ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

OPDIVO 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution à diluer pour perfusion 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.
Un flacon de 24 mL contient 240 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. INFORMATIONS 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 résécable ou métastatique).

Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Traitement adjuvant du mélanome

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète (voir rubrique 5.1).

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

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

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.

OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable (voir rubrique 5.1)

Lymphome de Hodgkin classique (LHc)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin.

Cancer épidermoïde de la tête et du cou (SCCHN)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (voir rubrique 5.1).

Carcinome urothélial

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

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 soit de 240 mg de nivolumab toutes les 2 semaines, **soit** de 480 mg toutes les 4 semaines (voir rubrique 5.1) en fonction de l'indication, comme présenté dans le Tableau 1.

Tableau 1: Dose recommandée et temps de perfusion pour l'administration intraveineuse de nivolumab en monothérapie

Indication*	**Dose recommandée et temps de perfusion**
Mélanome (avancé ou traitement adjuvant)	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes
Carcinome à cellules rénales	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes
Cancer bronchique non à petites cellules	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes
Lymphome de Hodgkin classique	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes
Cancer épidermoïde de la tête et du cou	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes
Carcinome urothélial	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes

* Conformément à l'indication en monothérapie en rubrique 4.1.

S'il est nécessaire de faire passer des patients atteints de mélanome ou de CCR du schéma posologique à 240 mg toutes les 2 semaines au schéma posologique à 480 mg toutes les 4 semaines, la première dose à 480 mg doit être administée deux semaines après la dernière dose à 240 mg. A l'inverse, S'il est nécessaire de faire passer des patients du schéma posologique à 480 mg toutes les 4 semaines au schéma pososlogique à 240 mg toutes les 2 semaines, la première dose à 240 mg doit être administrée quatre semaines après la dernière dose à 480 mg.

OPDIVO en association à l'ipilimumab

Mélanome
La dose recommandée est de 1 mg/kg de nivolumab en association avec 3 mg/kg d'ipilimumab, administrée en perfusion intraveineuse, toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses. Ceci est ensuite suivi par une seconde phase durant laquelle nivolumab en monothérapie est administré par voie intraveineuse, soit à 240 mg toutes les 2 semaines, **soit** à 480 mg toutes les 4 semaines, comme présenté dans le tableau 2. Pour la phase en monothérapie, la première dose de nivolumab doit être administrée :

- 3 semaines après la dernière dose en association de nivolumab et ipilimumab, en cas d'administration de la dose à 240 mg toutes les 2 semaines; ou
- 6 semaines après la dernière dose en association de nivolumab et ipilimumab, en cas d'administration de la dose à 480 mg toutes les 4 semaines.

Tableau 2: Doses recommandées et temps de perfusion pour l'administration intraveineuse de nivolumab en association à l'ipilimumab dans le mélanome

	Phase en association, toutes les 3 semaines pour 4 cycles d'administration	**Phase en monothérapie**
Nivolumab	1 mg/kg pendant 30 minutes	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes - ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes
Ipilimumab	3 mg/kg pendant 90 minutes	-

Carcinome à cellules rénales
La dose recommandée est de 3 mg/kg de nivolumab en association avec 1 mg/kg d'ipilimumab, administré par voie intraveineuse, toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses. Ceci est ensuite suivi par une seconde phase durant laquelle nivolumab en monothérapie est administré par voie intraveineuse **soit** à 240 mg toutes les 2 semaines **soit** à 480 mg toutes les 4 semaines, comme présenté dans le Tableau 3. Pour la phase en monothérapie, la première dose de nivolumab doit être administrée :

- 3 semaines après la dernière dose en association de nivolumab et ipilimumab, en cas d'administration de la dose à 240 mg toutes les 2 semaines ; ou
- 6 semaines après la dernière dose en association de nivolumab et ipilimumab, en cas d'administration de la dose à 480 mg toutes les 4 semaines.

Tableau 3: Doses recommandées et temps de perfusion pour l'administration par voie intraveineuse de nivolumab en association à l'ipilimumab dans le CCR

	Phase en association, toutes les 3 semaines pour 4 cycles d'administration	**Phase de monothérapie**
Nivolumab	3 mg/kg pendant 30 minutes	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes

Ipilimumab	1 mg/kg pendant 30 minutes	-

Durée du traitement
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.

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

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

Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées. 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 4. Des recommandations détaillées de la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique sont décrites à la rubrique 4.4.

Tableau 4 : Recommandations de modification du traitement par OPDIVO ou OPDIVO en association à l'ipilimumab

Effet indésirable d'origine immunologique	Sévérité	Modification de traitement
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[a]	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 surrénalienne de Grade 2 Diabète de Grade 3	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes (s'il s'est avéré nécessaire pour les symptômes d'une inflammation aiguë). Le traitement doit être maintenu en cas de traitement substitutif hormonal[b] tant qu'il n'y a pas de présence de symptômes
	Hypothyroïdie de Grade 4 Hyperthyroïdie de Grade 4 Hypophysite de Grade 4 Insuffisance surrénalienne de Grade 3 ou 4 Diabète de Grade 4	Arrêt définitif du traitement
Effets indésirables	Eruption cutanée de Grade 3	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la

Tableau 4 : Recommandations de modification du traitement par OPDIVO ou OPDIVO en association à l'ipilimumab

cutanés d'origine immunologique		résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes
	Eruption cutanée de Grade 4	Arrêt définitif du traitement
	Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou nécrolyse épidermique toxique (NET)	Arrêt définitif du traitement (voir rubrique 4.4)
Myocardite d'origine immunologique	Myocardite de Grade 2	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes [c]
	Myocardite de Grade 3 ou 4	Arrêt définitif du traitement
Autres effets indésirables d'origine immunologique	Grade 3 (première apparition)	Suspendre la(les) dose(s)
	Grade 4 ou Grade 3 récidivant ; Grade 2 ou 3 persistant malgré une modification de traitement ; impossibilité de réduire la dose de corticoïdes à 10 mg de prednisone ou équivalent par jour	Arrêt définitif du traitement

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).

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

[b] La recommandation pour l'utilisation d'un traitement substitutif hormonal est fournie en rubrique 4.4.

[c] La tolérance de la reprise du traitement par ipilimumab en association à nivolumab, chez les patients ayant présenté précédemment une myocardite d'origine immunologique, n'est pas connue.

OPDIVO ou OPDIVO en association à l'ipilimumab doit être définitivement arrêté en cas de :
- Effets indésirables de Grade 4 ou de Grade 3 récidivants ;
- Effets indésirables de Grade 2 ou 3 persistants malgré leur prise en charge.

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 (≥ 65 ans) (voir rubrique 5.2). Les données des patients âgés de 75 ans ou plus dans le SCCHN, le mélanome adjuvant et en première ligne dans le CCR sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population (voir rubriques 4.8 et 5.1).

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).

Mode d'administration

OPDIVO doit être exclusivement administré par voie intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse sur une période de 30 ou 60 minutes en fonction de la posologie (voir Tableaux 1, 2 et 3). 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 µm à 1,2 µm).

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 dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou de glucose à 50 mg/mL (5%) (voir rubrique 6.6).

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 préparation et 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

Traçabilité
Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Effets indésirables d'origine immunologique
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 effets indésirables cardiaques et pulmonaires, notamment des embolies pulmonaires ont aussi été rapportés avec le traitement en association. Les patients doivent être continuellement surveillés pour des effets indésirables cardiaques et pulmonaires, ainsi que pour des signes cliniques, des symptômes et des anomalies biologiques indiquant des troubles électrolytiques et une déshydratation, avant l'initiation et à intervalles réguliers au cours du traitement. 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 (voir rubrique 4.2).

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 récidive 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.

Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique
Des pneumopathies inflammatoires ou interstitielles sévères, dont des cas d'issue fatale, 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 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 infection / réactivation du cytomégalovirus (CMV) a été rapportée chez des patients ayant des colites d'origine immunologique réfractaires aux corticoïdes. Les étiologies infectieuses et autres des diarrhées doivent être exclues, par conséquent, des tests de biologie appropriés et des examens complémentaires doivent être effectués. Si le diagnostic de colite d'origine immunologique réfractaire aux corticoïdes est confirmé, l'ajout d'un agent immunosuppresseur alternatif au traitement par corticoïdes ou le remplacement du traitement par corticoïdes doivent être envisagés.

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 surrénalienne (incluant l'insuffisance cortico-surrénalienne secondaire), hypophysite (incluant l'hypopituitarisme), 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 surrénalienne 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 surrénalienne 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.

Effets indésirables cutanés d'origine immunologique
Des éruptions cutanées sévères ont été observées 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 d'éruption cutanée de Grade 3, et il doit être arrêté définitivement en cas d'éruption cutanée de Grade 4. Les éruptions cutanées sévères doivent être prises en charge avec de hautes doses de corticoïdes, de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent.

De rares cas de SJS et de NET, dont certains d'issue fatale, ont été observés. En cas d'apparition de signes ou symptômes de SJS ou de NET, le traitement par nivolumab ou par nivolumab en association à l'ipilimumab 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 ou de nivolumab en association à l'ipilimumab, l'arrêt définitif du traitement est recommandé (voir rubrique 4.2).

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 ou par nivolumab en association à l'ipilimumab 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, myasthénie grave, syndrome myasthénique, méningite aseptique, encéphalite, gastrite, sarcoïdose, duodénite, myosite, myocardite et rhabdomyolyse. Des cas de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada et d'hypoparathyroïdie ont été rapportés après commercialisation (voir rubrique 4.8).

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.

Des cas de myotoxicité (myosite, myocardite et rhabdomyolyse), dont certains d'issue fatale, ont été rapportés avec nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab. Si un patient développe des signes et symptômes de myotoxicité, une surveillance étroite doit être mise en place et le patient doit être adressé à un spécialiste pour évaluation et traitement sans délai. Sur la base de la sévérité de la myotoxicité, nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être suspendu ou arrêté (voir rubrique 4.2), et un traitement approprié instauré.
Le diagnostic de myocardite exige un indice élevé de suspicion. Les patients présentant des symptômes cardiaques ou cardio-pulmonaires doivent être évalués pour une myocardite potentielle. Si une myocardite est suspectée, l'administration immédiate d'une dose élevée de stéroïdes (prednisone 1 à 2 mg/kg/jour ou méthylprednisolone 1 à 2 mg/kg/jour) et une consultation immédiate en cardiologie avec un bilan diagnostique, selon les directives cliniques actuelles, doivent être initiées. Une fois qu'un diagnostic de myocardite est établi, le traitement par ipilimumab en association à nivolumab doit être suspendu ou définitivement interrompu (voir rubrique 4.2).

