle)	2,1 (1,2 - 7,6)	2,1 (1,8 - 3,6)

“+” indique une donnée censurée.

***Etude de phase 3 randomisée versus chimiothérapie (CA209037)***

La tolérance et l'efficacité de nivolumab 3 mg/kg dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) ont été évaluées dans le cadre d'une étude de phase 3, randomisée, en ouvert (CA209037). L'étude a inclus des patients adultes ayant progressé sous ou après traitement par ipilimumab et, dans le cas de mutation BRAF<sup>V600</sup> positive, ayant également progressé sous ou après traitement par inhibiteur de BRAF. Les patients avec une maladie auto-immune active, un mélanome oculaire, ou avec un antécédent connu d'effets indésirables de grade élevé (Grade 4 selon les critères CTCAE v4.0) liés au traitement par ipilimumab, excepté pour les cas résolus de nausée, fatigue, réactions à la perfusion ou endocrinopathies, ont été exclus de l'étude.

Un total de 405 patients ont été randomisés, et ont reçu soit du nivolumab (n = 272) administré sur 60 minutes par voie intraveineuse à la dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines, soit une chimiothérapie (n = 133) au choix de l'investigateur, qui consistait soit en l'administration de dacarbazine (1000 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines), soit en l'administration de carboplatine (AUC 6 toutes les 3 semaines) et paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines). La randomisation a été stratifiée selon le statut BRAF et PD-L1 de la tumeur, et la meilleure réponse au traitement antérieur par ipilimumab.

Le co-critère principal de mesure d'efficacité était le taux de réponse objective confirmée chez les 120 premiers patients traités par nivolumab, mesuré par un comité de revue radiologique indépendant (IRRC) à l'aide des Critères d'Evaluation de la Réponse dans les Tumeurs Solides RECIST, version 1.1, et la comparaison de la SG du nivolumab à celle de la chimiothérapie. Des critères d'évaluation supplémentaires incluaient la durée et le délai de réponse.

L'âge médian était de 60 ans (de 23 à 88 ans). Soixante-quatre pourcent des patients étaient de sexe masculin et 98% étaient de type caucasien. Les scores de performance ECOG étaient de 0 pour 61% des patients, et de 1 pour 39%. La majorité (75%) des patients avaient une maladie de stade M1c au début de l'étude. Soixante-treize pourcent des patients avaient un mélanome cutané et 10% avaient un mélanome muqueux. Le nombre de traitement systémique préalable reçu était de 1 pour 27% des patients, 2 pour 51% des patients, et > 2 pour 21% des patients. Vingt-deux pourcent des patients présentaient des tumeurs BRAF positives et 50% des patients présentaient des tumeurs considérées comme PD-L1 positives. Soixante-quatre pourcent des patients n'avaient pas présenté de bénéfice clinique antérieur (RC/RP ou MS) sous ipilimumab. Les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les groupes, à l'exception des proportions de patients avec des antécédents de métastases cérébrales (19% et 13% dans les groupes nivolumab et chimiothérapie, respectivement), et de patients avec LDH supérieure à LSN à l'inclusion (51% et 35%, respectivement).

Au moment de cette analyse finale portant sur le taux de réponse objective, les résultats de 120 patients traités par nivolumab et de 47 patients traités par chimiothérapie, ayant eu un minimum de 6 mois de suivi, ont été analysés. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 4.

**Tableau 4 : Meilleure réponse globale, délai et durée de réponse (CA209037)**

	<b>nivolumab (n = 120)</b>	<b>chimiothérapie (n = 47)</b>
<b>Réponse objective confirmée (IRRC)</b> (IC 95%)	38 (31,7%) (23,5; 40,8)	5 (10,6%) (3,5; 23,1)
Réponse complète (RC)	4 (3,3%)	0
Réponse partielle (RP)	34 (28,3%)	5 (10,6%)
Maladie stable (MS)	28 (23,3%)	16 (34,0%)
<b>Durée médiane de réponse</b> Mois (intervalle)	Non Atteint	3.6 (Non disponible)
<b>Délai médian de réponse</b> Mois (intervalle)	2,1 (1,6 - 7,4)	3,5 (2,1 - 6,1)

Les réponses objectives au nivolumab (selon la définition du co-critère primaire) ont été observées chez les patients présentant un mélanome avec ou sans mutation BRAF. Parmi les patients ayant reçu du nivolumab, le taux de réponse objective dans le sous-groupe avec mutation BRAF positive (n=26) était de 23% (IC 95%: 9,0 ; 43,6), et de 34% (IC 95%: 24,6 ; 44,5) chez les patients dont les tumeurs étaient de type BRAF sauvage (n=94). Les réponses objectives au nivolumab ont été observées indépendamment du statut PD-L1 sur les cellules tumorales (seuil d'expression tumoral membranaire de 5% ou 10%). Cependant, le rôle de ce biomarqueur (expression tumorale de PD-L1) n'a pas été complètement élucidé.

Les données de SG n'étaient pas matures au moment de l'analyse de la SSP. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre nivolumab et la chimiothérapie lors de l'analyse préliminaire de SG, qui n'a pas été ajustée pour tenir compte du facteur potentiel de confusion d'un traitement ultérieur. Il est important de noter que 42 patients (31,6%) du bras chimiothérapie ont reçu un traitement par anti-PD1 par la suite.

Les données disponibles indiquent que le début de l'effet de nivolumab est retardé de telle sorte que le bénéfice de nivolumab sur la chimiothérapie peut prendre 2-3 mois.

Le taux de réponse objective confirmée évalué par l'investigateur chez tous les patients traités était de 25,7% [IC 95% : 20,6 ; 31,4] dans le groupe nivolumab (n = 268) vs. 10,8% [IC 95% : 5,5 ; 18,5]

dans le groupe chimiothérapie, (n = 102), avec une différence de Taux de Réponse Objective de 15,0% [IC 95% : 6,0; 22,2]. Chez les patients mutés BRAF (n = 79), le taux de Réponse Objective confirmée, évalué par l'investigateur, était de 19,3% [IC 95%: 10,0; 31,9] vs. 13.6% [IC 95% : 2,9; 34,9]), respectivement ; chez les patients BRAF sauvage (n = 291), le taux de réponse objective confirmée était de 27,5% [IC 95% : 21,6; 34,0] vs. 10.0% [IC 95% : 4,4; 18,8]), respectivement.

La SSP est numériquement plus favorable dans le groupe nivolumab vs. le groupe chimiothérapie chez tous les patients randomisés, patients mutés BRAF et patients BRAF sauvage (HRs 0,74 [ IC 95% : 0,57; 0,97], 0.98 [IC 95% : 0,56; 1,70], et 0,63 [IC 95% : 0,47; 0,85], respectivement).

#### Etude de phase 1 d'escalade de dose en ouvert (MDX1106-03)

La tolérance et l'efficacité du nivolumab ont été évaluées dans le cadre d'une étude d'escalade de dose de phase 1, en ouvert, dans plusieurs types de tumeurs, incluant le mélanome malin. Parmi les 306 patients précédemment traités inclus dans l'étude, 107 avaient un mélanome et ont reçu du nivolumab à la dose de 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, ou 10 mg/kg durant 2 ans maximum. Dans cette population de patients, une réponse objective a été rapportée chez 33 patients (31%) avec une durée médiane de réponse de 22,9 mois (IC 95%: 17,0; NR). La SSP médiane était de 3,7 mois (IC 95%: 1,9; 9,3). La SG médiane était de 17,3 mois (IC 95%: 12,5; 36,7), et les taux estimés de SG étaient de 63% (IC 95%: 53; 71) à 1 an, 48% (IC 95%: 38; 57) à 2 ans, et 41% (IC 95%: 31; 51) à 3 ans.

#### Etude de phase 3 randomisée avec nivolumab en association à l'ipilimumab ou avec nivolumab en monothérapie vs. ipilimumab en monothérapie (CA209067)

La tolérance et l'efficacité de nivolumab en association à l'ipilimumab ou de nivolumab vs. ipilimumab en monothérapie dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) ont été évaluées dans une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle (CA209067). Les différences entre les deux groupes contenant du nivolumab ont été évaluées de façon descriptive. L'étude a inclus des patients adultes avec un mélanome non-résécable confirmé de Stade III ou de Stade IV. Les patients devaient avoir un statut de performance ECOG de 0 ou 1. Les patients n'ayant pas reçu de traitement anticancéreux systémique antérieur pour un mélanome non résecable ou métastatique ont été inclus. Un traitement adjuvant ou néoadjuvant antérieur était autorisé si il était terminé au moins 6 semaines avant la randomisation. Les patients avec une maladie auto-immune active, un mélanome oculaire/uvéal, ou des métastases cérébrales ou leptoméningées actives ont été exclus de l'étude.

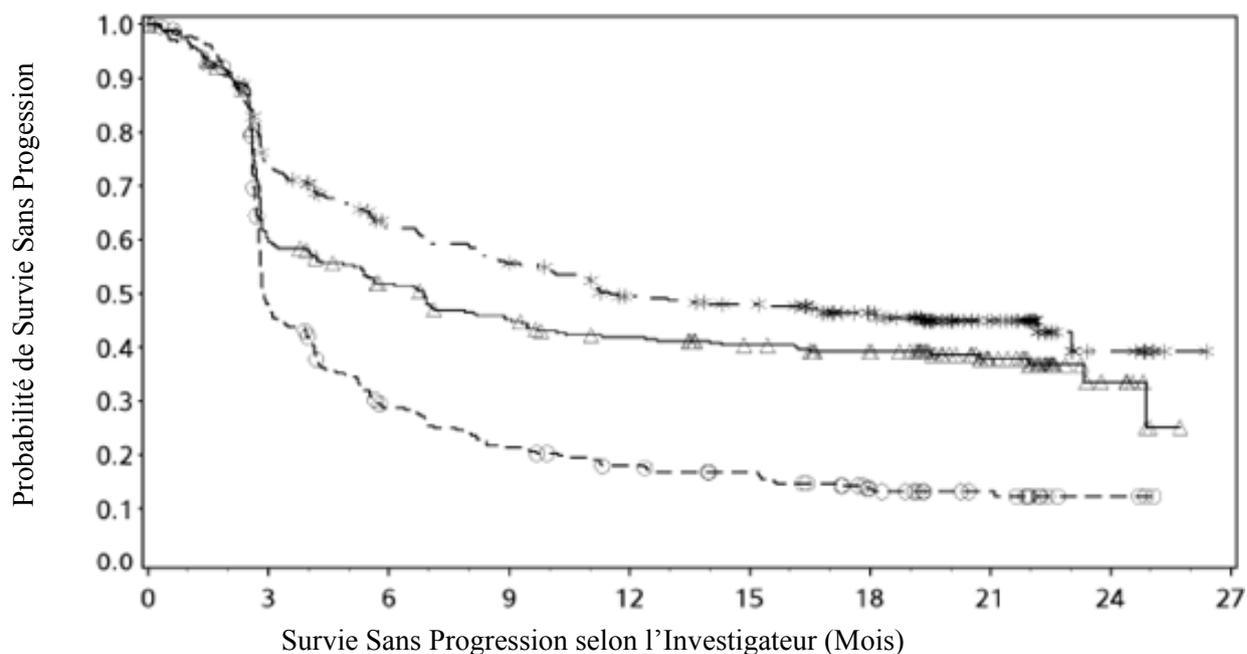
Un total de 945 patients ont été randomisés pour recevoir soit nivolumab en association à l'ipilimumab (n = 314), nivolumab en monothérapie (n = 316), ou ipilimumab en monothérapie (n = 315). Les patients dans le bras d'association ont reçu nivolumab à la dose de 1 mg/kg sur 60 minutes et ipilimumab à la dose de 3 mg/kg sur 90 minutes, administrés par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses, suivi de nivolumab à la dose de 3 mg/kg en monothérapie toutes les 2 semaines. Les patients dans le bras de nivolumab en monothérapie ont reçu nivolumab à la dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines. Les patients dans le bras comparateur ont reçu ipilimumab à la dose de 3 mg/kg et le placebo correspondant au nivolumab par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pour 4 doses, suivi du placebo toutes les 2 semaines. La randomisation était stratifiée selon l'expression de PD-L1 ( $\geq 5\%$  vs.  $< 5\%$  d'expression sur la membrane de la cellule tumorale), le statut BRAF et le stade métastatique d'après le système des stades de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer). Le traitement était poursuivi tant qu'un bénéfice clinique était observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement. Les évaluations tumorales ont été réalisées 12 semaines après la randomisation puis toutes les 6 semaines au cours de la première année, et toutes les 12 semaines par la suite. Les co-critères principaux d'évaluation étaient la survie sans progression et la SG. L'ORR et la durée de réponse étaient également évalués.