Un rejet de greffe d'organe solide a été signalé après la mise sur le marché chez des patients traités par inhibiteurs du PD-1. Le traitement par nivolumab peut augmenter le risque de rejet chez les bénéficiaires d'une greffe d'organe solide. Il convient de prendre en considération le rapport entre les bénéfices du traitement par nivolumab et le risque de rejet d'organe chez ces patients.

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 avancé

Les patients présentant un score de performance initial ≥ 2, des métastases cérébrales actives ou des métastases leptoméningées, 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 pivots de nivolumab ou de nivolumab en association à l'ipilimumab (voir rubriques 4.5 et 5.1). 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). Les patients ayant un score de performance initial de 2, des métastases leptoméningées traitées, un mélanome oculaire/uvéal, une maladie auto-immune et les patients ayant eu un effet indésirable de Grade 3 ou 4 lié à un traitement antérieur par anti-CTLA-4 ont été inclus dans l'étude CA209172 (voir rubrique 5.1). En l'absence de données chez les patients ayant reçu des immunosuppresseurs par voie systémique avant leur participation à l'étude et chez les patients présentant des métastases cérébrales actives ou des métastases leptoméningées, 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. L'amélioration de la SG était similaire entre nivolumab en association à l'ipilimumab et nivolumab en monothérapie chez les patients avec une expression tumorale élevée de PD-L1 (PD-L1 ≥ 1 %). Avant l'initiation du traitement avec l'association, les médecins sont invités à évaluer avec précaution les caractéristiques individuelles du patient et de la tumeur, en prenant en considération les bénéfices observés et la toxicité de l'association par rapport à nivolumab en monothérapie (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Utilisation de nivolumab chez les patients atteints de mélanome rapidement progressif

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

Traitement adjuvant du mélanome

Aucune donnée n'est disponible sur le traitement adjuvant chez des patients atteints de mélanome présentant les facteurs de risque suivants (voir rubriques 4.5 et 5.1):

- patients ayant des antécédents de maladie auto-immune, et toute maladie nécessitant un traitement systémique par corticoïdes (≥ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour) ou autre médicament immunosuppresseur,
- patients ayant déjà été traités pour un mélanome (à l'exception de patients ayant subi une intervention chirurgicale, ayant reçu une radiothérapie adjuvante après une résection neurochirurgicale de lésions du système nerveux central et ayant terminé un traitement adjuvant antérieur par interféron ≥ 6 mois avant la randomisation),
- patients ayant reçu un traitement par anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ou anti CTLA-4 (notamment l'ipilimumab ou tout autre anticorps ou médicament ciblant spécifiquement la co-stimulation ou les points de contrôle immunitaires des lymphocytes T),
- sujets de moins de 18 ans.

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

Cancer bronchique non à petites cellules
Les patients présentant un score de performance initial ≥ 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 pivots conduites dans le CBNPC (voir rubriques 4.5 et 5.1). Les patients avec un score de performance initial de 2 ont été inclus dans l'étude CA209171 (voir rubrique 5.1). En l'absence de données chez les patients atteints d'une maladie auto-immune, d’une pneumopathie interstitielle diffuse symptomatique, de métastases cérébrales actives et chez les patients ayant reçu des immunosuppresseurs par voie systémique avant leur participation à l'étude, nivolumab doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel au cas par cas.
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 premiers mois de traitement 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).

Carcinome à cellules rénales
Les patients présentant des antécédents ou ayant des métastases cérébrales, une maladie autoimmune active, ou des conditions médicales nécessitant une immunosuppression systémique ont été exclus des essais cliniques portant sur nivolumab en monothérapie ou nivolumab en association à l’ipilimumab (voir rubriques 4.5 et 5.1). En l’absence de données, nivolumab ou nivolumab en association à l’ipilimumab doivent être utilisés avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel au cas par cas.

Lymphome de Hodgkin classique (LHc)
Les patients présentant une maladie auto-immune active et une maladie pulmonaire interstitielle symptomatique ont été exclus des essais cliniques dans le LHc (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.

Complications d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) dans le lymphome de Hodgkin classique
Des résultats préliminaires du suivi des patients atteints de LHc ayant reçu une GCSH allogénique après une exposition antérieure au nivolumab ont montré un nombre de cas de réaction aiguë du greffon contre l'hôte (GVHD: Graft Versus Host Disease), et de mortalité liée à la transplantation (MLT) plus élevés qu'attendu. Jusqu'à la mise à disposition de nouvelles données, une prise en compte attentive des bénéfices potentiels d’une GCSH et d'une possible augmentation du risque de complications liées à la greffe devra être effectuée au cas par cas (voir rubrique 4.8).

Chez les patients traités par nivolumab après une GCSH allogénique, des cas sévères et d'apparition rapide de GVHD, dont certains d’issue fatale, ont été rapportés après commercialisation. Le traitement par nivolumab peut augmenter le risque de GVHD sévère et de décès chez les patients ayant eu une GCSH allogénique antérieure, principalement chez ceux ayant un antécédent de GVHD. Le bénéfice du traitement par nivolumab par rapport au risque potentiel doit être pris en considération chez ces patients (voir rubrique 4.8).

Cancer de la tête et du cou
Les patients ayant un score de performance initial ≥ 2, des métastases cérébrales ou leptoméningées actives, une maladie auto-immune active, un contexte médical nécessitant une immunosuppression par voie systémique, ou un carcinome du nasopharynx ou des glandes salivaires comme localisation primitive de la tumeur, ont été exclus de l'essai clinique conduit dans le SCCHN (voir rubriques 4.5

et 5.1). En l'absence de données, le nivolumab doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel au cas par cas.

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 cancer de la tête et du cou, un plus grand nombre de décès dans les 3 premiers mois de traitement a été observé sous nivolumab comparé au docétaxel. Les facteurs associés aux décès précoces étaient le statut de performance ECOG, la progression rapide de la maladie sous une thérapie antérieure à base de sels de platine et une masse tumorale élevée.

Carcinome urothélial
Les patients ayant un score de performance initial ≥ 2, des métastases cérébrales actives ou des métastases leptoméningées, une maladie auto-immune active ou un contexte médical nécessitant une immunosuppression par voie systémique, ont été exclus des essais cliniques conduits dans le carcinome urothélial (voir rubriques 4.5 et 5.1). En l'absence de données, le nivolumab doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel au cas par cas.

Patients sous régime hyposodé contrôlé
Chaque mL de ce médicament contient 0,1 mmol (ou 2,5 mg) de sodium. Ce médicament contient 10 mg de sodium par flacon de 4 ml, 25 mg de sodium par flacon de 10 ml ou 60 mg de sodium par flacon de 24 ml, ce qui équivaut à 0,5 %, 1,25 % ou 3 % respectivement, de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.
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 embryofoetale (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

Nivolumab ou nivolumab en association avec l'ipilimumab peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et 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

Nivolumab en monothérapie (voir rubrique 4.2)

Résumé du profil de sécurité

Dans l'ensemble des données poolées de nivolumab 3 mg/kg en monothérapie dans différents types de tumeur (n = 2578) avec un suivi minimum de 2,3 à 28 mois, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10% des patients) ont été : fatigue (30%), éruption cutanée (17%), prurit (13%), diarrhées (13%), et nausées (12%). La plupart des effets indésirables était d'intensité légère à modérée (Grade 1 ou 2). Avec un suivi minimum de 63 mois dans le CBNPC, aucun nouveau signal relatif à la sécurité n'a été identifié.

Traitement adjuvant du mélanome
Dans l'ensemble des données disponibles de nivolumab 3 mg/kg en monothérapie dans le traitement adjuvant du mélanome (n = 452), les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %) ont été la fatigue (46 %), les éruptions cutanées (29 %), les diarrhées (24 %), le prurit (23 %), les nausées (15 %), l'arthralgie (13 %), les douleurs musculosquelettiques (11 %) et l'hypothyroïdie (11 %). La plupart des effets indésirables était d'intensité légère à modérée (Grade 1 ou 2).

Liste tabulée des effets indésirables
Les effets indésirables rapportés dans l'ensemble des données poolées pour les patients traités par nivolumab en monothérapie (n = 2578) sont présentés dans le Tableau 5. Ces effets sont présentés par système classe-organe et par ordre de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100), rare (≥ 1/10000 à < 1/1000), très rare (< 1/10000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données post-commercialisation disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant.

Tableau 5 : Effets indésirables du nivolumab en monothérapie

	Nivolumab en monothérapie
Infections et infestations	
Fréquent	infection des voies aériennes supérieures
Peu Fréquent	pneumonie[a], bronchite
Fréquence indéterminée	méningite aseptique[h]
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	
Rare	lymphadénite histiocytique nécrosante (lymphadénite de Kikuchi)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	neutropénie[a,b]
Peu fréquent	éosinophilie
Affections du système immunitaire	
Fréquent	réaction liée à la perfusion[c], hypersensibilité[c]
Rare	réaction anaphylactique[c]
Fréquence indéterminée	rejet de greffe d'organe solide[h], sarcoïdose[h]
Affections endocriniennes	
Fréquent	hypothyroïdie, hyperthyroïdie
Peu fréquent	insuffisance surrénalienne, hypopituitarisme, hypophysite, thyroïdite, diabète sucré
Rare	acidocétose diabétique
Fréquence indéterminée	hypoparathyroïdie[h]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	diminution de l'appétit
Peu fréquent	déshydratation, acidose métabolique
Fréquence indéterminée	syndrome de lyse tumorale[i]
Affections du système nerveux	
Fréquent	neuropathie périphérique, céphalée, sensation vertigineuse
Peu fréquent	polyneuropathie, neuropathie auto-immune (incluant parésie des nerfs facial et abducens)
Rare	syndrome de Guillain-Barré, démyélinisation, syndrome myasthénique, encéphalite[a,c]
Affections oculaires	
Peu fréquent	uvéite, vision trouble, sécheresse oculaire
Fréquence indéterminée	Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada[h]
Affections cardiaques	
Peu fréquent	tachycardie, affections du péricarde[j]
Rare	arythmie (incluant arythmie ventriculaire)[d], fibrillation auriculaire, myocardite[a, f]
Affections vasculaires	
Fréquent	hypertension
Peu fréquent	vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	pneumopathie inflammatoire[a,c], dyspnée[a], toux
Peu fréquent	épanchement pleural
Rare	infiltration pulmonaire
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	diarrhée, nausée
Fréquent	colite[a], stomatite, vomissement, douleur abdominale, constipation, sécheresse

	buccale
Peu fréquent	pancréatite, gastrite
Rare	ulcère duodénal
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	hépatite[c]
Rare	cholestase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	éruption cutanée[e], prurit
Fréquent	vitiligo, peau sèche, érythème, alopécie
Peu fréquent	érythème polymorphe, psoriasis, rosacée, urticaire
Rare	nécrolyse épidermique toxique[a,f], syndrome de Stevens-Johnson[a, f]
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	douleur musculo-squelettique[g], arthralgie
Peu fréquent	pseudopolyarthrite rhizomélique, arthrite
Rare	syndrome de Sjögren, myopathie, myosite (notamment polymyosite)[a,f], rhabdomyolyse[a,f]
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	néphrite tubulo-interstitielle, insuffisance rénale (incluant atteinte rénale aiguë)[a,c]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	fatigue
Fréquent	fièvre, œdème (incluant oedème périphérique)
Peu fréquent	douleur, douleur thoracique
Investigations[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, hyperglycémie[c], lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie[k], hypercalcémie, hyperkaliémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie
Fréquent	augmentation du taux de bilirubine totale, hypoglycémie, hypermagnésémie, hypernatrémie, perte de poids

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

[b] Les fréquences 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 ».

[c] Des cas pouvant menacer le pronostic vital ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours.

[d] Dans la population avec un mélanome métastatique prétraitée par CTLA4/BRAF inhibiteur, la fréquence des effets 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 effets 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).

[e] Eruption cutanée est un terme composite incluant éruption cutanée macropapulaire, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée folliculaire, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée morbiliforme, éruption cutanée papulaire, éruption cutanée pustuleuse, éruption cutanée papulosquameuse, éruption cutanée vésiculaire, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée exfoliative, dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite allergique, dermatite atopique, dermatite bulleuse, dermatite exfoliative, dermatite psoriasiforme, toxidermie et pemphigoïde.

[f] Rapporté également dans des études en dehors des données poolées. La fréquence est basée sur l'exposition dans l'ensemble du programme.

[g] 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.

[h] Evènement rapporté post-commercialisation (voir également rubrique 4.4).
[i] Rapporté dans les études cliniques et dans le cadre de la post-commercialisation.
[j] Affections du péricarde est un terme composite incluant péricardite, épanchement péricardique, tamponnade cardiaque, et syndrome de Dressler.
[k] Anémie est un terme composite incluant, parmi d'autres causes, l'anémie hémolytique et l'anémie auto-immune.

Le profil de tolérance global du nivolumab 3 mg/kg pour le traitement adjuvant du mélanome (n = 452) était cohérent avec le profil établi du nivolumab en monothérapie pour les différents types de tumeur.

Nivolumab en association à l'ipilimumab (voir rubrique 4.2)

Résumé du profil de sécurité
Lorsque nivolumab est administré en association à l'ipilimumab, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit d'ipilimumab avant d'initier le traitement. Pour de plus amples informations sur le profil de tolérance d'ipilimumab en monothérapie, veuillez consulter le RCP d'ipilimumab.

Mélanome
Dans l'ensemble des données poolées de nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg dans le mélanome (n = 448) avec un suivi minimum de 6 à 28 mois, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10% des patients) ont été : éruption cutanée (52%), fatigue (46%), diarrhée (43%), prurit (36%), nausée (26%), fièvre (19%), diminution de l'appétit (16%), hypothyroïdie (16%), colite (15%), vomissement (14%), arthralgie (13%), douleur abdominale (13%), céphalée (11%) et dyspnée (10%). La plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée (Grade 1 ou 2).

Parmi les patients traités par nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg dans l'étude CA209067, 154/313 (49%) ont présenté des effets indésirables de Grade 3 ou 4 pour la première fois pendant la phase initiale d'association. Parmi les 147 patients de ce groupe qui ont poursuivi le traitement dans la phase en monothérapie, 47 (32%) ont présenté au moins un effet indésirable de Grade 3ou 4 pendant la phase en monothérapie.

CCR
Dans l'ensemble des données de nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg dans le CCR (n = 547), avec un suivi minimum de 17,5 mois, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10%) ont été : fatigue (48%), éruption cutanée (34%), prurit (28%), diarrhée (27%), nausée (20%), hypothyroïdie (16%), douleur musculo-squelettique (15%), arthralgie (14%), diminution de l'appétit (14%), fièvre (14%), vomissement (11%), hyperthyroïdie (11%). La plupart des effets indésirables était d'intensité légère à modérée (Grade 1 ou 2).

Parmi les patients traités par nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg dans l'étude CA209214, 169/547 (31%) ont présenté des effets indésirables de Grade 3 ou 4 pour la première fois pendant la phase initiale en association. Parmi les 382 patients de ce groupe qui ont poursuivi le traitement dans la phase en monothérapie, 144 (38%) 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 chez les patients traités par nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg (n = 448) et chez les patients traités par nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg (n = 547) sont présentés dans le Tableau 6. Ces effets sont présentés par système d'organes et par ordre de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données post-commercialisation disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant.

Tableau 6 : Effets indésirables du nivolumab en association à l'ipilimumab

	Nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg*	**Nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg****
Infections et infestations		
Fréquent	pneumonie, infection des voies aériennes supérieures	pneumonie, infection des voies aériennes supérieures, conjonctivite
Peu Fréquent	bronchite	bronchite, méningite aseptique
Fréquence indéterminée	méningite aseptique[h]	
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Fréquent	éosinophilie	
Peu Fréquent		éosinophilie
Affections du système immunitaire		
Fréquent	réaction liée à la perfusion, hypersensibilité	réaction liée à la perfusion, hypersensibilité
Peu fréquent	sarcoïdose	
Fréquence indéterminée	rejet de greffe d'organe solide[h]	
Affections endocriniennes		
Très fréquent	hypothyroïdie	hypothyroïdie, hyperthyroïdie
Fréquent	insuffisance surrénalienne, hypopituitarisme, hypophysite, hyperthyroïdie, thyroïdite	insuffisance surrénalienne[c], hypophysite[c], thyroïdite, diabète sucré[c]
Peu fréquent	acidocétose diabétique[c], diabète sucré[c]	acidocétose diabétique[c], hypopituitarisme
Fréquence indéterminée	hypoparathyroïdie[h]	hypoparathyroïdie[h]
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Très fréquent	diminution de l'appétit	diminution de l'appétit
Fréquent	déshydratation	déshydratation
Peu fréquent		acidose métabolique
Fréquence indéterminée	syndrome de lyse tumorale[i]	
Affections du système nerveux		
Très fréquent	céphalée	
Fréquent	neuropathie périphérique, sensation vertigineuse	céphalée, neuropathie périphérique, sensation vertigineuse
Peu fréquent	syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie, névrite, paralysie du nerf péronier, neuropathie auto-immune (incluant parésie des nerfs facial et abducens), encéphalite[c]	polyneuropathie, neuropathie auto-immune (incluant parésie des nerfs facial et abducens), myasthénie grave[c]
Affections oculaires		
Fréquent	uvéite, vision trouble	vision trouble
Peu fréquent		uvéite
Fréquence indéterminée	Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada[h]	
Affections cardiaques		
Fréquent	tachycardie	tachycardie
Peu fréquent	arythmie (incluant arythmie ventriculaire)[a,d], fibrillation auriculaire, myocardite[a,f]	arythmie (incluant arythmie ventriculaire), myocardite[c]
Fréquence indéterminée	Affections du péricarde[j]	

Affections vasculaires		
Fréquent	hypertension	hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Très fréquent	dyspnée	
Fréquent	pneumopathie inflammatoire[a,c], embolie pulmonaire[a], toux	pneumopathie inflammatoire, dyspnée, épanchement pleural, toux
Peu fréquent	épanchement pleural	
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent	colite[a], diarrhée, vomissement, nausée, douleur abdominale	diarrhée, vomissement, nausée
Fréquent	stomatite, pancréatite, constipation, sécheresse buccale	colite, stomatite, pancréatite, douleur abdominale, constipation, sécheresse buccale
Peu fréquent	perforation intestinale[a], gastrite, duodénite	gastrite
Affections hépatobiliaires		
Fréquent	hépatite[c]	hépatite[c]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Très fréquent	éruption cutanée[e], prurit	éruption cutanée[e], prurit
Fréquent	vitiligo, peau sèche, érythème, alopécie, urticaire	peau sèche, érythème, urticaire
Peu fréquent	psoriasis	syndrome de Stevens-Johnson, vitiligo, érythème polymorphe, alopécie, psoriasis
Rare	nécrolyse épidermique toxique[a,f], syndrome de Stevens-Johnson[f]	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Très fréquent	arthralgie	douleur musculo-squelettique[g], arthralgie
Fréquent	douleur musculo-squelettique[g]	arthrite, spasmes musculaires, faiblesse musculaire
Peu fréquent	spondyloarthropathie, syndrome de Sjögren, arthrite, myopathie, myosite (notamment polymyosite)[a,e], rhabdomyolyse[a,f]	pseudopolyarthrite rhizomélique, myosite (notamment polymyosite), rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires		
Fréquent	insuffisance rénale (incluant atteinte rénale aiguë)[a,c]	insuffisance rénale (incluant atteinte rénale aiguë)[c]
Peu fréquent	néphrite tubulo-interstitielle	néphrite tubulo-interstitielle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	fatigue, fièvre	fatigue, fièvre
Fréquent	œdème (incluant œdème périphérique), douleur	œdème (incluant œdème périphérique), douleur, douleur thoracique, frissons
Peu fréquent	douleur thoracique	
Investigations[b]		

Très fréquent	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, hyperglycémie[c], hypoglycémie, lymphopénie, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, anémie[k], hypocalcémie, hyperkaliémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie	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, hyperglycémie[c], hypoglycémie, lymphopénie, leucopénie, neutropénie[c], thrombocytopénie, anémie[k], hypercalcémie, hypocalcémie, hyperkaliémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie
Fréquent	hypercalcémie, hypermagnésémie, hypernatrémie, perte de poids	hypermagnésémie, hypernatrémie, perte de poids

* nivolumab en association à l'ipilimumab pour les 4 premières doses, suivi de nivolumab en monothérapie dans le mélanome.

** nivolumab en association à l'ipilimumab pour les 4 premières doses, suivi de nivolumab en monothérapie dans le CCR.

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

[b] Les fréquences 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 ».

[c] Des cas pouvant menacer le pronostic vital ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours.