Les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les trois bras de traitement. L'âge médian était de 61 ans (de 18 à 90 ans), 65% des patients étaient des hommes et 97% étaient de type caucasien. Le statut de performance ECOG était de 0 (73%) ou 1 (27%). La majorité des patients (93%) avait une maladie à un Stade IV selon l'AJCC ; 58% avaient un stade métastatique M1c à

l'entrée dans l'étude. Vingt-deux pourcent des patients avaient reçu un traitement adjuvant antérieur. Trente-deux pourcent des patients présentaient un mélanome avec une mutation BRAF positive ; 26,5% des patients avaient  $\geq 5\%$  d'expression de PD-L1 sur la membrane de la cellule tumorale. Quatre pourcent de patients présentaient des antécédents de métastases cérébrales, et 36% des patients présentaient un niveau de LDH à l'inclusion plus important que la LSN à l'entrée de l'étude. Parmi les patients avec une expression tumorale quantifiable de PD-L1, la distribution des patients était comparable entre les trois groupes de traitement. L'expression tumorale de PD-L1 était déterminée en utilisant le test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Le suivi minimum était de 18 mois. Les données de survie globale n'étaient pas matures au moment de cette analyse. Les résultats de SSP sont présentés dans la Figure 2 (toute la population randomisée), la Figure 3 (au seuil de 5% d'expression de PD-L1) et la Figure 4 (au seuil de 1% d'expression de PD-L1). Les réponses sont synthétisées dans le Tableau 5.

**Figure 2** Survie sans progression (CA209067)



Nombre de Sujets à Risque

Nivolumab + Ipilimumab

314 219 174 156 133 126 103 48 8 0

Nivolumab

316 177 148 127 114 104 94 46 8 0

Ipilimumab

315 137 78 58 46 40 25 15 3 0

---\*--- Nivolumab+ipilimumab (événements : 161/314), médiane et IC 95% : 11,50 (8,90 ; 22,18).

Taux de SSP à 12 mois et IC 95% : 49% (44 ; 55)

—Δ— Nivolumab (événements : 183/316), médiane et IC 95% : 6,87 (4,34 ; 9,46).

Taux de SSP à 12 mois et IC 95% : 42% (36 ; 47)

---○--- Ipilimumab (événements : 245/315), médiane et IC 95% : 2,89 (2,79 ; 3,42)

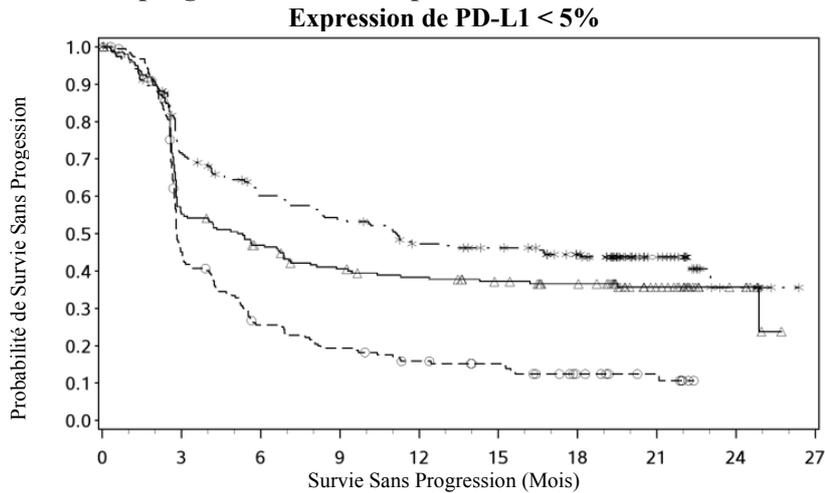
Taux de SSP à 12 mois et IC 95% : 18% (14 ; 23)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab (analyse principale) - HR (IC 99,5%) : 0,42 (0,32 ; 0,56) ; p-value : <0,0001

Nivolumab vs. ipilimumab (analyse principale) - HR (IC 99,5%) : 0,55 (0,42 ; 0,73) ; p-value : <0,0001

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab (analyse descriptive) - HR (IC 95%) : 0,76 (0,62 ; 0,95)

**Figure 3 : Survie sans progression selon l'expression de PD-L1 : seuil de 5% (CA209067)**



Nombre de Sujets à Risque

Nivolumab + Ipilimumab

210	142	113	101	86	81	69	31	5	0
-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	---	---

Nivolumab

208	108	89	75	69	62	55	29	7	0
-----	-----	----	----	----	----	----	----	---	---

Ipilimumab

202	82	45	34	26	22	12	7	0	0
-----	----	----	----	----	----	----	---	---	---

---\*--- Nivolumab+Ipilimumab (événements : 111/210), médiane et IC 95% : 11,10 (7,98 ; 22,18)

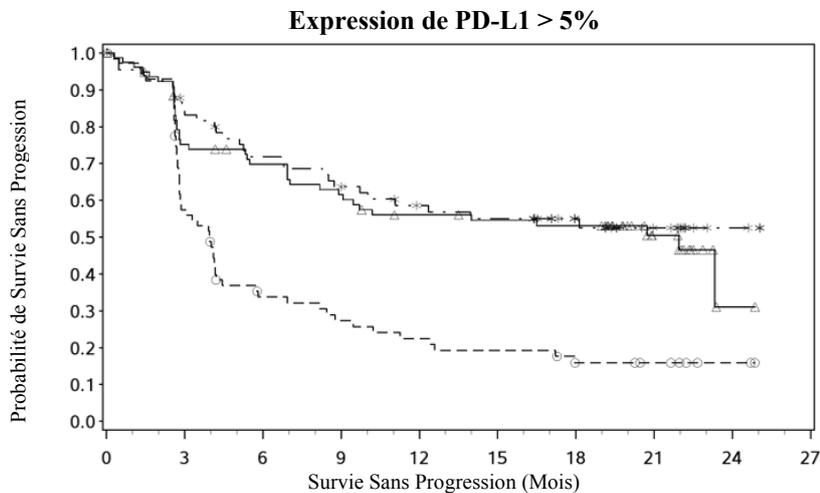
—△— Nivolumab (événements : 125/208), médiane et IC 95% : 5,32 (2,83 ; 7,06)

---○--- Ipilimumab (événements : 159/202), médiane et IC 95% : 2,83 (2,76 ; 3,09)

Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0,42 (0,33 ; 0,54)

Nivolumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0,57 (0,45 ; 0,72)

Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab - hazard ratio: 0,74 (0,58 ; 0,96)



Nombre de Sujets à Risque

Nivolumab + Ipilimumab

68	53	44	39	33	31	22	13	3	0
----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Nivolumab

80	57	51	45	39	37	36	16	1	0
----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Ipilimumab

75	40	21	17	14	12	8	6	2	0
----	----	----	----	----	----	---	---	---	---

---\*--- Nivolumab+Ipilimumab (événements : 29/68), médiane et IC 95% : N.A. (9,72 ; N.A.)

—△— Nivolumab (événements : 38/80), médiane et IC 95% : 21,95 (8,90 ; N.A.)

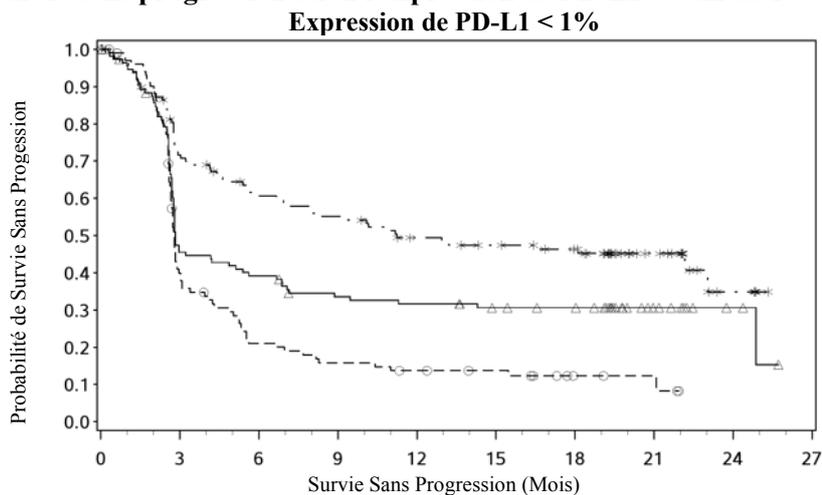
---○--- Ipilimumab (événements : 57/75), médiane et IC 95% : 3,94 (2,79 ; 4,21)

Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0,35 (0,22 ; 0,55)

Nivolumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0,41 (0,27 ; 0,62)

Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab - hazard ratio: 0,87 (0,54 ; 1,41)

**Figure 4 : Survie sans progression selon l'expression de PD-L1 : seuil de 1% (CA209067)**



Nombre de Sujets à Risque

Nivolumab + Ipilimumab

123	82	65	59	50	46	41	18	4	0
-----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Nivolumab

117	50	43	35	33	29	27	11	3	0
-----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Ipilimumab

113	39	20	15	12	10	4	3	0	0
-----	----	----	----	----	----	---	---	---	---

---\*--- Nivolumab+Ipilimumab (événements : 63/123), médiane et IC 95% : 11,24 (6,93 ; 23,03)

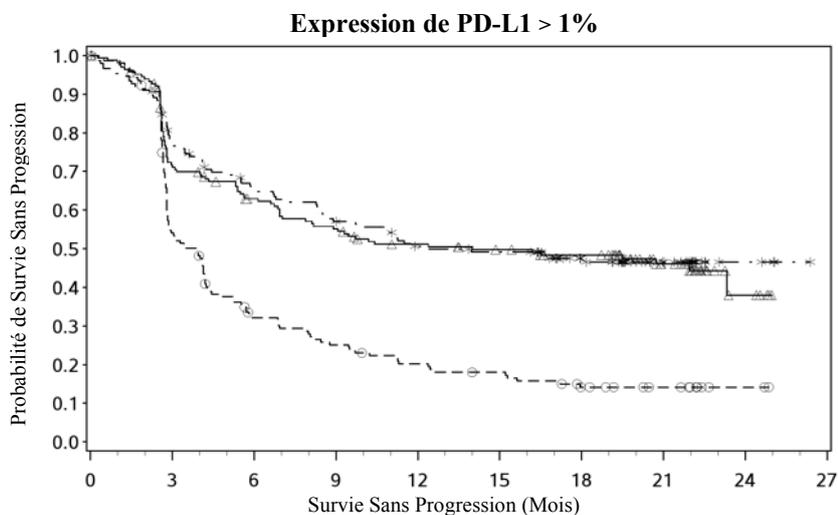
—△— Nivolumab (événements : 77/117), médiane et IC 95% : 2,83 (2,76 ; 5,13)

---○--- Ipilimumab (événements : 87/113), médiane et IC 95% : 2,79 (2,66 ; 2,96)

Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0,39 (0,28 ; 0,54)

Nivolumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0,65 (0,48 ; 0,88)

Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab - hazard ratio: 0,60 (0,43 ; 0,84)



Nombre de Sujets à Risque

Nivolumab + Ipilimumab

155	113	92	81	69	66	50	26	4	0
-----	-----	----	----	----	----	----	----	---	---

Nivolumab

171	115	97	85	75	70	64	34	5	0
-----	-----	----	----	----	----	----	----	---	---

Ipilimumab

164	83	46	36	28	24	16	10	2	0
-----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

---\*--- Nivolumab+Ipilimumab (événements : 77/155), médiane et IC 95% : 12,35 (8,74 ; N.A.)

—△— Nivolumab (événements : 86/171), médiane et IC 95% : 14,00 (7,03 ; N.A.)