[d] Dans la population avec un mélanome métastatique prétraitée par inhibiteur de CTLA4/BRAF, la fréquence des effets indésirables dans le système d'organes 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 contre 0 ; des événements cardiaques graves ont été rapportés chez 4,9% des patients dans le groupe nivolumab contre 0 dans le groupe de traitement au choix de l'investigateur. Dans la population avec un mélanome métastatique non prétraitée, la fréquence des effets 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).

[e] Eruption cutanée est un terme composite incluant éruption cutanée macropapulaire, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée folliculaire, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée morbiliforme, éruption cutanée papulaire, éruption cutanée pustuleuse, éruption cutanée papulosquameuse, éruption cutanée vésiculaire, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée exfoliative, dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite allergique, dermatite atopique, dermatite bulleuse, dermatite exfoliative, dermatite psoriasiforme, toxidermie et pemphigoïde.

[f] Rapporté également dans des études en dehors des données poolées. La fréquence est basée sur l'exposition dans l'ensemble du programme.

g 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.

h Événement rapporté post-commercialisation (voir également rubrique 4.4)

i Rapporté dans les études cliniques et dans le cadre de la post-commercialisation.

j Affections du péricarde est un terme composite incluant péricardite, épanchement péricardique, tamponnade cardiaque, et syndrome de Dressler.

[k] Anémie est un terme composite incluant, parmi d'autres causes, l'anémie hémolytique et l'anémie auto-immune.

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. Le tableau 7 présente le pourcentage des patients ayant développé des effets indésirables d'origine immunologique qui ont définitivement arrêté le traitement, en fonction du schéma posologique. En outre, chez les patients qui ont présenté un événement, le tableau 7 présente le pourcentage des patients qui ont nécessité des doses élevées de

corticoïdes (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour), en fonction du schéma posologique. Les recommandations de prise en charge de ces effets indésirables sont décrites en rubrique 4.4.

Tableau 7: Effets indésirables d'origine immunologique entraînant l'arrêt définitif ou nécessitant des doses élevées de corticoïdes, en fonction du schéma posologique

	Nivolumab 3 mg/kg en monothérapie %	Nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg %	Nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg %
Effet indésirable d'origine immunologique entraînant l'arrêt définitif			
Pneumopathie inflammatoire	1,2	2,0	2,2
Colite	0,8	16	4,0
Hépatite	1,0	9	4,4
Néphrite et dysfonctionnement rénal	0,3	1,1	1,3
Endocrinopathies	0,1	2,7	2,9
Peau	0,3	0,9	1,5
Hypersensibilité/Réaction à la perfusion	0,2	0	0
Effet indésirable d'origine immunologique nécessitant des doses élevées de corticoïdes[a,b]			
Pneumopathie inflammatoire	69	63	59
Colite	15	46	26
Hépatite	21	46	35
Néphrite et dysfonctionnement rénal	27	17	27
Endocrinopathies	7	27	25
Peau	4	7	7
Hypersensibilité/Réaction à la perfusion	20	6	9

[a] Au moins 40 mg d'équivalent prednisone par jour

[b] La fréquence est basée sur le nombre de patients qui ont présenté l'effet indésirable d'origine immunologique.

Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique

Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des pneumopathies inflammatoires, incluant pneumopathie interstitielle et infiltration pulmonaire, était de 3,4% (87/2578). La majorité des cas étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité et ont été rapportés chez 0,8% (21/2578) et 1,7% (44/2578) des patients, respectivement. Des cas de Grade 3 et 4 ont été rapportés chez 0,7% (19/2578) et <0,1% (1/2578) des patients, respectivement. Des cas de Grade 5 ont été rapportés chez <0,1% (2/2578) des patients dans ces études. Le délai médian de survenue était de 3,6 mois (de 0,2 à 19,6 mois). La résolution est survenue chez 63 patients (72,4%) avec un délai médian de résolution de 6,1 semaines (de $0,1^{+}$ à $96,7^{+}$ semaines) ; $^{+}$ indique une donnée censurée.

Chez les patients traités par nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg dans le mélanome, l'incidence des pneumopathies inflammatoires, incluant des pneumopathies interstitielles, était de 7,8% (35/448). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 4,7% (21/448), 1,1% (5/448) et 0,2% (1/448) des patients. Un des cas de pneumopathies de Grade 3 s'est aggravé durant 11 jours avec une issue fatale. Le délai médian de survenue était de 2,6 mois (de 0,7 à 12,6 mois). Une résolution est survenue chez 33 patients (94,3%) avec un délai médian de résolution de 6,1 semaines (de 0,3 à 35,1 semaines).

Chez les patients traités par nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg dans le CCR, l'incidence des pneumopathies inflammatoires, incluant des pneumopathies interstitielles, était de 6,2% (34/547). Des cas de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez respectivement 3,1% (17/547) et 1,1% (6/547) des patients. Aucun cas de Grade 4 ou 5 n'a été rapporté dans cette étude. Le délai médian de survenue était de 2,6 mois (de 0,25 à 20,6 mois). Une résolution est survenue chez 31 patients (91,2%) avec un délai médian de résolution de 6,1 semaines (de 0,7 à 85,9^{+} semaines).

Colite d'origine immunologique
Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des diarrhées, colites ou selles fréquentes était de 13,1% (339/2578). La majorité des cas étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité et ont été rapportés chez 8,5% (220/2578) et 3,0% (78/2578) des patients, respectivement. Des cas de Grade 3 ont été rapportés chez 1,6% (41/2578) 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 26,6 mois). Une résolution est survenue chez 296 patients (88,1%) avec un délai médian de résolution de 2,1 semaines (de 0,1 à 124,4^{+} semaines).

Chez les patients traités par nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg dans le mélanome, l'incidence des diarrhées ou colites était de 46,7% (209/448). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 13,6% (61/448), 15,8% (71/448) et 0,4% (2/448) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté. Le délai médian de survenue était de 1,2 mois (de 0,0 à 22,6 mois). Une résolution est survenue chez 186 patients (89,4%) avec un délai médian de résolution de 3,0 semaines (de 0,1 à 159,4^{+} semaines).

Chez les patients traités par nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg dans le CCR, l'incidence des diarrhées ou colites était de 28,2% (154/547). Des cas de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez respectivement 10,4% (57/547) et 4,9% (27/547) des patients. Aucun cas de Grade 4 ou 5 n'a été rapporté. Le délai médian de survenue était de 1,2 mois (de 0,0 à 24,7 mois). Une résolution est survenue chez 140 patients (91,5%) avec un délai médian de résolution de 2,4 semaines (de 0,1 à 103,1^{+} semaines).

Hépatite d'origine immunologique
Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 6,7% (173/2578). La majorité des cas étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité et ont été rapportés chez 3,5% (91/2578) et 1,2% (32/2578) des patients respectivement. Des cas de Grade 3 et 4 ont été rapportés chez 1,6% (41/2578) et 0,3% (9/2578) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté dans ces études. Le délai médian de survenue était de 2,1 mois (de 0,0 à 27,6 mois). Une résolution est survenue chez 132 patients (76,7%) avec un délai médian de résolution de 5,9 semaines (de 0,1 à 82,6^{+} semaines).

Chez les patients traités par nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg dans le mélanome, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 29,5% (132/448). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 6,7% (30/448), 15,4% (69/448) et 1,8% (8/448) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté. Le délai médian de survenue était de 1,5 mois (de 0,0 à 30,1 mois). Une résolution est survenue chez 124 patients (93,9%) avec un délai médian de résolution de 5,1 semaines (de 0,1 à 106,9 semaines).

Chez les patients traités par nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg dans le CCR, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 18,5% (101/547). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 4,8% (26/547), 6,6% (36/547) et 1,6% (9/547) des patients. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté. Le délai médian de survenue était de 2,0 mois (de 0,4 à 26,8). Une résolution est survenue chez 86 patients (85,1%) avec un délai médian de résolution de 6,1 semaines (de 0,1^{+} à 82,9^{+} 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 2,8% (71/2578). La majorité des cas étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité et ont été

rapportée chez 1,6% (41/2578) et 0,7% (18/2578) des patients, respectivement. Des cas de Grade 3 et 4 ont été rapportés chez 0,4% (11/2578) et <0,1% (1/2578) 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 42 patients (61,8%) avec un délai médian de résolution de 12,1 semaines (de 0,3 à 79,1^{+} semaines).

Chez les patients traités par nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg dans le mélanome, l'incidence des néphrites ou des dysfonctions rénales était de 5,1% (23/448). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 1,6% (7/448), 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 21,8 mois). Une résolution est survenue chez 21 patients (91,3%) avec un délai médian de résolution de 2,1 semaines (de 0,1 à 125,1^{+} semaines).

Chez les patients traités par nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg dans le CCR, l'incidence des néphrites ou des dysfonctions rénales était de 8,8% (48/547). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 4,4% (24/547), 0,7% (4/547) et 0,5% (3/547) des patients. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté. Le délai médian de survenue était de 2,1 mois (de 0,0 à 16,1). Une résolution est survenue chez 37 patients (77,1%) avec un délai médian de résolution de 13,2 semaines (de 0,1^{+} à 106,0^{+}).

Endocrinopathies d'origine immunologique
Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des troubles thyroïdiens, incluant hypothyroïdie et hyperthyroïdie, était de 9,6% (248/2578). La majorité des cas étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité et ont été rapportés chez 4,2% (107/2578) et 5,4% (139/2578) des patients, respectivement. Des troubles thyroïdiens de Grade 3 ont été rapportés chez <0,1% (2/2578) des patients. Des hypophysites (1 de Grade 1, 2 de Grade 2, 5 de Grade 3 et 1 de Grade 4), des hypopituitarismes (4 de Grade 2 et 1 de Grade 3), des insuffisances surrénaliennes (incluant une insuffisance corticosurrénalienne secondaire) (1 de Grade 1, 9 de Grade 2, et 5 de Grade 3), des cas de diabète (incluant un diabète de type 1) (3 de Grade 2 et 1 de Grade 3) et des acidocétoses diabétiques (2 de Grade 3) ont été rapportés. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté dans ces études. Le délai médian de survenue de ces endocrinopathies était de 2,8 mois (de 0,3 à 29,1 mois). Une résolution est survenue chez 117 patients (42,9%). Le délai de résolution allait de 0,4 à 144,1^{+} semaines.