---○--- Ipilimumab (événements : 129/164), médiane et IC 95% : 3,91 (2,83 ; 4,17)

Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0,42 (0,31 ; 0,55)

Nivolumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0,44 (0,34 ; 0,58)

Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab - hazard ratio: 0,94 (0,69 ; 1,28)

**Tableau 5: Réponse objective (CA209067)**

	<b>nivolumab + ipilimumab (n=314)</b>	<b>nivolumab (n=316)</b>	<b>ipilimumab (n=315)</b>
<b>Réponse objective</b>	181 (58%)	138 (44%)	60 (19%)
(IC 95%)	(52,0 ; 63,2)	(38,1 ; 49,3)	(14,9 ; 23,8)
Odds ratio (vs. ipilimumab)	6,09	3,40	
(IC 99,5%)	(3,59 ; 10,33)	(2,02 ; 5,72)	
p-value	p<0,0001	p<0,0001	
Réponse complète (RC)	38 (12%)	31 (10%)	7 (2%)
Réponse partielle (RP)	143 (46%)	107 (34%)	53 (17%)
Maladie stable (MS)	41 (13%)	33 (10%)	69 (22%)
<b>Durée médiane de réponse</b>			
Mois (intervalle)	Non atteint (0 <sup>+</sup> - 24 <sup>+</sup> )	22,3 (0 <sup>+</sup> - 23 <sup>+</sup> )	14,4 (1,4 - 22,3 <sup>+</sup> )
<b>ORR (IC 95%) par niveau d'expression tumorale de PD-L1</b>			
<5%	55% (47,8 ; 61,6) n=210	41% (34,6 ; 48,4) n=208	18% (12,8 ; 23,8) n=202
≥5%	72% (59,9 ; 82,3) n=68	58% (45,9 ; 68,5) n=80	21% (12,7 ; 32,3) n=75
<1%	52% (42,8 ; 61,1) n=123	33% (24,9 ; 42,6) n=117	19% (11,9 ; 27,0) n=113
≥1%	65% (56,4 ; 72,0) n=155	54% (46,6 ; 62,0) n=171	19% (13,2 ; 25,7) n=164

Les deux bras contenant du nivolumab ont démontré un bénéfice en SSP significatif et un ORR plus important comparé à ipilimumab seul, et les résultats de SSP et d'ORR observés à 12 mois de suivi ont été systématiquement démontrés entre les sous-groupes de patients, incluant le statut de performance ECOG à l'inclusion, le statut BRAF, le stade métastatique, l'âge, l'historique en termes de métastases cérébrales et le niveau de LDH à l'inclusion.

Parmi les 128 patients qui ont arrêté nivolumab en association à l'ipilimumab pour cause d'effets indésirables, la SSP médiane était de 16,7 mois (IC 95% : 10,2 ; NA) et l'ORR était de 69% (88/128) avec 15% (19/128) atteignant une réponse complète.

Les deux bras contenant du nivolumab ont démontré des taux de réponse objective plus importants qu'avec l'ipilimumab, indépendamment des niveaux d'expression de PD-L1. Les ORR étaient plus élevés pour l'association du nivolumab et de l'ipilimumab par rapport au nivolumab en monothérapie pour tous les niveaux d'expression tumorale de PD-L1 (Tableau 5). Les durées médianes de réponse pour les patients avec un niveau d'expression tumorale de PD-L1 ≥5% n'ont pas été atteintes (de 0<sup>+</sup>-22,3 mois<sup>+</sup>) dans le bras en association, 20,8 mois (de 2,8 à 20,8 mois) dans le bras nivolumab en monothérapie et non atteintes (de 1,4 à 19,9 mois<sup>+</sup>) dans le bras ipilimumab. Pour l'expression tumorale de PD-L1 <5%, les durées médianes de réponses n'ont pas été atteintes (de 0<sup>+</sup> à 24 mois<sup>+</sup>) dans le bras en association, 22,3 mois (de 0<sup>+</sup> à 23 mois<sup>+</sup>) dans le bras nivolumab en monothérapie et 18,2 mois (de 1,4 à 19,8 mois<sup>+</sup>) dans le bras ipilimumab en monothérapie.

Aucun seuil pour l'expression de PD-L1 ne peut être établi de manière fiable en considérant les critères pertinents de réponse tumorale et de SSP. Les résultats des analyses post-hoc, exploratoires multivariées, indiquent que d'autres caractéristiques du patient et de la tumeur (par exemple le statut de performance ECOG, le stade métastatique, le stade AJCC, le sexe, la région et la LDH à l'inclusion) peuvent contribuer aux résultats cliniques.

*Efficacité par statut BRAF* : Les patients avec une mutation BRAF[V600] positive et les patients avec un statut BRAF sauvage ayant reçu du nivolumab en association à l'ipilimumab présentaient une SSP médiane de 15,5 mois (IC 95% : 8,0 ; NA) et 11,3 mois (IC 95% : 8,3 ; 22,2), et un ORR de 66,7% (IC 95% : 56,6 ; 75,7 ; n=102) et 53,3% (IC 95% : 46,3 ; 60,2 ; n=212), respectivement, alors que ceux ayant reçu du nivolumab en monothérapie présentaient une SSP médiane de 5,6 mois (IC 95% : 2,8 ; 9,3) et 7,1 mois (IC 95% : 4,9 ; 14,3), et un ORR de 36,7% (IC 95% : 27,2 ; 47,1 ; n=98) et 46,8% (IC 95% : 40,0 ; 53,6 ; n=218), respectivement.

#### Etude de phase 2 randomisée avec nivolumab en association à l'ipilimumab et ipilimumab (CA209069)

L'étude CA209069 était une étude randomisée, de Phase 2, en double-aveugle comparant l'association de nivolumab et d'ipilimumab avec l'ipilimumab seul chez 142 patients atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) avec des critères d'inclusion similaires à ceux de l'étude CA209067 et l'analyse principale chez les patients atteints d'un mélanome de type BRAF sauvage (77% des patients). L'ORR évalué par l'investigateur était de 61% (IC 95% : 48,9 ; 72,4) dans le bras en association (n=72) versus 11% (IC 95% : 3,0 ; 25,4) pour le bras ipilimumab (n=37). Les taux estimés de SG à 12 et 18 mois étaient de 79% (IC 95% : 67 ; 87) et 73% (IC 95% : 61 ; 82), respectivement pour l'association et 62% (IC 95% : 44 ; 75) et 56% (IC 95% : 39 ; 70), respectivement pour ipilimumab.

#### *Cancer Bronchique Non à Petites Cellules*

##### CBNPC de type épidermoïde

#### Etude de phase 3 randomisée versus docétaxel (CA209017)

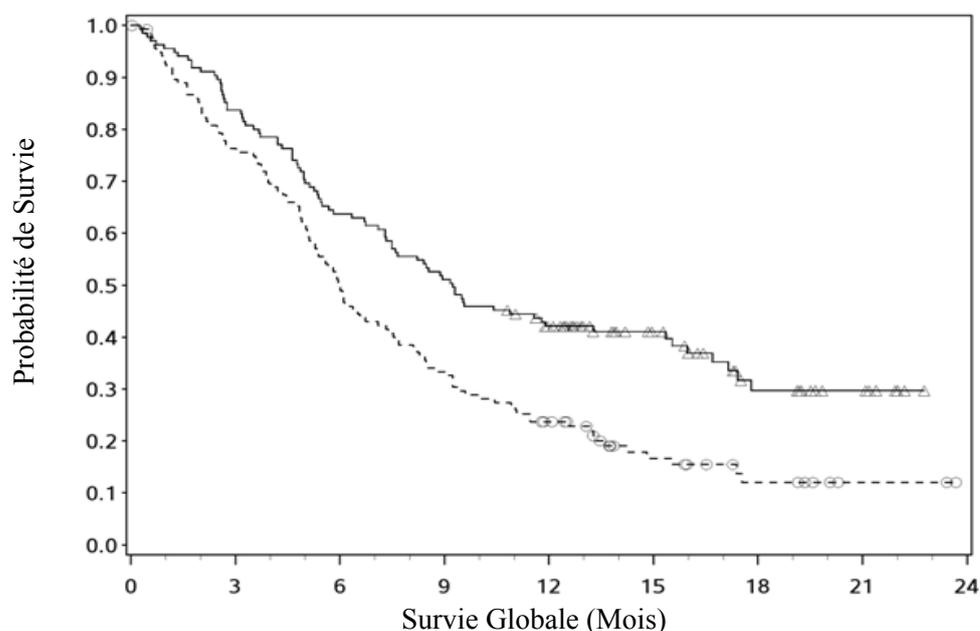
La tolérance et l'efficacité de nivolumab 3 mg/kg en monothérapie dans le traitement du CBNPC de type épidermoïde localement avancé ou métastatique ont été évaluées dans une étude de phase 3, randomisée, en ouvert (CA209017). L'étude a inclus des patients (âgés de 18 ans ou plus) dont la maladie avait progressé pendant ou après une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine et avec un statut de performance ECOG de 0 ou 1. Les patients ont été inclus indépendamment du statut PD-L1 de leur tumeur. Les patients présentant une maladie auto-immune active, une maladie pulmonaire interstitielle symptomatique ou des métastases cérébrales non traitées ont été exclus de l'étude. Les patients présentant des métastases cérébrales traitées étaient éligibles si 2 semaines au moins avant l'inclusion leur état neurologique était revenu à l'état initial, et que soit ils ne recevaient plus de corticoïdes ou soit ils étaient en phase de stabilisation ou de décroissance de la corticothérapie (< 10 mg par jour de prednisone ou équivalents).

Un total de 272 patients ont été randomisés pour recevoir soit nivolumab à la posologie de 3 mg/kg (n = 135) administré sur 60 minutes par voie intraveineuse, toutes les 2 semaines, soit docétaxel (n = 137) à la posologie de 75 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines. Le traitement était poursuivi tant qu'un bénéfice clinique était observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement. Les évaluations tumorales ont été réalisées selon les critères RECIST, version 1.1, 9 semaines après la randomisation puis toutes les 6 semaines. Le critère principal était la SG. Les principaux critères secondaires de l'efficacité étaient l'ORR et la SSP évalués par les investigateurs. L'amélioration des symptômes et de l'état de santé général ont été évalués en utilisant le score LCSS (Lung Cancer Symptom Score), l'indice moyen de pénibilité des symptômes et l'échelle visuelle analogique EQ-5D (EQ-VAS), respectivement.

Les caractéristiques à l'inclusion étaient généralement comparables entre les deux bras. L'âge moyen était de 63 ans (de 39 à 85 ans), dont 44% ≥65 ans et 11% ≥75 ans. La majorité des patients était de type caucasien (93%) et de sexe masculin (76%). Trente-et-un pourcent avaient pour meilleure réponse au traitement antérieur le plus récent une progression de la maladie, et 45% ont reçu nivolumab dans les 3 mois suivant la fin de leur traitement antérieur le plus récent. Le statut de performance ECOG était de 0 (24%) ou 1 (76%).

Les courbes de Kaplan-Meier pour la SG sont présentées dans la Figure 5.

**Figure 5 : Courbes de Kaplan-Meier pour la SG (CA209017)**



Nombre de Patients à Risque	
Nivolumab 3 mg/kg	
135	113 86 69 52 31 15 7 0
Docétaxel	
137	103 68 45 30 14 7 2 0
—△—	Nivolumab 3 mg/kg (événements : 86/135), médiane et IC 95% : 9,23 (7,33, 13,27)
--○--	Docétaxel (événements : 113/137), médiane et IC 95% : 6,01 (5,13, 7,33)

Le bénéfice observé en SG a été démontré de façon constante entre les sous-groupes de patients. Un bénéfice en survie a été observé indépendamment du statut PD-L1 positif ou négatif de la tumeur (seuils d'expression membranaire tumorale de 1%, 5% ou 10%). Cependant, le rôle de ce biomarqueur (expression tumorale de PD-L1) n'a pas été complètement élucidé.

L'étude CA209017 incluait un nombre limité de patients âgés de  $\geq 75$  ans (11 dans le groupe nivolumab et 18 dans le groupe docétaxel). Nivolumab a montré moins d'effet en valeur numérique sur SG (HR 1,85; IC 95% : 0,76 ; 4,51), SSP (HR = 1,76; IC 95% : 0,77 ; 4,05) et ORR (9,1% vs 16,7%). En raison de la petite taille de l'échantillon, aucune conclusion définitive ne peut être tirée de ces données.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 6.

**Tableau 6 : Résultats d'efficacité (CA209017)**

	<b>nivolumab (n = 135)</b>	<b>docétaxel (n = 137)</b>
<b>Survie globale</b>		
Evénements	86 (63,7)	113 (82,5)
Hazard ratio		0,59
IC 96,85%		(0,43; 0,81)
p-value		0,0002
Médiane (IC 95%) mois	9,23 (7,33; 13,27)	6,01 (5,13; 7,33)
Taux (IC 95%) à 12 mois	42,1 (33,7; 50,3)	23,7 (16,9; 31,1)
<b>Réponse objective confirmée</b>		
(IC 95%)	27 (20,0%) (13,6; 27,7)	12 (8,8%) (4,6; 14,8)
Odds ratio (IC 95%)		2,64 (1,27; 5,49)
p-value		0,0083
Réponse complète (RC)	1 (0,7%)	0
Réponse partielle (RP)	26 (19,3%)	12 (8,8%)
Maladie stable (MS)	39 (28,9%)	47 (34,3%)
<b>Durée médiane de réponse</b>		
Mois (intervalle)	Non atteint (2,9 – 20,5 <sup>+</sup> )	8,4 (1,4 <sup>+</sup> - 15,2 <sup>+</sup> )
<b>Délai médian de réponse</b>		
Mois (intervalle)	2,2 (1,6 – 11,8)	2,1 (1,8 – 9,5)
<b>Survie sans progression</b>		
Evénements	105 (77,8)	122 (89,1)
Hazard ratio		0,62
IC 95%		(0,47; 0,81)
p-value		< 0,0004
Médiane (IC 95%) (mois)	3,48 (2,14; 4,86)	2,83 (2,10; 3,52)
Taux (IC 95%) à 12 mois	20,8 (14,0; 28,4)	6,4 (2,9; 11,8)

Le taux d'amélioration des symptômes liés à la maladie, mesuré par le score LCSS (Lung Cancer Symptom Score), était similaire entre le bras nivolumab (18,5%) et le bras docétaxel (21,2%). La moyenne EQ-VAS a augmenté au fil du temps pour les deux groupes de traitement, suggérant un meilleur état de santé global pour les patients restants sous traitement.

#### Etude de phase 2 monobras (CA209063)

L'étude CA209063 monobras, en ouvert a été menée chez 117 patients avec un CBNPC de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après au moins deux lignes de traitement ; par ailleurs les critères d'inclusion étaient similaires à ceux appliqués dans l'étude CA209017. Nivolumab 3 mg/kg a montré un taux de réponse global de 14,5% (IC 95% : 8,7 à 22,2%), une survie globale médiane de 8,21 mois (IC 95% : 6,05 à 10,9 mois), et une PFS médiane de 1,87 mois (IC 95% : 1,77 à 3,15 mois). La PFS a été mesurée selon les critères RECIST, version 1.1. Le taux de survie estimé à 1 an était de 41%.

#### CBNPC de type non-épidermoïde

##### Etude de phase 3 randomisée versus docétaxel (CA209057)

La tolérance et l'efficacité de nivolumab 3 mg/kg en monothérapie dans le traitement du CBNPC de type non-épidermoïde localement avancé ou métastatique ont été évaluées dans une étude de phase 3, randomisée, en ouvert (CA209057). L'étude a inclus des patients (âgés de 18 ans ou plus) avec un statut de performance ECOG de 0 ou 1, dont la maladie avait progressé pendant ou après un traitement antérieur par un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine pouvant inclure un traitement de maintenance. Une ligne de traitement supplémentaire par ITK était autorisée chez les patients présentant une mutation connue de l'EGFR ou une translocation de ALK. Les patients ont été inclus

indépendamment du statut PD-L1 de leur tumeur. Les patients présentant une maladie auto-immune active, une maladie pulmonaire interstitielle symptomatique ou des métastases cérébrales non traitées ont été exclus de l'étude. Les patients présentant des métastases cérébrales traitées étaient éligibles si 2 semaines au moins avant l'inclusion leur état neurologique était revenu à l'état initial, et que soit ils ne recevaient plus de corticoïdes ou soit ils étaient en phase de stabilisation ou de décroissance de la corticothérapie à une dose de < 10 mg par jour de prednisolone ou équivalents.

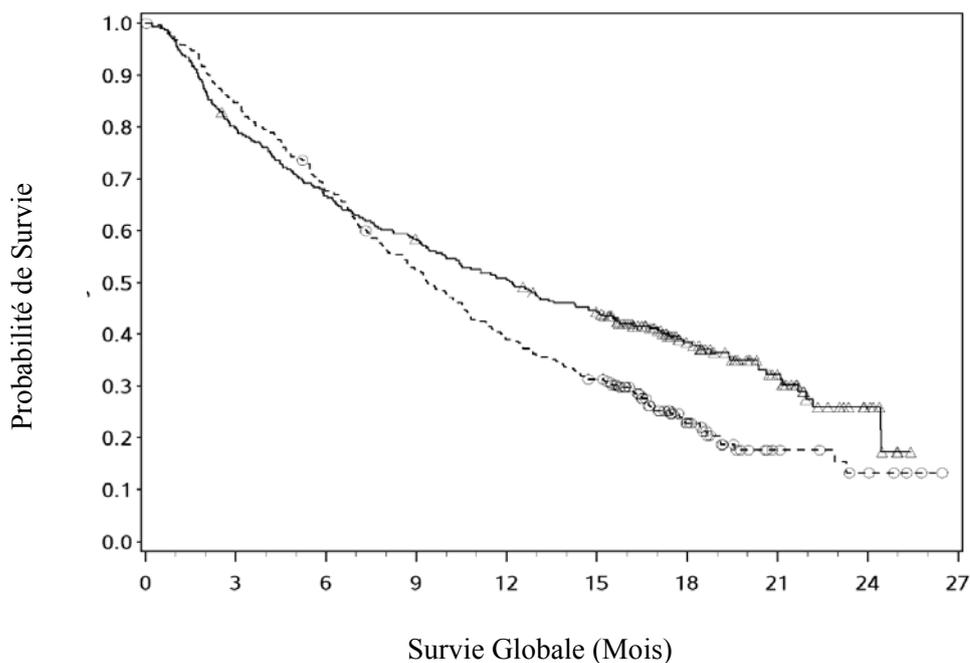
Un total de 582 patients ont été randomisés pour recevoir soit nivolumab à la posologie de 3 mg/kg administré sur 60 minutes par voie intraveineuse, toutes les 2 semaines (n = 292), soit docétaxel à la posologie de 75 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines (n = 290). Le traitement était poursuivi tant qu'un bénéfice clinique était observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement. Les évaluations tumorales ont été réalisées selon les critères RECIST. Le critère principal était la SG. Les principaux critères secondaires de l'efficacité étaient l'ORR et la SSP évalués par les investigateurs. Des analyses supplémentaires en sous-groupes pré-spécifiées ont été menées pour évaluer l'efficacité de l'expression tumorale de PD-L1 aux niveaux prédéfinis de 1%, 5% et 10%. Une évaluation en fonction des intervalles discrets d'expression de PD-L1 n'a pas été incluse dans les analyses pré-spécifiées en raison de la petite taille des échantillons dans les intervalles.

Des échantillons de tissu tumoral prélevés avant le début de traitement ont été systématiquement recueillis avant la randomisation afin d'effectuer des analyses pré-planifiées de l'efficacité selon l'expression tumorale de PD-L1. L'expression tumorale de PD-L1 était déterminée en utilisant le test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

L'âge médian était de 62 ans (de 21 à 85 ans), dont 34% ≥65 ans et 7% ≥75 ans. La majorité des patients était de type caucasien (92%) et de sexe masculin (55%). Le statut de performance ECOG était de 0 (31%) ou 1 (69%). Soixante-dix-neuf pourcent des patients étaient d'anciens ou d'actuels fumeurs.

Les courbes de Kaplan-Meier pour la SG sont présentées dans la Figure 6.

**Figure 6 : Courbes de Kaplan-Meier pour la SG (CA209057)**



Nombre de Patients à Risque

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Nivolumab 3 mg/kg	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docétaxel	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

—△— Nivolumab 3mg/kg (événements : 190/292), médiane et IC 95% : 12,19 (9,66 ; 14,98)  
 - - -○- - - Docétaxel (événements : 223/290), médiane et IC 95% : 9,36 (8,05 ; 10,68)

L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la SG chez les patients ayant reçu du nivolumab comparé à ceux ayant reçu du docétaxel lors de l'analyse intermédiaire pré-spécifiée après l'observation de 413 événements (93% du nombre d'événements prévus pour l'analyse finale). Les résultats d'efficacité sont montrés dans le Tableau 7.

**Tableau 7 : Résultats d'efficacité (CA209057)**

	<b>nivolumab (n = 292)</b>	<b>docétaxel (n = 290)</b>
<b>Analyse intermédiaire pré-spécifiée</b>		
<b>Survie globale</b>		
Evénements (%)	190 (65,1%)	223 (76,9%)
Hazard ratio <sup>a</sup>		0,73
IC 95,92%		(0,59 ; 0,89)
p-value <sup>b</sup>		0,0015
Médiane (IC 95%) mois	12,19 (9,66; 14,98)	9,36 (8,05;10,68)
Taux (IC 95%) à 12 mois	50,5 (44,6; 56,1)	39,0 (33,3; 44,6)
<b>Réponse objective confirmée</b>		
(IC 95%)	56 (19,2%) (14,8; 24,2)	36 (12,4%) (8,8; 16,8)
Odds ratio (IC 95%)		1,68 (1,07; 2,64)
p-value		0,0246
Réponse complète (RC)	4 (1,4%)	1 (0,3%)
Réponse partielle (RP)	52 (17,8%)	35 (12,1%)

Maladie stable (MS)	74 (25,3%)	122 (42,1%)
<b>Durée médiane de réponse</b>		
Mois (intervalle)	17,15 (1,8; 22,6 <sup>+</sup> )	5,55 (1,2 <sup>+</sup> ; 15,2 <sup>+</sup> )
<b>Délai médian de réponse</b>		
Mois (intervalle)	2,10 (1,2 ; 8,6)	2,61 (1,4 ; 6,3)
<b>Survie sans progression</b>		
Evénements	234 (80,1%)	245 (84,5%)
Hazard ratio		0,92
IC 95%		(0,77; 1,11)
p-value		0,3932
Médiane (IC 95%) (mois)	2,33 (2,17; 3,32)	4,21 (3,45; 4,86)
Taux (IC 95%) à 12 mois	18,5 (14,1; 23,4)	8,1 (5,1; 12,0)

<sup>a</sup> Dérivé d'un modèle de risque stratifié proportionnel.

<sup>b</sup> La valeur de p est dérivée d'un test stratifié du log-rank par traitement antérieur d'entretien et par ligne de traitement ; le niveau seuil d'efficacité significatif selon O'Brien-Fleming est de 0,0408.

« + » Indique une donnée censurée

Une expression tumorale quantifiable de PD-L1 a été mesurée chez 79% des patients dans le groupe OPDIVO et 77% des patients dans le groupe docétaxel. Les niveaux d'expression tumorale de PD-L1 étaient comparables entre les deux groupes de traitement (nivolumab vs. docétaxel) à chaque niveau prédéfini d'expression tumorale de PD-L1,  $\geq 1\%$  (53% vs. 55%),  $\geq 5\%$  (41% vs. 38%), ou  $\geq 10\%$  (37% vs. 35%).

Les patients présentant une expression tumorale de PD-L1 parmi les niveaux d'expression prédéfinis ont montré une plus grande probabilité d'amélioration de la survie globale dans le groupe OPDIVO comparé au docétaxel, alors que la survie était similaire au docétaxel chez les patients présentant une absence ou une expression tumorale faible de PD-L1. En terme d'ORR, l'augmentation de l'expression de PD-L1 était associée à un ORR plus important. De façon comparable à la population globale, la durée médiane de réponse était augmentée avec nivolumab versus docétaxel pour les patients sans expression de PD-L1 (18,3 mois vs. 5,6 mois) et pour les patients avec une expression de PD-L1 (16,0 mois vs. 5,6 mois).

Le tableau 8 résume les résultats d'ORR et de SG selon l'expression tumorale de PD-L1.

**Tableau 8 : ORR et SG selon l'expression tumorale de PD-L1 (CA209057)**

Expression de PD-L1	nivolumab	docétaxel	Odds Ratio (IC 95%)
	ORR selon l'expression tumorale de PD-L1		
<1%	10/108 (9,3%) IC 95%: 4,5 ; 16,4	15/101 (14,9%) IC 95%: 8,6 ; 23,3	0,59 (0,22 ; 1,48)
$\geq 1\%$	38/123 (30,9%) IC 95%: 22,9 ; 39,9	15/123 (12,2%) IC 95%: 7,0 ; 19,3	3,22 (1,60 ; 6,71)
$\geq 1\%$ à <10% <sup>a</sup>	6/37 (16,2%) IC 95%: 6,2 ; 32,0	5/44 (11,4%) IC 95%: 3,8 ; 24,6	1,51 (0,35 ; 6,85)
$\geq 10\%$ à <50% <sup>a</sup>	5/20 (25,0%) IC 95%: 8,7 ; 49,1	7/33 (21,2%) IC 95%: 9,0 ; 38,9	1,24 (0,26 ; 5,48)
$\geq 50\%$ <sup>a</sup>	27/66 (40,9%)	3/46 (6,5%)	9,92 (2,68 ; 54,09)

Expression de PD-L1	nivolumab	docétaxel	
<b>ORR selon l'expression tumorale de PD-L1</b>			
			<b>Odds Ratio (IC 95%)</b>
	IC 95%: 29,0 ; 53,7	IC 95%: 1.4 ; 17.9	
<b>SG selon l'expression tumorale de PD-L1</b>			
	<b>Nombre d'événements (nombre de patients)</b>		<b>Hazard Ratio non stratifié (IC 95%)</b>
<1%	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66 ; 1,24)
≥1%	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43 ; 0,82)
≥1% à <10% <sup>a</sup>	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79 ; 2,24)
≥10% à <50% <sup>a</sup>	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30 ; 1,23)
≥50% <sup>a</sup>	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20 ; 0,53)

<sup>a</sup> Analyse post-hoc ; les résultats doivent être interprétés avec précaution car les tailles des sous-groupes d'échantillon sont petites, et au moment de l'analyse, le test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx n'était pas analytiquement validé aux niveaux d'expression de 10% et 50%.