Chez les patients traités par nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg dans le mélanome, l'incidence des troubles thyroïdiens était de 25,2% (113/448). Des troubles thyroïdiens de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez 14,5% (65/448) et 1,3% (6/448) des patients, respectivement. Des hypophysites de Grade 2 et de Grade 3 (incluant une hypophysite lymphocytaire) sont survenues chez 5,8% (26/448) et 2,0% (9/448) des patients, respectivement. Des hypopituitarismes de Grade 2 et de Grade 3 sont survenus chez 0,4% (2/448) et 0,7% (3/448) des patients, respectivement. Des insuffisances surrénaliennes de Grade 2, de Grade 3 et de Grade 4 (incluant une insuffisance corticosurrénalienne secondaire) sont survenues chez 1,6% (7/448), 1,3% (6/448) et 0,2% (1/448) des patients, respectivement. Des diabètes de Grade 1, de Grade 2, de Grade 3 et de Grade 4 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 1,9 mois (de 0,0 à 28,1 mois). Une résolution est survenue chez 64 patients (45,4%). Le délai de résolution allait de 0,4 à 155,4^{+} semaines.

Chez les patients traités par nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg dans le CCR, l'incidence des troubles thyroïdiens était de 27,2% (149/547). Des troubles thyroïdiens de Grade 2 et de Grade 3 ont été rapportés chez respectivement 15,7% (86/547) et 1,3% (7/547) des patients. Des hypophysites sont survenues chez 4,0% (22/547) des patients. Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 0,5% (3/547), 2,4% (13/547) et 0,4% (2/547) des patients, respectivement. Des hypopituitarismes de Grade 2 sont survenus chez 0,4% (2/547) des patients. Des insuffisances surrénaliennes de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 (incluant une insuffisance cortico-surrénalienne secondaire) sont survenues chez respectivement 2,9% (16/547), 2,2% (12/547) et 0,4% (2/547) des patients. Des diabètes, notamment des cas de diabète de type 1 (3 de Grade 2, 2 de Grade 3 et 3 de Grade 4) et une acidocétose diabétique (1 de Grade 4) ont été rapportés. Aucune endocrinopathie de

Grade 5 n'a été rapportée. Le délai médian de survenue de ces endocrinopathies était de 1,9 mois (de 0,0 à 22,3 mois). Une résolution est survenue chez 76 patients (42,7%). Le délai de résolution allait de 0,4 à 130,3^{+} semaines

Effets indésirables cutanés d'origine immunologique
Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des éruptions cutanées était de 26,4% (680/2578). La majorité des cas étaient de Grade 1 en sévérité et ont été rapportés chez 20,1% (518/2578) des patients. Des cas de Grade 2 et de Grade 3 ont été rapportés chez 5,1% (131/2578) et 1,2% (31/2578) 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 27,9 mois). Une résolution est survenue chez 428 patients (63,8%), avec un délai médian de résolution de 17,1 semaines (de 0,1 à 150,0^{+} semaines).

Chez les patients traités par nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg dans le mélanome, l'incidence des éruptions cutanées était de 65,0% (291/448). Des cas de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez 20,3% (91/448) et 7,6% (34/448) 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 19,4 mois). Une résolution est survenue chez 191 patients (65,9%) avec un délai médian de résolution de 11,4 semaines (de 0,1 à 150,1^{+} semaines).

Chez les patients traités par nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg dans le CCR, l'incidence des éruptions cutanées était de 48,8% (267/547). Des cas de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez respectivement 13,7% (75/547) et 3,7% (20/547) des patients. Aucun cas de Grade 4 ou de Grade 5 n'a été rapporté. Le délai médian de survenue était de 0,9 mois (de 0,0 à 17,9). Une résolution est survenue chez 192 patients (72,2%) avec un délai médian de résolution de 11,6 semaines (de 0,1 à 126,7^{+} semaines).

De rares cas de SJS et de NET dont certains d'issue fatale ont été observés (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Réactions à la perfusion
Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 4,7% (121/2578), incluant 6 cas de Grade 3 et 2 cas de Grade 4.

Chez les patients traités par nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg, 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.

Chez les patients traités par nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg, l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 4,0% (22/547) ; toutes étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité. Des cas de Grade 2 ont été rapportés chez 2,4% (13/547) des patients. Aucun cas de Grade 3 à 5 n'a été rapporté.

Complications d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) dans le lymphome de Hodgkin classique
L'apparition rapide de GVHD a été rapportée avec l'utilisation de nivolumab avant et après une GCSH allogénique (voir rubrique 4.4).
Chez 49 patients évalués dans deux études dans le LHc ayant reçu une GCSH allogénique après arrêt de nivolumab en monothérapie, une GVHD aiguë de grade 3-4 a été observée chez 13/49 (26,5%) des patients. Une GVHD hyperaiguë, définie comme une GVHD aiguë survenant dans les 14 jours après l'injection de cellules souches, a été rapportée chez trois patients (6%). Un syndrome fébrile nécessitant des stéroïdes, sans cause infectieuse identifiée, a été rapporté chez six patients (12%) dans les 6 premières semaines post-transplantation, avec trois patients répondeurs aux stéroïdes. Une maladie veino-occlusive hépatique est survenue chez un patient, qui est décédé d'une GVHD et d'une défaillance multiviscérale. Neuf des 49 patients (18,4%) sont décédés de complications de GCSH allogénique après nivolumab. Les 49 patients ont eu un suivi médian de 5,6 mois (de 0 à 19 mois) à partir de la GCSH.

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 : 5,2% pour les anémies (toutes de Grade 3), 1,0% pour les thrombocytopénies, 1,0% pour les leucopénies, 10,0% pour les lymphopénies, 1,1% pour les neutropénies, 2,1% pour les augmentations du taux de phosphatases alcalines, 2,7% pour les augmentations du taux d'ASAT, 2,2% pour les augmentations du taux d'ALAT, 1,2% pour les augmentations du taux de bilirubine totale, 0,9% pour les augmentations du taux de créatinine, 3,8% pour les hyperglycémies, 1,0% pour les hypoglycémies, 3,5% pour les augmentations de l'amylase, 7,9% pour les augmentations de la lipase, 6,4% pour les hyponatrémies, 1,8% pour les hyperkaliémies, 1,5% pour les hypokaliémies, 1,2% pour les hypercalcémies, 0,7% pour les hypermagnésémies, 0,5% pour les hypomagnésémies, 0,7% pour les hypocalcémies et 0,1% pour les hypernatrémies.

Chez les patients traités par nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg dans le mélanome, 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, 6,7% pour les lymphopénies, 0,7% pour les neutropénies, 4,3% pour les augmentations du taux de phosphatases alcalines, 12,4% pour les augmentations du taux d'ASAT, 15,3% pour les augmentations du taux d'ALAT, 1,2% pour les augmentations du taux de bilirubine totale, 2,4% pour les augmentations du taux de créatinine, 5,3% pour les hyperglycémies, 8,7% pour les augmentations de l'amylase, 19,5% pour l'augmentation de la lipase, 1,2% pour les hypocalcémies, 0,2% chacune pour les hypernatrémies et les hypercalcémies, 0,5% pour les hyperkaliémies, 0,3% pour les hypermagnésémies 4,8% pour les hypokaliémies et 9,5% pour les hyponatrémies.

Chez les patients traités par nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg dans le CCR, la proportion de 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 : 3,0% pour les anémies (toutes de Grade 3), 0,7% pour les thrombocytopénies, 0,6% pour les leucopénies, 5,1% pour les lymphopénies, 1,1% pour les neutropénies, 2,0% pour les augmentations du taux de phosphatases alcalines, 4,8% pour les augmentations du taux d'ASAT, 6,5% pour les augmentations du taux d'ALAT, 1,1% pour les augmentations du taux de bilirubine totale, 2,1% pour les augmentations du taux de créatinine, 7,2% pour les hyperglycémies, 1,8% pour les hypoglycémies, 12,2% pour les augmentations de l'amylase, 20,1% pour l'augmentation de la lipase, 0,4% pour les hypocalcémies, 1,3% pour les hypercalcémies, 2,4% pour les hyperkaliémies, 1,1% pour les hypermagnésémies, 0,4% pour les hypomagnésémies, 1,9% pour les hypokaliémies et 9,9% pour les hyponatrémies.

Immunogénicité
Parmi les 2022 patients traités par nivolumab en monothérapie à la dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines, et évaluables pour la présence d'anticorps-anti-médicament, 231 patients (11,4%) étaient positifs au test de détection d'anticorps anti-médicaments avec quinze patients (0,7%) testés positifs pour des anticorps neutralisants.

Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab et évaluables pour la présence d'anticorps anti-nivolumab, l'incidence des anticorps anti-nivolumab était de 26,0% avec nivolumab 3 mg/kg et ipilimumab 1 mg/kg toutes les 3 semaines et de 37,8% avec nivolumab 1 mg/kg et ipilimumab 3 mg/kg toutes les 3 semaines. L'incidence des anticorps neutralisants dirigés contre nivolumab était de 0,5% avec nivolumab 3 mg/kg et ipilimumab 1 mg/kg toutes les 3 semaines et de 4,6% avec nivolumab 1 mg/kg et ipilimumab 3 mg/kg toutes les 3 semaines. Chez les patients dont il est possible d'évaluer la présence des anticorps anti-ipilimumab, l'incidence des anticorps anti-ipilimumab allait de 6,3 à 8,4%, et celle des anticorps neutralisants dirigés contre ipilimumab allait de 0 à 0,3%.

Bien que la clairance de nivolumab ait été augmentée de 20% 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 (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans). Les données des patients âgés de 75 ans ou plus dans le SCCHN et le mélanome adjuvant sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population (voir rubrique 5.1). Les données des patients âgés de 65 ans ou plus dans le LHc 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

Sur la base d'un modèle de relations dose/réponse de l'efficacité et de la tolérance, il n'y a pas de différences cliniquement significatives en termes d'efficacité et de tolérance entre la posologie de nivolumab à 240 mg toutes les 2 semaines et à 3 mg/kg toutes les 2 semaines. De plus, sur la base de ces relations, il n'y a pas eu de différences cliniquement significatives entre la posologie de nivolumab

à 480 mg toutes les 4 semaines et à 3 mg/kg toutes les 2 semaines dans le traitement adjuvant du mélanome, le mélanome avancé et le CCR avancé.

Mélanome

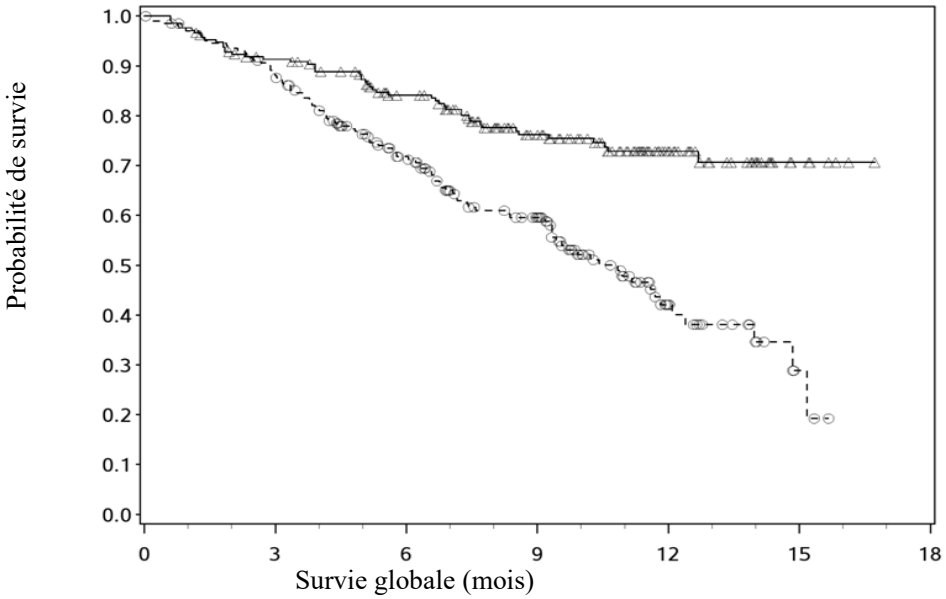
Traitement du mélanome avancé

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 résécable 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 autoimmune 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^2 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 événements 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 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 (≧ 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

——Δ—— Nivolumab (événements : 50/210), médiane et IC 95% : N.A.
- - -O- - - 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 8.

Tableau 8 : Résultats d'efficacité (CA209066)

	nivolumab (n = 210)	dacarbazine (n = 208)
Survie globale		
Evénements	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)
Survie sans progression		
Evénements	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
Réponse objective	84 (40,0%)	29 (13,9%)
(IC 95%)	(33,3 ; 47,0)	(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%)
Durée médiane de réponse		
Mois (intervalle)	Non atteint (0^{+}-$12,5^{+}$)	6,0 (1,1-$10,0^{+}$)
Délai médian de réponse		
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 résécable 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 V600 positive, ayant également progressé sous ou après traitement par inhibiteur de BRAF. Les patients avec une maladie autoimmune active, un mélanome oculaire, métastases cérébrales ou leptoméningées actives 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^2 toutes les 3 semaines), soit en l'administration de carboplatine (AUC 6 toutes les

3 semaines) et paclitaxel (175 mg/m^2 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 9.

Tableau 9 : **Meilleure réponse globale, délai et durée de réponse (CA209037)**

	nivolumab (n = 120)	**chimiothérapie (n = 47)**
Réponse objective confirmée (IRRC)	38 (31,7%)	5 (10,6%)
(IC 95%)	(23,5 ; 40,8)	(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%)
Durée médiane de réponse		
Mois (intervalle)	Non atteinte	3,6 (Non disponible)
Délai médian de réponse		
Mois (intervalle)	2,1 (1,6-7,4)	3,5 (2,1-6,1)

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.

Analyse actualisée (24 mois de suivi)
Parmi tous les patients randomisés, l'ORR était de 27,2 % (IC 95 % : 22,0 ; 32,9) dans le groupe nivolumab et de 9,8 % (IC 95 % : 5,3 ; 16,1) dans le groupe chimiothérapie. Les durées médianes de réponse étaient de 31,9 mois (de 1,4$^+$ à 31,9) et de 12,8 mois (de 1,3$^+$ à 13,6$^+$), respectivement. Le HR de la SSP pour le nivolumab par rapport à chimiothérapie était de 1,03 (IC 95% : 0,78 ; 1,36). L'ORR et la SSP ont été évalués par l'IRRC à l'aide des critères RECIST, version 1.1.

Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre nivolumab et la chimiothérapie lors de l'analyse finale de SG. L'analyse primaire de SG n'a pas été ajustée pour tenir compte des traitements ultérieurs, dont 54 patients (40,6 %) du bras chimiothérapie ayant reçu un traitement par anti-PD1 par la suite. La SG peut être biaisée par le taux de sortie d'étude, le déséquilibre des traitements ultérieurs

et les différences dans les facteurs à l'inclusion. Davantage de patients dans le bras nivolumab présentaient des facteurs pronostiques défavorables (taux élevé de LDH et métastases cérébrales) que dans le bras chimiothérapie.

Efficacité selon le statut BRAF : 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. Les ORR dans le sous-groupe de patients mutés BRAF étaient de 17 % (IC 95 % : 8,4 ; 29,0) pour le nivolumab et de 11 % (IC 95 % : 2,4 ; 29,2) pour la chimiothérapie, et dans le sous-groupe de patients BRAF sauvages, ils étaient de 30 % (IC 95% : 24,0 ; 36,7) et de 9 % (IC 95 % : 4,6 ; 16,7), respectivement.

Les HR de la SSP pour le nivolumab par rapport à la chimiothérapie étaient de 1,58 (IC 95 % : 0,87 ; 2,87) chez les patients mutés BRAF et de 0,82 (IC 95% : 0,60 ; 1,12) chez les patients BRAF sauvages. Les HR de SG pour le nivolumab par rapport à la chimiothérapie étaient de 1,32 (IC 95 % : 0,75 ; 2,32) chez les patients BRAF mutés et de 0,83 (IC 95 % : 0,62 ; 1,11) chez les patients BRAF sauvages.

Efficacité selon l'expression tumorale de PD-L1 : Les réponses objectives au nivolumab ont été observées indépendamment de l'expression tumorale de PD-L1. Le rôle de ce biomarqueur (expression tumorale de PD-L1) n'a toutefois pas été complètement élucidé.

Chez les patients dont l'expression tumorale de PD-L1 était ≥ 1 %, l'ORR était de 33,5 % pour le nivolumab (n = 179 ; IC 95 % : 26,7 ; 40,9) et de 13,5 % pour la chimiothérapie (n = 74 ; IC 95 % : 6,7 ; 23,5). Chez les patients dont l'expression tumorale de PD-L1 était < 1 %, l'ORR selon l'IRRC était de 13,0 % (n = 69 ; IC 95 % : 6,1 ; 23,3) et de 12,0 % (n = 25 ; IC 95 % : 2,5 ; 31,2), respectivement.

Les HR de SSP pour le nivolumab par rapport à la chimiothérapie étaient de 0,76 (IC 95 % : 0,54 ; 1,07) chez les patients dont l'expression tumorale de PD-L1 était ≥ 1 % et de 1,92 (IC 95 % : 1,05 ; 3,5) chez les patients dont l'expression tumorale de PD-L1 était < 1 %.

Les HR de SG pour le nivolumab par rapport à la chimiothérapie étaient de 0,69 (IC 95 % : 0,49 ; 0,96) chez les patients dont l'expression tumorale de PD-L1 était ≥ 1 % et de 1,52 (IC 95 % : 0,89 ; 2,57) chez les patients dont l'expression tumorale de PD-L1 était < 1 %.

Ces analyses de sous-groupes doivent être interprétées avec prudence compte tenu du faible effectif des sous-groupes et de l'absence de différence statistiquement significative en termes de SG dans l'ensemble de la population randomisée.

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; 37,8), et les taux estimés de SG étaient de 42% (IC 95% : 32 ; 51) à 3 ans, de 35 % (IC 95 % : 26 ; 44) à 4 ans, et de 34 % (IC 95 % : 25 ; 43) à 5 ans (suivi minimum de 45 mois).

Étude de phase 2 à un bras de traitement (CA209172)
L'étude CA209172 était une étude en ouvert à un seul bras de traitement par nivolumab en monothérapie chez des patients atteints d'un mélanome métastatique de stade III (non résécable) ou de stade IV après un traitement préalable par un anticorps monoclonal anti-CTLA-4. La tolérance était le critère d'évaluation principal et l'efficacité était un critère d'évaluation secondaire. Sur les 1008 patients traités, 103 (10%) avaient un mélanome oculaire/uvéal, 66 (7%) avaient un score de performance ECOG de 2, 165 (16%) avaient des métastases cérébrales asymptomatiques traitées et

non traitées, 13 (1,3%) avaient des métastases leptoméningées traitées, 25 (2%) avaient une maladie auto-immune et 84 (8%) avaient un effet indésirable d'origine immunologique de grade 3 ou 4 avec un traitement antérieur anti-CTLA-4. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié chez tous les patients traités et le profil de tolérance général du nivolumab était similaire dans les sous-groupes. Les résultats d'efficacité basés sur les taux de réponse évalués par l'investigateur à 12 semaines sont présentés dans le Tableau 10 ci-dessous.

Tableau 10: Taux de réponse à 12 semaines – tous les patients évaluables par sous-groupe (CA209172)

	Total	**Mélanome oculaire / uvéal**	**Score de performance ECOG de 2**	**Métastases cérébrales**	**Maladie auto-immune**	**EI d'origine immunologique de grade 3 ou 4 avec anti-CTLA-4**
N (%)[a]	161/588 (27,4)	4/61 (6,6)	4/20 (20,0)	20/73 (27,4)	3/16 (18,8)	13/46 (28,3)

[a] Les réponses ont été évaluées selon RECIST 1.1 pour 588/1008 (58,3%) des patients ayant poursuivi le traitement jusqu'à la semaine 12 et ayant eu un scanner de suivi à la semaine 12.

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 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg ou de nivolumab 3 mg/kg *vs* ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie dans le traitement du mélanome avancé (non résécable 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 résécable 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 autoimmune active, un mélanome oculaire/uvéal, ou des métastases cérébrales ou leptoméningées actives ont été exclus de l'étude.