Une plus grande proportion de patients est décédée au cours des 3 premiers mois dans le bras nivolumab (59/292, 20,2%) comparé au bras docétaxel (44/290, 15,2%). Les résultats d'une analyse post-hoc, exploratoire multivariée, ont indiqué que les patients traités par nivolumab présentant des caractéristiques de moins bon pronostic et/ou une maladie agressive, associé à une absence ou une plus faible expression tumorale de PD-L1 (par exemple <50%), pourraient présenter un risque plus élevé de décès dans les 3 premiers mois.

Dans les analyses en sous-groupes, le bénéfice en survie comparé au docétaxel n'a pas été démontré chez les patients n'ayant jamais fumé ou pour lesquels les tumeurs présentaient des mutations activatrices de l'EGFR; cependant, en raison du petit nombre de patients, aucune conclusion définitive ne peut être tirée de ces données.

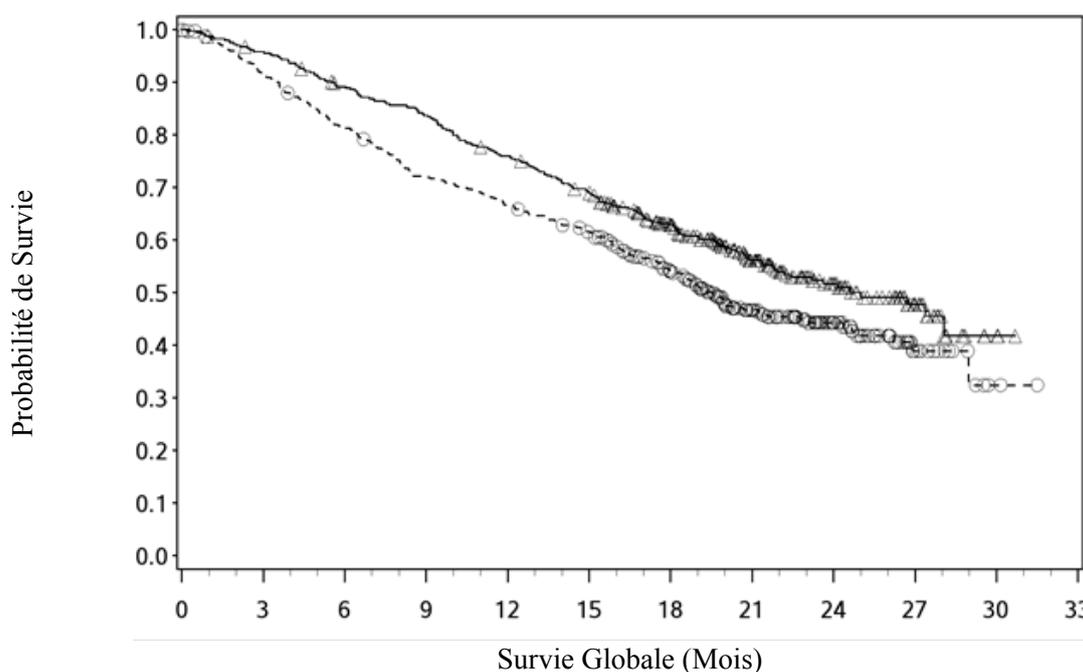
### *Carcinome à Cellules Rénales*

La tolérance et l'efficacité de nivolumab 3 mg/kg en monothérapie dans le traitement du CCR avancé avec une composante à cellules claires ont été évaluées dans une étude de Phase 3, randomisée, en ouvert (CA209025). L'étude a inclus des patients (âgés de 18 ans ou plus) dont la maladie avait progressé pendant ou après 1 ou 2 traitements anti-angiogéniques antérieurs et pas plus de 3 traitements systémiques antérieurs au total. Les patients devaient avoir un Score de Performance de Karnofsky (KPS) ≥70%. Cette étude a inclus des patients indépendamment du statut PD-L1 de leur tumeur. Les patients présentant des antécédents ou ayant des métastases cérébrales, ayant reçu un traitement antérieur avec un inhibiteur de mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères), ayant une maladie auto-immune active, ou des conditions médicales nécessitant une immunosuppression systémique ont été exclus de l'étude clinique.

Un total de 821 patients ont été randomisés pour recevoir soit nivolumab à la posologie de 3 mg/kg (n=410) administré sur 60 minutes par voie intraveineuse, toutes les 2 semaines, soit évérolimus (n=411) à la posologie de 10 mg par jour, administré par voie orale. Le traitement était poursuivi tant qu'un bénéfice clinique était observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement. Les premières évaluations tumorales ont été réalisées 8 semaines après la randomisation et ont été poursuivies toutes les 8 semaines au cours de la première année, puis toutes les 12 semaines jusqu'à progression ou arrêt du traitement, selon ce qui survient le plus tard. Les évaluations tumorales ont été poursuivies après l'arrêt du traitement chez les patients qui avaient arrêté le traitement pour des raisons autres que la progression. Le traitement au-delà de la progression initiale évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST, version 1.1, était autorisé tant que, selon le jugement de l'investigateur, le patient avait un bénéfice clinique et tolérait le traitement à l'étude. Le critère principal était la SG. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient l'ORR et la SSP évaluées par l'investigateur.

Les caractéristiques à l'inclusion étaient généralement comparables entre les deux bras. L'âge médian était de 62 ans (de 18 à 88 ans), dont 40% ≥65 ans et 9% ≥75 ans. La majorité des patients était de sexe masculin (75%) et de type caucasien (88%), l'ensemble des groupes à risque du MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) étaient représentés, et 34% et 66% des patients avaient un score KPS compris entre 70 et 80% et entre 90 et 100%, respectivement. La majorité des patients (72%) avaient reçu une ligne de traitement anti-angiogénique antérieure. La durée médiane entre le diagnostic initial et la randomisation était de 2,6 ans dans les 2 groupes nivolumab et évérolimus. La durée médiane de traitement était 5,5 mois (de 0 à 29,6 mois<sup>+</sup>) chez les patients traités par nivolumab et 3,7 mois (de 6 jours à 25,7 mois<sup>+</sup>) chez les patients traités par évérolimus. Nivolumab a été poursuivi au-delà de la progression chez 44% des patients. Les courbes de Kaplan-Meier pour la SG sont présentées dans la Figure 7.

**Figure 7 : Courbes de Kaplan-Meier pour la SG (CA209025)**



Nombre de Patients à Risque

Nivolumab

410 389 359 337 305 275 213 139 73 29 3 0

Évérolimus

411 366 324 287 265 241 187 115 61 20 2 0

—△— Nivolumab 3 mg/ kg (événements : 183/410), médiane et IC 95% : 25,00 (21,75; NA)

--○--Évérolimus 10 mg (événements : 215/411), médiane et IC 95% : 19,55 (17,64 ; 23,06)

L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la SG chez les patients ayant reçu du nivolumab comparé à ceux ayant reçu évérolimus lors de l'analyse intermédiaire pré-spécifiée, après l'observation de 398 événements (70% du nombre d'événements prévus pour l'analyse finale) (Tableau 9 et Figure 7). Un bénéfice en terme de SG a été observé indépendamment du niveau d'expression de PD-L1 de la tumeur.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 9.

**Tableau 9 : Résultats d'efficacité (CA209025)**

	<b>nivolumab (n = 410)</b>	<b>évérolimus (n = 411)</b>
<b>Survie globale</b>		
Evénements	183 (45)	215 (52)
Hazard ratio		0,73
IC 98,52%		(0,57 ; 0,93)
p-value		0,0018
Médiane (IC 95%)	25,0 (21,7; NE)	19,6 (17,6; 23,1)
Taux (IC 95%)		
A 6 mois	89,2 (85,7; 91,8)	81,2 (77,0; 84,7)
A 12 mois	76,0 (71,5; 79,9)	66,7 (61,8; 71,0)
<b>Réponse objective confirmée</b>		
(IC 95%)	103 (25,1%) (21,0; 29,6)	22 (5,4%) (3,4; 8,0)
Odds ratio (IC 95%)		5,98 (3,68; 9,72)
p-value		<0,0001
Réponse complète (RC)	4 (1,0%)	2 (0,5%)
Réponse partielle (RP)	99 (24,1%)	20 (4,9%)
Maladie stable (MS)	141 (34,4%)	227 (55,2%)
<b>Durée médiane de réponse</b>		
Mois (intervalle)	11,99 (0,0 - 27,6 <sup>+</sup> )	11,99 (0,0 <sup>+</sup> - 22,2 <sup>+</sup> )
<b>Délai médian de réponse</b>		
Mois (intervalle)	3,5 (1,4 - 24,8)	3,7 (1,5 - 11,2)
<b>Survie sans progression</b>		
Evénements	318 (77,6)	322 (78,3)
Hazard ratio		0,88
IC 95%		(0,75; 1,03)
p-value		0,1135
Médiane (IC 95%) (mois)	4,6 (3,71; 5,39)	4,4 (3,71; 5,52)

«+» Indique une donnée censurée

Le délai médian de survenue de la réponse objective était de 3,5 mois (de 1,4 à 24,8 mois) après le début du traitement par nivolumab. Quarante-neuf (47,6%) répondeurs avaient des réponses en cours avec une durée allant de 0,0 à 27,6 mois<sup>+</sup>.

La survie globale pouvait être accompagnée d'une amélioration avec le temps des symptômes liés à la maladie et de la qualité de vie (Quality of Life = QoL) non spécifique à la maladie évaluée par les échelles valides et fiables de FKSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms) et EuroQoL EQ-5D. L'amélioration apparemment significative des symptômes (MID=2 points de changement dans le score de FKSI-DRS ; p<0,001) et le délai jusqu'à amélioration (HR=1,66 (1,33 ; 2,08), p <0,001) étaient significativement meilleurs pour les patients du bras nivolumab. Bien que les patients des deux bras de l'étude aient reçu un traitement actif, les données de QoL doivent être interprétées dans le contexte d'une étude en ouvert et par conséquent être prises avec précaution.

#### Tolérance et efficacité chez les patients âgés

Aucune différence globale de tolérance ou d'efficacité n'a été rapportée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65ans). Les données des patients âgés de 75 ans ou plus dans le CBNPC sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le nivolumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des tumeurs malignes solides (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique de nivolumab est linéaire pour des posologies allant de 0,1 à 10 mg/kg. La moyenne géométrique de la clairance (CL), la demi-vie terminale, et l'exposition moyenne à l'état d'équilibre à la dose de 3 mg/kg de nivolumab toutes les 2 semaines étaient respectivement de 9,5 mL/h, 26,7 jours, et 75,3 µg/mL, sur la base d'analyses de pharmacocinétique de population.

La clairance de nivolumab a augmenté avec l'augmentation du poids des patients. La dose normalisée en fonction du poids a entraîné un état d'équilibre approximativement uniforme quelles que soient les concentrations, sur une large fourchette de poids (34-162 kg).

La voie métabolique de nivolumab n'a pas été caractérisée. Il est attendu que nivolumab soit dégradé en petits peptides et acides aminés via des voies cataboliques au même titre que les IgG endogènes.

*OPDIVO en association à l'ipilimumab* : La moyenne géométrique de la clairance, le Vss (Volume de distribution à l'équilibre) et la demi-vie terminale de nivolumab étaient de 9,83 mL/h, 7,62 L et 24,1 jours, respectivement. Lorsqu'il est administré en association, la clairance de nivolumab est augmentée de 35% tandis qu'il n'y a pas eu d'effet sur la clairance de l'ipilimumab.

Lorsqu'il est administré en association, la clairance de nivolumab est augmentée de 25% en présence d'anticorps anti-nivolumab. Il n'y a pas eu d'effet des anticorps anti-ipilimumab sur la clairance de l'ipilimumab.

### Populations particulières

Une analyse pharmacocinétique de population suggère que les facteurs suivants n'avaient pas d'incidence sur la CL de nivolumab : âge, sexe, race, type de tumeur, taille de la tumeur et insuffisance hépatique. Bien que le statut ECOG, le taux de filtration glomérulaire (TFG) initial, le taux d'albumine, le poids corporel, et une insuffisance hépatique légère aient eu un effet sur la clairance de nivolumab, cet effet n'a pas été cliniquement significatif.