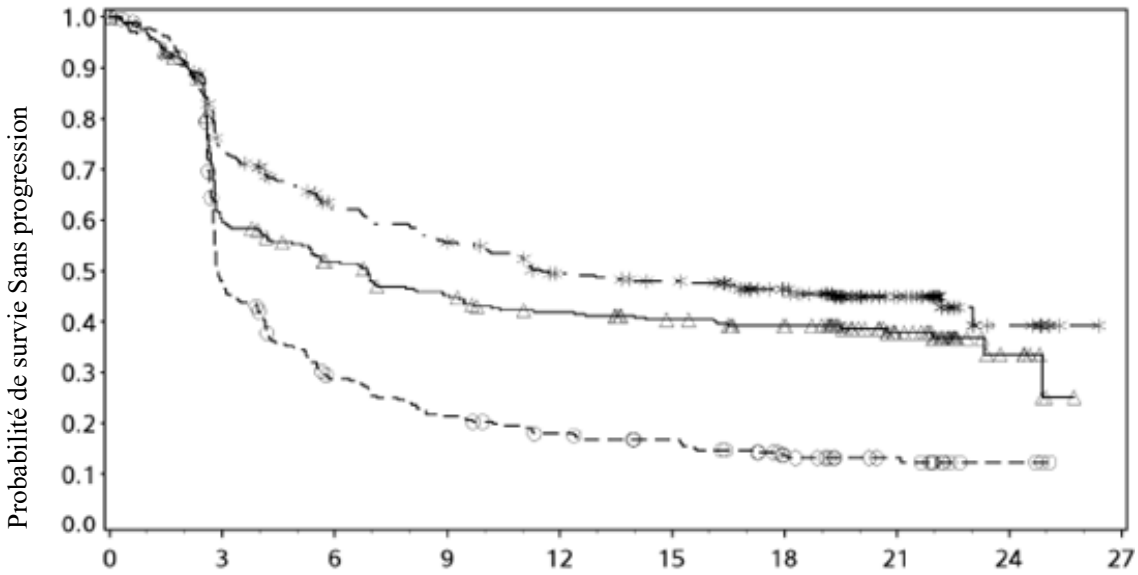
Un total de 945 patients ont été randomisés pour recevoir soit nivolumab en association à l'ipilimumab (n = 314), nivolumab en monothérapie (n = 316), ou ipilimumab en monothérapie (n = 315). Les patients dans le bras d'association ont reçu nivolumab à la dose de 1 mg/kg sur 60 minutes et ipilimumab 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 (≥ 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 ≥ 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.

Les résultats de SSP (avec un suivi minimum de 18 mois) 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).

Figure 2 : Survie sans progression (CA209067)



Survie sans progression selon l'investigateur (mois)

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)

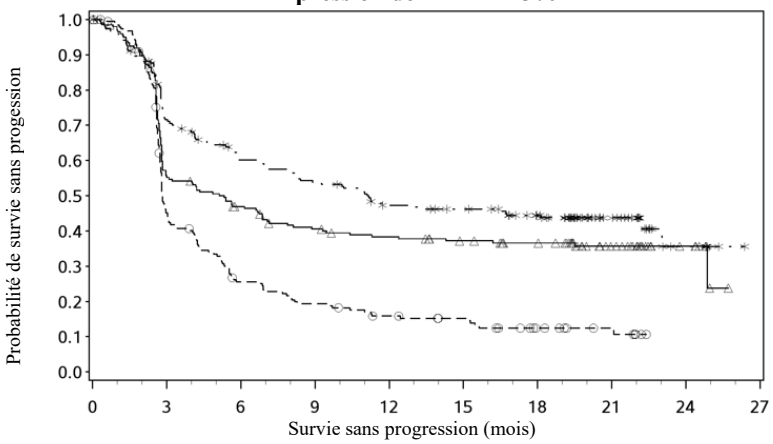
—Δ— Nivolumab (événements : 183/316), médiane et IC 95% : 6,87 (4,34 ; 9,46).
Taux de SSP à 12 mois et IC 95% : 42% (36 ; 47)

- - -O- - - 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)

Expression de PD-L1 < 5%



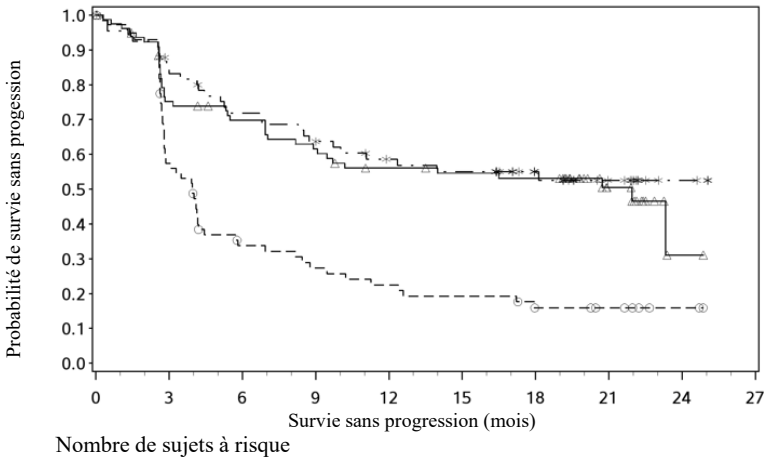
Nombre de sujets à risque

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

Expression de PD-L1 ≥ 5%



Nombre de sujets à risque

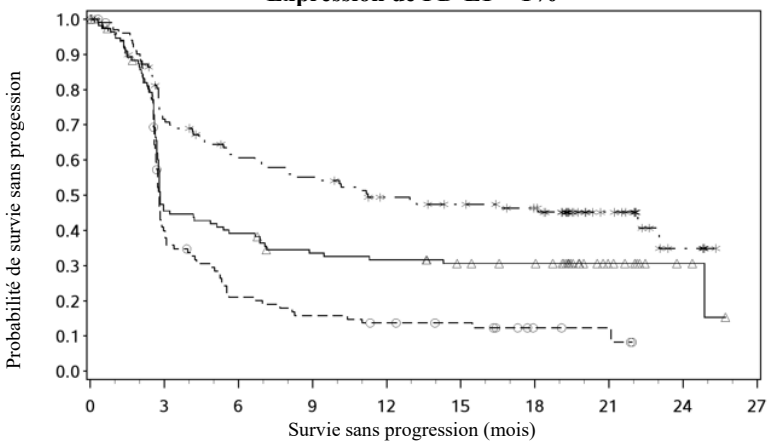
Nivolumab + Ipilimumab									
68	53	44	39	33	31	22	13	3	0
Nivolumab									
80	57	51	45	39	37	36	16	1	0
Ipilimumab									
75	40	21	17	14	12	8	6	2	0

- - -*- - - Nivolumab+ipilimumab (événements : 29/68), médiane et IC 95% : N.A. (9,72 ; N.A.)
——Δ—— Nivolumab (événements : 38/80), médiane et IC 95% : 21,95 (8,90 ; N.A.)
- - -O- - - 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)

Expression de PD-L1 < 1%



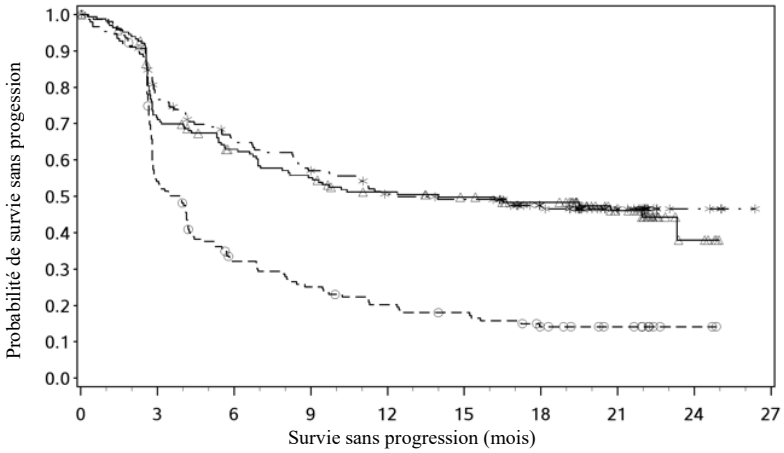
Nombre de sujets à risque

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)
——Δ—— 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)

Expression de PD-L1 ≥ 1%



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

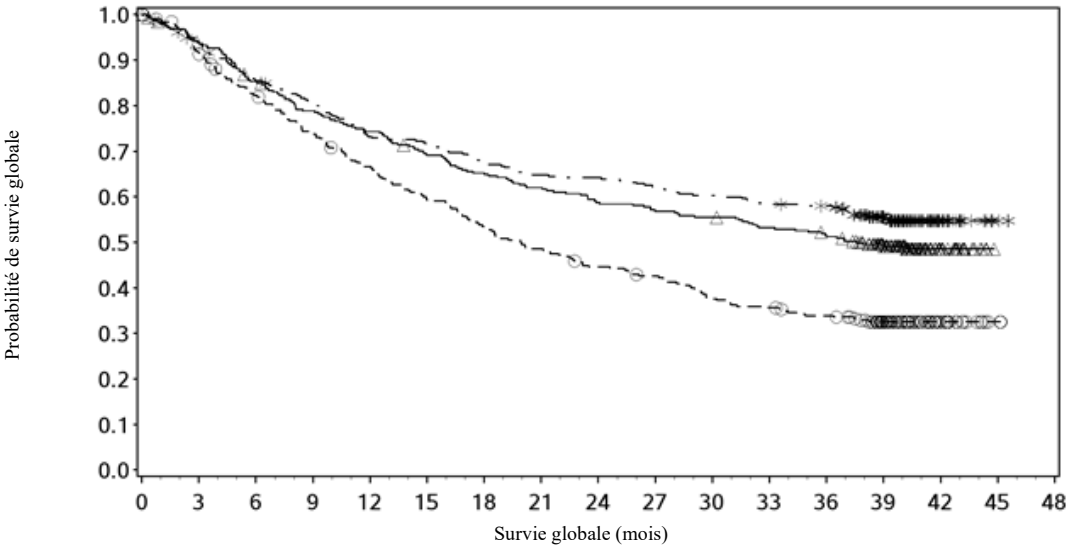
- - -*- - - Nivolumab+ipilimumab (événements : 77/155), médiane et IC 95% : 12,35 (8,74 ; N.A.)
——Δ—— Nivolumab (événements : 86/171), médiane et IC 95% : 14,00 (7,03 ; N.A.)
- - -❍- - - Ipilimumab (événements : 129/164), médiane et IC 95% : 3,91 (2,83 ; 4,17)

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)

L'analyse finale de la SG a été effectuée lorsque tous les patients avaient un suivi minimum de 28 mois. Les résultats de SG lors d'une analyse complémentaire avec un suivi minimum de 36 mois montrent des résultats cohérents avec l'analyse initiale. Les résultats de SG de cette analyse de suivi sont présentés dans la Figure 5 (ensemble de la population randomisée), dans la Figure 6 (au seuil de 1% d'expression de PD-L1), et dans le Tableau 11 (au seuil de 5% d'expression de PD-L1).