#### Insuffisance rénale

L'effet d'une insuffisance rénale sur la CL de nivolumab a été évalué chez des patients présentant une insuffisance rénale légère (TFG < 90 et  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 379), modérée (TFG < 60 et  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 179), ou sévère (TFG < 30 et  $\geq 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 2) comparativement à des patients présentant une fonction rénale normale (TFG  $\geq 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 342) dans des analyses de pharmacocinétique de population. Il n'y a pas eu de différence de CL de nivolumab cliniquement importante entre les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée et les patients présentant une fonction rénale normale. Les données chez les patients avec une insuffisance rénale sévère sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population (voir rubrique 4.2).

#### Insuffisance hépatique

L'effet d'une insuffisance hépatique sur la CL de nivolumab a été évalué chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale (BT)  $1,0 \times$  à  $1,5 \times$  LSN ou ASAT > LSN selon la définition des critères de l'insuffisance hépatique du NCI (National Cancer Institute); n = 92) comparativement aux patients présentant une fonction hépatique normale (BT et ASAT  $\leq$  LSN; n = 804) dans des analyses de pharmacocinétique de population. Il n'y a pas eu de différence cliniquement importante de la CL de nivolumab entre les patients présentant une insuffisance hépatique légère et les patients présentant une fonction hépatique normale. Nivolumab n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (BT >  $1,5 \times$  à  $3 \times$  LSN et quel

que soit le taux d'ASAT) ou sévère ( $BT > 3 \times LSN$  et quel que soit le taux d'ASAT) (voir rubrique 4.2).

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Le blocage du signal PD-L1 a montré chez des modèles murins de grossesse une perturbation de la tolérance au fœtus et une augmentation de la perte fœtale. Les effets du nivolumab sur le développement pré et postnatal ont été évalués chez des singes recevant nivolumab 2 fois par semaine, du début de l'organogénèse, durant le premier trimestre, jusqu'à l'accouchement, à des niveaux d'exposition de 8 à 35 fois supérieurs à ceux associés à la dose clinique de nivolumab de 3 mg/kg (basés sur l'AUC). Il y a eu une augmentation dose-dépendante du nombre d'avortements et de mortalité néonatale à partir du troisième trimestre.

Le reste de la descendance des femelles traitées par nivolumab a survécu jusqu'au terme prévu, sans signes cliniques liés au traitement, ni anomalies du développement, ni altération du poids des organes ou modifications pathologiques macro ou microscopiques. Les résultats des courbes de croissance, ainsi que les données de tératogénicité, neurocomportementales, immunologiques et les paramètres de pathologie clinique analysés pendant une période post-natale de 6 mois ont été comparables avec ceux du groupe contrôle. Cependant, basé sur son mécanisme d'action, l'exposition fœtale à nivolumab peut augmenter le risque de développer des troubles d'origine immunologique ou altérer la réponse immunitaire normale, et des troubles d'origine immunologique ont été rapportés chez des souris déficientes en PD-1.

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée avec le nivolumab.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Citrate de sodium dihydraté  
Chlorure de sodium  
Mannitol (E421)  
Acide pentétique (acide diéthylène-triamine-penta-acétique)  
Polysorbate 80  
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)  
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)  
Eau pour préparations injectables

### 6.2 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.

### 6.3 Durée de conservation

#### Flacon non ouvert

2 ans.

#### Après ouverture

D'un point de vue microbiologique, une fois ouvert, le produit doit être perfusé ou dilué et perfusé immédiatement.

#### Après préparation de la perfusion

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

S'il n'est pas utilisé immédiatement, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation d'OPDIVO a été démontrée pendant 24 heures à 2°C-8°C à l'abri de la lumière dont un maximum de 4 heures à 20°C-25°C à la lumière (cette période de 4 heures sur un total de 24 heures doit être incluse dans la période d'administration du produit)

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après préparation de la perfusion, voir rubrique 6.3.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

4 mL de solution à diluer stérile en flacon de 10 mL (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyl enrobé) et d'un opercule amovible (aluminium). Boîte de 1 flacon.

10 mL de solution à diluer stérile en flacon de 10 mL (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyl enrobé) et d'un opercule amovible (aluminium). Boîte de 1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

La préparation doit être réalisée par du personnel formé conformément aux règles de bonnes pratiques, particulièrement en ce qui concerne le respect de l'asepsie.

##### Préparation et administration

##### Calcul de la dose

La dose prescrite au patient est donnée en mg/kg. En fonction de cette dose prescrite, calculer la dose totale à administrer. Plus d'un flacon de solution à diluer d'OPDIVO peut être nécessaire pour administrer la dose totale pour le patient.

- La dose totale de nivolumab en mg = le poids du patient en kg × la dose prescrite en mg/kg.
- Le volume de solution à diluer d'OPDIVO pour préparer la dose (mL) = dose totale en mg divisée par 10 (la concentration de la solution à diluer d'OPDIVO est de 10 mg/mL).

##### Préparation de la perfusion

S'assurer d'opérer dans des conditions aseptiques lorsque vous préparez la perfusion. La perfusion doit être préparée sous hotte à flux laminaire ou dans un caisson étanche en appliquant les précautions standard de manipulation des produits administrés par voie intraveineuse.

OPDIVO peut être utilisé en administration intraveineuse, soit :

- sans dilution, après transfert dans un récipient pour perfusion en utilisant une seringue stérile appropriée; ou
- après dilution, à des concentrations allant jusqu'à 1 mg/mL. La concentration finale de la perfusion doit être comprise entre 1 et 10 mg/mL. La solution à diluer d'OPDIVO peut être diluée avec soit :
  - une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ; ou
  - une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5%)

##### ETAPE 1

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

- Retirer le volume nécessaire de solution à diluer d'OPDIVO en utilisant une seringue stérile de volume approprié.

#### ETAPE 2

- Transférer la solution à diluer dans une bouteille en verre stérile et évacuée, ou dans un récipient pour perfusion (PVC ou polyoléfine).
- Le cas échéant, diluer avec le volume nécessaire de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou de solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5%). Mélanger doucement la perfusion par rotation manuelle. Ne pas secouer.

#### Administration

La perfusion d'OPDIVO ne doit pas être administrée en IV rapide ni en bolus IV. Administrer la perfusion d'OPDIVO par voie intraveineuse sur une période de 60 minutes.

La solution d'OPDIVO ne doit pas être perfusée simultanément avec d'autres médicaments sur la même ligne intraveineuse. Utiliser une ligne intraveineuse séparée pour la perfusion.

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

La perfusion d'OPDIVO est compatible avec les poches en PVC et en polyoléfine, les flacons en verre, les sets de perfusion en PVC, et les filtres en ligne avec membranes en polyethersulfone et tailles de pores de 0,2 µm à 1,2 µm.

Après administration de la dose de nivolumab, rincer la ligne de perfusion avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5%).

#### Elimination

Ne pas conserver toute fraction inutilisée de la solution pour perfusion en vue d'une réutilisation. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Royaume-Uni

### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1014/001-002

### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 19 juin 2015

### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant du principe actif d'origine biologique

Lonza Biologics, Inc.  
101 International Drive  
Portsmouth, New Hampshire  
03801  
Etats Unis d'Amérique

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Loc. Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Italie

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

• **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Préalablement au lancement d'OPDIVO dans chaque Etat Membre, le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (MAH) doit obtenir l'accord de l'Autorité Nationale Compétente sur le contenu et le format du programme d'éducation, et notamment les moyens de communication, les modalités de distribution, et tout autre aspect du programme.

Le programme d'éducation a pour objectif d'améliorer la connaissance sur les potentiels effets indésirables d'origine immunologique associés à l'utilisation d'OPDIVO, la manière de les prendre en

charge et d'augmenter la sensibilisation des patients ou de leurs soignants sur les signes et symptômes pertinents pour la détection précoce de ces effets indésirables.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer qu'au sein de tous les Etats Membres commercialisant OPDIVO, tous les professionnels de santé et les patients/personnels soignants susceptibles de prescrire et d'utiliser OPDIVO reçoivent ou aient accès au matériel d'éducation suivant :

- Matériel d'éducation destiné aux médecins
- Carte d'alerte patient

**Le matériel d'éducation destiné aux médecins** doit contenir :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
- Un guide de gestion des effets indésirables

Le Guide de Gestion des Effets Indésirables doit contenir les éléments clefs suivants:

- Information pertinente (par exemple gravité, sévérité, fréquence, délai de survenue, réversibilité des EI si applicable) pour les problèmes de tolérances suivants:
  - Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique
  - Colite d'origine immunologique
  - Hépatite d'origine immunologique
  - Néphrite d'origine immunologique et dysfonctionnement rénal
  - Endocrinopathie d'origine immunologique
  - Rash d'origine immunologique
  - Autres effets indésirables d'origine immunologique
- Détails sur la manière de minimiser les problèmes de tolérance au travers d'une surveillance et d'une gestion appropriées.
- **La carte d'alerte patient** doit contenir les éléments clefs suivants :
- Que le traitement par OPDIVO est susceptible d'augmenter le risque de :
  - Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique
  - Colite d'origine immunologique
  - Hépatite d'origine immunologique
  - Néphrite d'origine immunologique et dysfonctionnement rénal
  - Endocrinopathie d'origine immunologique
  - Rash d'origine immunologique
  - Autres effets indésirables d'origine immunologique
- Les signes ou symptômes d'un problème de tolérance et le moment où l'attention d'un professionnel de santé est requise
- Les coordonnées du médecin prescripteur d'OPDIVO
- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après:

Description	Date
1. Etude d'efficacité post-autorisation (PAES): Le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit soumettre le rapport d'étude final de l'étude CA209037: Etude Randomisée, Ouverte de Phase 3 de nivolumab vs le traitement de choix de l'Investigateur chez des patients atteints de mélanome avancé (non Résécable ou Métastatique) progressant après un traitement par Anti-CTLA-4.	Le rapport final de l'étude doit être soumis au plus tard le 30 juin 2016
2. Etude d'efficacité post-autorisation (PAES): Le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit soumettre une mise à jour des données de SG pour l'étude CA209066: étude de Phase 3, randomisée, en double aveugle de nivolumab vs dacarbazine chez des patients BRAF sauvage non antérieurement traités, atteint d'un mélanome non résécable ou métastatique.	La mise à jour des données/ rapport d'étude doit être soumis au plus tard le 31 décembre 2015
3. Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit soumettre une mise à jour des données de SG pour l'étude CA209017 : étude de Phase 3, randomisée, nivolumab versus docétaxel chez des patients avec un CBNPC de type épidermoïde localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.	La mise à jour des données/ rapport d'étude doit être soumis au plus tard le 31 décembre 2015
4. Etude d'efficacité post-autorisation (PAES): Le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit soumettre le rapport d'étude final de l'étude CA209067: Etude Randomisée, en Double-Aveugle chez des patients traités par nivolumab en monothérapie, ipilimumab en monothérapie et nivolumab associé à l'ipilimumab.	Le rapport final de l'étude doit être soumis au plus tard le 31 mars 2017

<p>5. La valeur du biomarqueur prédictif de l'efficacité de nivolumab et/ou du traitement en association nivolumab + ipilimumab doit être plus amplement explorée:</p>	<p>30 septembre 2015</p>
<p>1. Continuer l'exploration du seuil optimal pour la positivité de PD-L1 sur base des méthodes de test actuellement utilisés afin de mieux élucider sa valeur en tant que marqueur prédictif de l'efficacité de nivolumab. Ces analyses seront conduites dans les études CA209037 et CA209066 chez les patients atteints d'un mélanome avancé.</p> <p>2. Poursuivre les investigations sur la valeur des biomarqueurs autres que le statut d'expression de PD-L1 sur les membranes cellulaires tumorales par IHC (par exemple autres méthodes/essais basés sur la génomique et seuils associés, qui pourraient s'avérer plus sensibles et spécifiques pour prédire la réponse au traitement, basé sur PD-L1, PD-L2, lymphocytes infiltrants la tumeur avec mesure de la densité T CD8 +, signature ARN, expression de composants de complexes de présentation de l'antigène et/ou d'autres récepteurs/ligands d'inhibition de point de contrôle au sein de la tumeur, etc...) comme prédictif de l'activité de nivolumab et/ou du traitement en association nivolumab + ipilimumab. Ceci sera fourni pour toutes les indications approuvées :</p>	
<p>- Mélanome en monothérapie : études CA209038 et CA209066</p>	<p>30 septembre 2017</p>
<p>- Mélanome en association (à l'ipilimumab) : études CA209038, CA209067 et CA209069</p>	<p>31 mars 2019</p>
<p>- - CBNPC : études CA209017, CA209057 et CA209026</p>	<p>31 mars 2018</p>
<p>- - CCR : études CA209025 et CA209009.</p>	<p>31 mars 2018</p>
<p>De plus, les niveaux de cellules myéloïdes suppressives en circulation seront explorées dans l'étude CA209038.</p>	
<p>3. Poursuivre les investigations sur la relation entre l'expression PD-L1 et PD-L2 dans les études de Phase 1 (CA209009, CA209038 et CA209064).</p>	<p>31 mars 2017</p>
<p>4. Poursuivre les investigations sur les analyses associatives entre l'expression PD-L1 et PD-L2 conduites dans les études CA209066, CA209057 et CA209025.</p>	<p>30 juin 2018</p>
<p>5. Poursuivre les investigations sur le changement possible du statut PD-L1 de la tumeur en cours de traitement et/ou à la progression tumorale dans les études CA209009, CA209038 et CA209064.</p>	<p>30 septembre 2017</p>

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****EMBALLAGE EXTERIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

OPDIVO 10 mg/mL solution à diluer pour perfusion  
nivolumab

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque mL de solution à diluer contient 10 mg de nivolumab.  
Chaque flacon de 4 mL contient 40 mg de nivolumab.  
Chaque flacon de 10 mL contient 100 mg de nivolumab.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients: citrate de sodium dihydraté, chlorure de sodium, mannitol (E421), acide pentétique, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution à diluer pour perfusion.

40 mg/4 mL  
100 mg/10 mL

1 flacon

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Pour usage unique.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1014/001 flacon de 40 mg

EU/1/15/1014/002 flacon de 100 mg

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

OPDIVO 10 mg/mL solution à diluer pour perfusion  
nivolumab  
Voie IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

40 mg/4 mL  
100 mg/10 mL

**6. AUTRES**

Pour usage unique.

**B. NOTICE**

## Notice: Information de l'utilisateur

### OPDIVO 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion nivolumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Il est important que vous conserviez la Carte d'Alerte Patient sur vous pendant votre traitement.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce qu'OPDIVO et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser OPDIVO
3. Comment utiliser OPDIVO
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver OPDIVO
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce qu'OPDIVO et dans quel cas est-il utilisé?

OPDIVO est un médicament utilisé pour traiter :

- des patients adultes atteints de mélanome avancé (un type de cancer de la peau)
- des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules (un type de cancer du poumon) à un stade avancé
- des patients adultes atteints de carcinome à cellules rénales avancé (cancer du rein avancé).

Il contient la substance active nivolumab qui est un anticorps monoclonal, un type de protéine conçu pour reconnaître et se lier à une substance cible dans le corps.

Nivolumab se lie à une protéine cible appelée récepteur "programmed death-1" (PD-1), qui peut éteindre l'activité des cellules T (un type de globule blanc qui fait partie du système immunitaire, les défenses naturelles du corps). En se liant au PD-1, nivolumab bloque son action et l'empêche d'éteindre vos cellules T. Cela permet d'augmenter leur activité contre les cellules du mélanome, du cancer du poumon ou du rein.

OPDIVO peut être administré en association à l'ipilimumab. Il est important que vous lisiez aussi la notice de ce médicament. Si vous avez des questions sur l'ipilimumab, demandez à votre médecin.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser OPDIVO?

##### Ne prenez jamais OPDIVO

si vous êtes **allergique** au nivolumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6 "Contenu de l'emballage et autres informations"). Si vous avez un doute, **parlez-en à votre médecin**.

##### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser OPDIVO car il peut entraîner :

- **Des problèmes pulmonaires** tels que difficulté à respirer ou toux. Ces symptômes peuvent être des signes d'inflammation des poumons (pneumopathie inflammatoire ou pneumopathie interstitielle).
- **Des diarrhées** (liquides, selles molles ou pertes de selles) ou tout symptôme **d'inflammation des intestins** (colite), tel que douleur de l'estomac, mucus ou sang dans les selles.
- **Une inflammation du foie (hépatite)**. Les signes et symptômes d'une hépatite peuvent inclure des anomalies des paramètres de la fonction hépatique, un jaunissement des yeux ou de la peau (jaunisse), une douleur du côté droit de l'abdomen, ou de la fatigue.
- **Une inflammation ou des problèmes au niveau des reins**. Les signes et symptômes peuvent inclure des anomalies des paramètres de la fonction rénale, ou une diminution du volume urinaire.
- **Des problèmes au niveau des glandes sécrétrices d'hormones** (incluant l'hypophyse, la thyroïde et les glandes surrénales) pouvant affecter l'activité de ces glandes. Les signes et symptômes d'un dysfonctionnement de ces glandes peuvent inclure fatigue (fatigue extrême), variation de poids ou maux de tête et troubles visuels.
- **Diabète** (symptômes incluant soif excessive, augmentation accrue de la quantité des urines, augmentation de l'appétit avec perte de poids, sensation de fatigue, de somnolence, de faiblesse, de déprime, d'irritabilité et de malaise général) ou **acidocétose diabétique** (production d'acides dans le sang due au diabète).
- **Inflammation de la peau** pouvant mener à un rash et des démangeaisons.

**Prévenez immédiatement votre médecin** si l'un des signes ou symptômes mentionnés ci-dessus apparaît ou s'aggrave. **N'essayez pas de traiter vous-même ces symptômes avec d'autres médicaments.** Votre médecin peut :

- vous prescrire d'autres médicaments afin de prévenir l'apparition de complications et réduire vos symptômes,
- suspendre la prochaine dose d'OPDIVO,
- ou arrêter complètement votre traitement par OPDIVO.

Veillez noter que l'apparition de ces signes et symptômes est **parfois retardée**, pouvant survenir des semaines ou des mois après l'administration de votre dernière dose. Votre médecin vérifiera votre état de santé général avant le traitement. Vous aurez également des **examens sanguins** à réaliser pendant la durée du traitement.

**Prévenez votre médecin ou votre infirmière avant de prendre OPDIVO:**

- si vous souffrez d'une **maladie auto-immune** (une maladie où le corps s'attaque à ses propres cellules);
- si vous avez un **mélanome de l'œil**;
- si vous avez précédemment reçu de l'ipilimumab, un autre médicament pour le traitement du mélanome, et présenté des **effets indésirables graves** dus à ce médicament;
- s'il vous a été dit que votre **cancer s'est propagé dans votre cerveau**;
- si vous avez des antécédents d'**inflammation des poumons**;
- si vous avez pris des **médicaments pour supprimer l'activité de votre système immunitaire**.

**Enfants et adolescents**

OPDIVO ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

**Autres médicaments et OPDIVO**

**Avant de prendre OPDIVO, informez votre médecin** si vous prenez d'autres médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire, tels que les corticoïdes, car ces médicaments peuvent interférer avec l'effet d'OPDIVO. Cependant, une fois que vous êtes traité par OPDIVO, votre médecin peut vous prescrire des corticoïdes afin de réduire les éventuels effets indésirables durant votre traitement, et cela n'affectera pas l'effet du médicament.

**Informez votre médecin** si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament. **Ne prenez pas d'autre médicament** durant votre traitement sans en parler préalablement à votre médecin.

### **Grossesse et allaitement**

**Informez votre médecin** si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte, si vous planifiez une grossesse ou si vous allaitez.

**Vous ne devez pas utiliser OPDIVO si vous êtes enceinte**, à moins que votre médecin ne vous le dise expressément. Les effets d'OPDIVO chez la femme enceinte ne sont pas connus, mais il est possible que la substance active, le nivolumab, puisse nuire au futur bébé.

- Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser **une méthode efficace de contraception** pendant votre traitement par OPDIVO et pendant au moins les 5 mois qui suivent votre dernière perfusion d'OPDIVO.
- Si vous débutez une grossesse durant le traitement par OPDIVO, **informez-en votre médecin**.

On ne dispose pas d'information sur le passage de nivolumab dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. **Demandez à votre médecin** si vous pouvez allaiter pendant ou après votre traitement par OPDIVO.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il est peu probable que nivolumab affecte votre capacité à conduire ou utiliser des machines; cependant, faites attention dans ces situations de manière à vous assurer que nivolumab n'affecte pas vos capacités.

### **OPDIVO contient du sodium**

Avant de recevoir OPDIVO, **informez votre médecin** si vous suivez un régime pauvre en sel. Ce médicament contient 2,5 mg de sodium par mL de solution à diluer.

Vous trouverez aussi ces informations sur la Carte d'Alerte Patient qui vous a été donnée par votre médecin. Il est important que vous conserviez la Carte d'Alerte Patient sur vous et que vous la montriez à vos proches ou à tout professionnel de santé impliqué dans votre traitement.

## **3. Comment utiliser OPDIVO ?**

### **Quelle quantité d'OPDIVO est administrée**

La quantité d'OPDIVO qui vous sera administrée sera calculée sur la base de votre poids corporel. La dose recommandée est de 3 mg de nivolumab par kilogramme de votre poids corporel.

Selon la dose requise, la quantité appropriée d'OPDIVO sera diluée, avant utilisation, dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5%). Plus d'un flacon peut être nécessaire pour obtenir la dose requise.

Lorsqu'OPDIVO est administré en association à l'ipilimumab, la dose recommandée d'OPDIVO est de 1 mg de nivolumab par kilogramme de votre poids corporel pour les 4 premières doses (phase en association). Par la suite, la dose recommandée d'OPDIVO est de 3 mg de nivolumab par kilogramme de votre poids corporel (phase en monothérapie).

### **Comment OPDIVO vous est administré**

OPDIVO vous sera administré à l'hôpital ou en clinique, sous la surveillance d'un médecin expérimenté.

OPDIVO vous sera administré en perfusion intraveineuse (dans les veines) pendant une durée de 60 minutes, toutes les 2 semaines. Votre médecin continuera à vous prescrire OPDIVO tant que le traitement vous apporte un bénéfice, ou jusqu'à ce que vous ne tolériez plus le traitement.

Lorsqu'OPDIVO est administré en association à l'ipilimumab, vous recevrez une perfusion pendant une durée de 60 minutes, toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses (phase en association). Par la suite, il sera administré en perfusion pendant une durée de 60 minutes, toutes les 2 semaines (phase en monothérapie).

### **Si vous manquez une dose d'OPDIVO**

Il est très important pour vous de respecter tous vos rendez-vous prévus pour recevoir OPDIVO. Si vous manquez un rendez-vous, demandez à votre médecin quand planifier votre prochaine dose.

### **Si vous arrêtez d'utiliser OPDIVO**

Arrêter votre traitement peut arrêter l'efficacité du médicament. N'arrêtez pas le traitement par OPDIVO, sauf si vous en avez discuté avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur votre traitement ou sur l'utilisation de ce médicament, demandez à votre médecin.

Lorsqu'OPDIVO est administré en association à l'ipilimumab, vous recevrez d'abord OPDIVO suivi d'ipilimumab.

Vous devez vous référer à la notice d'ipilimumab afin de comprendre l'utilisation de ce médicament. Si vous avez des questions sur ce médicament, demandez à votre médecin.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Votre médecin en discutera avec vous, et vous expliquera les risques et les bénéfices de votre traitement.

**Soyez attentifs aux symptômes importants liés à une inflammation.** OPDIVO agit sur votre système immunitaire et est susceptible de provoquer une inflammation dans certaines parties de votre corps. Cette inflammation peut causer de graves dommages à votre corps, et certains états inflammatoires peuvent menacer votre pronostic vital et nécessiter un traitement ou la suspension de nivolumab.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des essais cliniques avec le nivolumab seul :

### **Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)**

- Diminution de l'appétit
- Diarrhées (liquides, selles molles ou pertes de selles), nausées
- Eruption cutanée, démangeaisons
- Sensation de fatigue ou de faiblesse

### **Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)**

- Infections des voies aériennes supérieures
- Réaction allergique, réactions liées à la perfusion du médicament
- Diminution de l'activité de la glande thyroïde pouvant entraîner fatigue ou prise de poids, augmentation de l'activité de la glande thyroïde pouvant entraîner un rythme cardiaque rapide, transpiration et perte de poids
- Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie)
- Inflammation des nerfs entraînant engourdissements, faiblesse, picotements, sensations de brûlures au niveau des bras et des jambes, maux de tête, sensations vertigineuses
- Vision trouble, sécheresse des yeux
- Pression artérielle élevée (hypertension)
- Inflammation des poumons (pneumopathie inflammatoire), caractérisée par une toux et des difficultés à respirer, souffle court (dyspnée), toux
- Inflammation des intestins (colite), aphtes et herpès labial (stomatite), vomissement, douleur de l'estomac, constipation, sécheresse buccale
- Changement de la couleur de la peau par plaques (vitiligo), peau sèche, rougeur de la peau, perte inhabituelle ou affinement des cheveux
- Douleur dans les muscles, os et articulations
- Fièvre, oedème (gonflement)

**Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)**

- Infection grave du poumon (pneumonie), bronchite
- Augmentation de certains globules blancs
- Diminution de la sécrétion des hormones produites par les glandes surrénales (glandes situées au-dessus des reins), diminution de l'activité (hypopituitarisme) ou inflammation (hypophysite) de l'hypophyse située à la base du cerveau, gonflement de la thyroïde, acidité dans le sang due au diabète (acidocétose diabétique)
- Déshydratation, augmentation des taux d'acide dans le sang
- Inflammation du foie (hépatite)
- Jaunissement de la peau et/ou des yeux (jaunisse)
- Atteinte des nerfs causant engourdissement et faiblesse (neuropathie)
- Inflammation des yeux provoquant douleur et rougeur, troubles de la vision ou vision floue
- Accélération du rythme cardiaque
- Maladie inflammatoire des vaisseaux sanguins
- Liquide autour des poumons
- Inflammation du pancréas
- Maladie grave de la peau provoquant l'apparition de taches rouges, souvent accompagnées de démangeaisons, semblables à l'éruption de la rougeole, qui commencent sur les membres et parfois sur le visage et le reste du corps (érythème polymorphe) ; maladie de la peau avec des plaques épaisses et rouges, souvent avec écailles argentées (psoriasis) ; maladie de la peau du visage où le nez et les joues sont inhabituellement rouges (rosacée), urticaire (démangeaisons, éruption bosselée)
- Inflammation des muscles provoquant une douleur ou une raideur, articulations douloureuses
- Inflammation du rein, insuffisance rénale
- Douleur, douleur thoracique

**Rares (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000)**

- Maladie causant l'inflammation ou l'augmentation de taille d'un ganglion lymphatique (lymphadénite de Kikuchi)
- Diabète
- Blocage des voies biliaires
- Inflammation temporaire des nerfs pouvant provoquer douleur, faiblesse et paralysie des extrémités (syndrome de Guillain-Barré) ; perte de la gaine protectrice autour des nerfs (démyélinisation); un état dans lequel les muscles deviennent faibles et se fatiguent facilement (syndrome myasthénique), inflammation des nerfs causée par l'attaque du corps contre lui-même, et causant engourdissement, faiblesse, picotements ou sensation de brûlure
- Modification du rythme ou de la fréquence des battements cardiaques, accélération du rythme cardiaque, rythme cardiaque anormal
- Liquide dans les poumons
- Gastrite (inflammation de l'estomac), ulcère de l'intestin grêle
- Desquamation de la peau, sévère et potentiellement mortelle (nécrolyse épidermique toxique)
- Myopathie (courbatures, sensibilité ou faiblesse musculaire, non liées à l'exercice physique)

**Prévenez immédiatement votre médecin**, si vous présentez l'un des effets indésirables listés ci-dessus. N'essayez pas de traiter vous-même ces symptômes avec d'autres médicaments.

**Modifications des résultats des examens biologiques**

OPDIVO peut provoquer des modifications des résultats des examens biologiques effectués par votre médecin, dont :

- Anomalies des paramètres de la fonction hépatique (augmentation du taux d'enzymes hépatiques dans votre sang : aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase ou phosphatase alcaline ; augmentation du taux sanguin de la bilirubine (un produit de dégradation))
- Anomalies des paramètres de la fonction rénale (augmentation du taux de créatinine dans votre sang)

- Diminution du nombre des globules rouges (transportant l'oxygène), des globules blancs (importants pour combattre les infections) ou des plaquettes (cellules aidant à la coagulation du sang)
- Augmentation du taux de l'enzyme qui dégrade les graisses, et des enzymes qui dégradent l'amidon.
- Augmentation ou diminution de la quantité de calcium ou de potassium
- Augmentation ou diminution des taux sanguins de magnésium ou de sodium
- Perte de poids

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des essais cliniques avec le nivolumab en association à l'ipilimumab :

#### **Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)**

- Diminution de l'activité de la glande thyroïde pouvant entraîner fatigue ou prise de poids,
- Diminution de l'appétit
- Maux de tête
- Inflammation des intestins (colite), diarrhées (liquides, selles molles ou pertes de selles), vomissement, nausées, douleur de l'estomac
- Eruption cutanée, démangeaisons
- Douleur dans les articulations
- Sensation de fatigue ou de faiblesse, fièvre

#### **Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)**

- Infections des voies aériennes supérieures, infection grave du poumon (pneumonie)
- Augmentation de certains globules blancs
- Réaction allergique, réactions liées à la perfusion du médicament
- Diminution de la sécrétion des hormones produites par les glandes surrénales (glandes situées au-dessus des reins), diminution de l'activité (hypopituitarisme) ou inflammation (hypophysite) de l'hypophyse située à la base du cerveau ; augmentation de l'activité de la glande thyroïde pouvant entraîner un rythme cardiaque rapide, transpiration et perte de poids, inflammation de la glande thyroïde, gonflement de la glande thyroïde, taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie)
- Déshydratation
- Inflammation du foie
- Inflammation des nerfs entraînant engourdissements, faiblesse, picotements ou sensations de brûlures au niveau des bras et des jambes, sensations vertigineuses
- Inflammation des yeux provoquant douleur et rougeur, troubles de la vision ou vision floue
- Accélération du rythme cardiaque
- Pression artérielle élevée (hypertension)
- Inflammation des poumons (pneumopathie inflammatoire), caractérisée par une toux et des difficultés à respirer, caillots sanguins, souffle court (dyspnée), toux
- Aphtes et herpès labial (stomatite), gastrite (inflammation de l'estomac), constipation, sécheresse buccale
- Changement de la couleur de la peau par plaques (vitiligo), peau sèche, rougeur de la peau, perte inhabituelle ou affinement des cheveux, urticaire (démangeaisons)
- Douleur dans les muscles et les os
- Insuffisance rénale
- Œdème (gonflement), douleur

#### **Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)**

- Bronchite
- Maladies chroniques associées à une accumulation de cellules inflammatoires dans différents organes et tissus, le plus fréquemment dans les poumons (sarcoïdose)
- Acidité dans le sang due au diabète (acidocétose diabétique), diabète
- Inflammation temporaire des nerfs pouvant provoquer douleur, faiblesse et paralysie des extrémités (syndrome de Guillain-Barré) ; atteinte des nerfs causant engourdissement et faiblesse (polyneuropathie) ; inflammation des nerfs ; pied tombant (paralysie du nerf péronier) ;

inflammation des nerfs causée par l'attaque du corps contre lui-même, et causant engourdissement, faiblesse, picotements ou sensation de brûlure

- Modification du rythme ou de la fréquence des battements cardiaques, rythme cardiaque anormal
- Liquide autour des poumons
- Inflammation du pancréas, perforation intestinale, inflammation du duodénum
- Maladie de la peau avec des plaques épaisses et rouges, souvent avec écailles argentées (psoriasis)
- Maladie chronique des articulations (spondyloarthropathie) ; maladie dans laquelle le système immunitaire attaque les glandes productrices des sécrétions du corps, telles que les larmes et la salive (syndrome de Sjögren), articulations douloureuses ; myopathie (courbatures, sensibilité ou faiblesse musculaire, non liées à l'exercice physique)
- Inflammation du rein
- Douleur thoracique

#### **Rares (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000)**

- Desquamation de la peau, sévère et potentiellement mortelle (nécrolyse épidermique toxique)

**Prévenez immédiatement votre médecin**, si vous présentez l'un des effets indésirables listés ci-dessus. N'essayez pas de traiter vous-même ces symptômes avec d'autres médicaments.

#### **Modifications des résultats des examens biologiques**

- OPDIVO en association à l'ipilimumab peut provoquer des modifications des résultats des examens biologiques effectués par votre médecin, dont: Anomalies des paramètres de la fonction hépatique (augmentation du taux d'enzymes hépatiques dans votre sang : aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase ou phosphatase alcaline ; augmentation du taux sanguin de la bilirubine (un produit de dégradation))
- Anomalies des paramètres de la fonction rénale (augmentation du taux de créatinine dans votre sang)
- Diminution du nombre des globules rouges (transportant l'oxygène), des globules blancs (importants pour combattre les infections) ou des plaquettes (cellules aidant à la coagulation du sang)
- Augmentation du taux de l'enzyme qui dégrade les graisses, et des enzymes qui dégradent l'amidon.
- Augmentation ou diminution de la quantité de calcium ou de potassium
- Augmentation ou diminution des taux sanguins de magnésium ou de sodium
- Perte de poids

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, **parlez-en à votre médecin**. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver OPDIVO**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Ne pas conserver la fraction non utilisée de la solution pour perfusion en vue de la réutiliser. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé en accord avec la réglementation en vigueur.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient OPDIVO

- La substance active est le nivolumab.  
Chaque mL de solution à diluer pour solution pour perfusion contient 10 mg de nivolumab.  
Chaque flacon contient soit 40 mg (dans 4 mL) soit 100 mg (dans 10 mL) de nivolumab.
- Les autres composants sont: citrate de sodium dihydraté, chlorure de sodium (voir section 2 "OPDIVO contient du sodium"), mannitol (E421), acide pentétique, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

### Qu'est ce qu'OPDIVO et contenu de l'emballage extérieur

OPDIVO solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile) est un liquide clair à opalescent, incolore à jaune pâle, pouvant contenir quelques particules légères.

Ce médicament est disponible en boîte contenant soit 1 flacon de 4 mL soit 1 flacon de 10 mL.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Royaume-Uni

### Fabricant

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Loc. Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

#### **Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: +370 52 369140

#### **България**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Тел.: + 359 800 12 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

#### **Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

#### **Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 1 301 9700

#### **Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

#### **Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

#### **Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 49 89 121 42-0

#### **Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tel: +372 640 1030 Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: +385 1 7100 030

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +371 67708347 Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**România**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: +386 1 2355 100

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 59298411

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

-----  
**Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:**

**Préparation et administration d'OPDIVO**

La préparation doit être réalisée par du personnel formé conformément aux règles de bonnes pratiques de préparation, particulièrement en ce qui concerne le respect de l'asepsie.

## Calcul de la dose

La **dose prescrite** au patient est donnée en mg/kg. En fonction de cette dose prescrite, calculer la dose totale à administrer. Plus d'un flacon de solution à diluer d'OPDIVO peut être nécessaire pour administrer la dose totale pour le patient.

- La **dose totale de nivolumab** en mg = le poids du patient en kg × la dose prescrite en mg/kg.
- Le **volume de solution à diluer d'OPDIVO** pour préparer la dose (mL) = dose totale en mg divisée par 10 (la concentration de la solution à diluer d'OPDIVO est de 10 mg/mL).

## Préparation de la perfusion:

**S'assurer d'opérer dans des conditions aseptiques** lorsque vous préparez la perfusion. La perfusion doit être préparée sous hotte à flux laminaire ou dans un caisson étanche en appliquant les précautions standard de manipulation des produits administrés par voie intraveineuse.

OPDIVO peut être utilisé en administration intraveineuse, soit:

- **sans dilution**, après transfert dans un récipient pour perfusion en utilisant une seringue stérile appropriée ;  
ou
- **après dilution**, à des concentrations allant jusqu'à 1 mg/mL. La concentration finale de la perfusion doit être comprise entre 1 et 10 mg/mL. La solution à diluer d'OPDIVO peut être diluée avec :
  - une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ; ou
  - une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5%)

## ETAPE 1

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

## ETAPE 2

- Transférer la solution à diluer dans une bouteille en verre stérile et évacuée, ou dans un récipient pour perfusion (PVC ou polyoléfine).
- Le cas échéant, diluer avec le volume nécessaire de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou de solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5%). Mélanger doucement la perfusion par rotation manuelle. Ne pas secouer.

## Administration

La perfusion d'OPDIVO ne doit pas être administrée en IV rapide ni en bolus IV. Administrer la perfusion d'OPDIVO **par voie intraveineuse sur une période de 60 minutes**.

La solution d'OPDIVO ne doit pas être perfusée simultanément avec d'autres médicaments sur la même ligne intraveineuse. Utiliser une ligne intraveineuse séparée pour la perfusion.

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

La perfusion d'OPDIVO est compatible avec :

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

Après administration de la dose, rincer la ligne de perfusion avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5%).

### **Conditions de stockage et durée de conservation**

#### Flacon non ouvert

OPDIVO doit être **conservé au réfrigérateur** (entre 2°C et 8°C). Les flacons doivent être conservés dans leur emballage d'origine, à l'abri de la lumière. OPDIVO ne doit pas être congelé.

N'utilisez pas OPDIVO après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

#### Perfusion d'OPDIVO

La perfusion d'OPDIVO doit être effectuée dans les 24 heures suivant la préparation. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution doit être conservée dans des conditions de réfrigération (2°C-8°C) et à l'abri de la lumière jusqu'à 24 heures [un maximum de 4 heures sur le total de ces 24 heures peut être à température ambiante (20°C-25°C) et à la lumière]. D'autres durées ou conditions de conservation lors de l'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

### **Elimination**

Ne pas conserver toute fraction inutilisée de la solution pour perfusion en vue d'une réutilisation. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.