L'analyse de la SG n'a pas été ajustée pour tenir compte des traitements reçus ultérieurement. Dans les bras ayant reçu l'association, nivolumab en monothérapie et ipilimumab, respectivement, 31,8%, 44,3% et 62,2% des patients ont reçu un traitement systémique ultérieur. Dans les bras ayant reçu l'association, nivolumab en monothérapie et ipilimumab, respectivement, 14,6%, 29,1% et 44,1% des patients ont reçu une immunothérapie ultérieure (incluant un traitement anti-PD1, un anticorps anti-CTLA-4 ou une autre immunothérapie).

Figure 5 : Survie globale (CA209067) – Suivi minimum de 36 mois



Nombre de sujets à risque

Nivolumab + ipilimumab																
314	292	265	247	226	221	209	200	198	192	186	180	177	131	27	3	0
Nivolumab																
316	292	265	244	230	213	201	191	181	175	171	163	156	120	28	0	0
Ipilimumab																
315	285	253	227	203	181	163	148	135	128	113	107	100	68	20	2	0

- - -*- - - Nivolumab+ipilimumab (événements : 139/314), médiane et IC 95% : N.A. (38,18 ; N.A.)
Taux de SG et IC 95% à 12 mois : 73% (68 ; 78), à 24 mois : 64% (59 ; 69) et à 36 mois : 58% (52 ; 63)

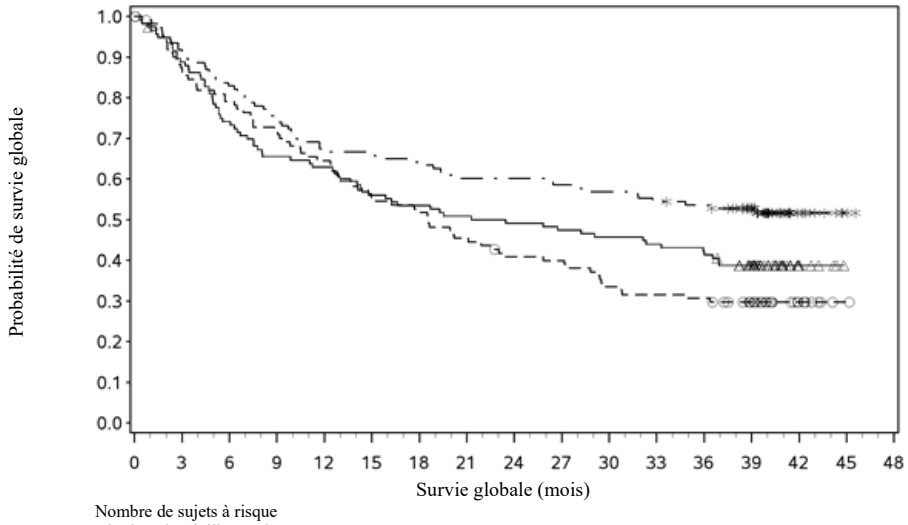
—Δ— Nivolumab (événements : 158/316), médiane et IC 95% : 37,59 mois (29,08 ; N.A.)
Taux de SG et IC 95% à 12 mois : 74% (69 ; 79), à 24 mois : 59% (53 ; 64) et à 36 mois : 52% (46 ; 57)

- - -O- - - Ipilimumab (événements : 206/315), médiane et IC 95% : 19,94 mois (16,85 ; 24,61)
Taux de SG et IC 95% à 12 mois : 67% (61 ; 72), à 24 mois : 45% (39 ; 50) et à 36 mois : 34% (29 ; 39)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab (analyse principale) - HR (IC 95%) : 0,55 (0,45 ; 0,69) ; p-value : <0,0001
Nivolumab vs ipilimumab (analyse principale) - HR (IC 95%) : 0,65 (0,53 ; 0,80) ; p-value : <0,0001
Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab (analyse descriptive) - HR (IC 95%) : 0,85 (0,68 ; 1,07)

Figure 6: Survie globale selon l'expression de PD-L1 : seuil de 1% (CA209067) - suivi minimum de 36 mois

Expression de PD-L1 < 1%



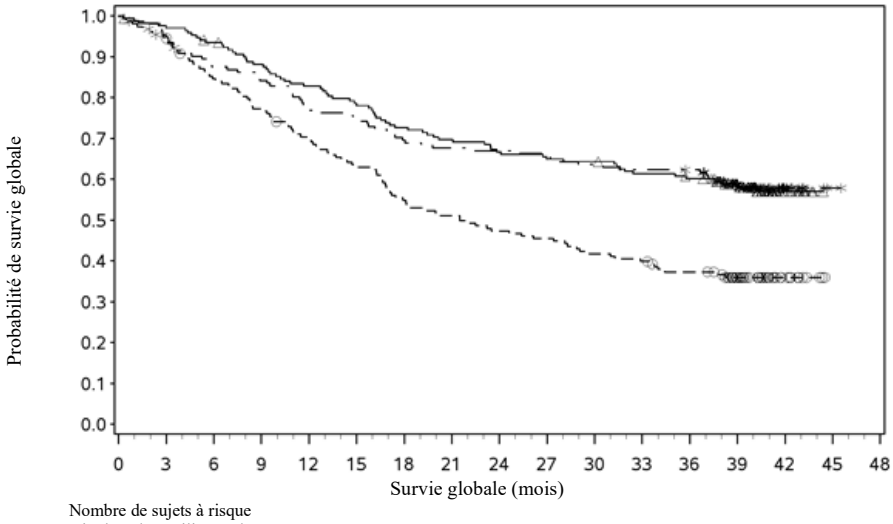
Nombre de sujets à risque

Nivolumab + ipilimumab																
123	113	102	91	82	82	79	74	74	72	70	67	65	50	11	2	0
Nivolumab																
117	103	86	76	73	65	62	59	57	55	53	51	49	37	7	0	0
Ipilimumab																
113	96	87	79	71	61	57	50	44	43	36	34	33	24	8	1	0

- - -*- - - Nivolumab+ipilimumab (événements : 59/123), médiane et IC 95% : N.A. (26,45 ; N.A.)
——Δ—— Nivolumab (événements : 71/117), médiane et IC 95% : 23,46 mois (13,01 ; 36,53)
- - -O- - - Ipilimumab (événements : 77/113), médiane et IC 95% : 18,56 mois (13,67 ; 23,20)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hazard ratio : 0,59 (0,42 ; 0,82)
Nivolumab vs. ipilimumab - hazard ratio : 0,84 (0,61 ; 1,16)
Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hazard ratio : 0,70 (0,49 ; 0,99)

Expression de PD-L1 ≥ 1%



Nombre de sujets à risque

Nivolumab + Ipilimumab																
155	144	132	127	116	112	105	102	101	99	96	94	93	66	14	1	0
Nivolumab																
171	165	158	148	139	131	122	117	112	109	108	102	99	76	18	0	0
Ipilimumab																
164	155	137	125	113	101	88	82	76	73	67	64	58	38	10	0	0

- - -*- - - Nivolumab+ipilimumab (événements : 63/155), médiane et IC 95% : N.A. (39,06 ;N.A.)
——Δ—— Nivolumab (événements : 71/171), médiane et IC 95% : N.A (40,21 ; N.A.)
- - -O- - - Ipilimumab (événements : 103/164), médiane et IC 95% : 21,49 mois (16,85 ; 29,08)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hazard ratio : 0,55 (0,40 ; 0,75)
Nivolumab vs. ipilimumab - hazard ratio : 0,54 (0,40 ; 0,73)
Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hazard ratio : 1,02 (0,73; 1,43)

Tableau 11 : Résumé de la survie globale selon l'expression de PD-L1 : seuil de 5 % - CA209067 – minimum de suivi de 36 mois

Expression tumorale de PD-L1	n	nivolumab + ipilimumab SG médiane (IC 95%)	n	ipilimumab SG médiane (IC 95%)	Hazard ratio (IC 95%)
<5%	210	NR (32,72 ; NR)	202	18,40 (13,70 ; 22,51)	0,56 (0,43 ; 0,72)
≥5%	68	NR (39,06 ; NR)	75	28,88 (18,10 ; NR)	0,59 (0,36 ; 0,97)
		nivolumab SG médiane (IC 95%)		**ipilimumab SG médiane (IC 95%)**	**Hazard ratio (IC 95%)**
<5%	208	35,94 (23,06 ; NR)	202	18,40 (13,70 ; 22,51)	0,68 (0,53 ; 0,87)
≥5%	80	NR (35,75 ; NR)	75	28,88 (18,10 ; NR)	0,60 (0,38 ; 0,95)
		nivolumab + ipilimumab SG médiane (IC 95%)		**nivolumab SG médiane (IC 95%)**	**Hazard ratio (IC 95%)**
<5%	210	NR (32,72 ; NR)	208	35,94 (23,06 ; NR)	0,82 (0,62 ; 1,08)
≥5%	68	NR (39,06 ; NR)	80	NR (35,75 ; NR)	0,99 (0,59 ; 1,67)

NR = non atteint (not reached)

Le suivi minimum pour l'analyse de l'ORR était de 28 mois. Les réponses sont résumées dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Réponse objective (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Réponse objective	185 (59%)	141 (45%)	60 (19%)
(IC 95%)	(53,3 ; 64,4)	(39,1 ; 50,3)	(14,9 ; 23,8)
Odds ratio (*vs* ipilimumab)	6,50	3,54	
(IC 99,5%)	(3,81 ; 11,08)	(2,10 ; 5,95)	
Réponse complète (RC)	54 (17%)	47 (15%)	14 (4%)
Réponse partielle (RP)	131 (42%)	94 (30%)	46 (15%)
Maladie stable (MS)	36 (12%)	31 (10%)	67 (21%)
Durée de réponse			
Médiane (intervalle), mois	Non atteint (0^{+}-$33,3^{+}$)	31,1 (0^{+}-$32,3^{+}$)	18,2 (0^{+}-$31,5^{+}$)
Proportion ≥12 mois en durée	64%	70%	53%
Proportion ≥24 mois en durée	50%	49%	32%
ORR (IC 95%) selon l'expression tumorale de PD-L1			
<5%	56% (49,2 ; 63,0) n = 210	42% (35,5 ; 49,3) n = 208	18% (12,8 ; 23,8) n = 202
≥5%	74% (61,4 ; 83,5) n = 68	59% (47,2 ; 69,6) n = 80	21% (12,7 ; 32,3) n = 75
<1%	55% (45,2 ; 63,5) n = 123	35% (26,5 ; 44,4) n = 117	19% (11,9 ; 27,0) n = 113
≥1%	65% (57,1 ; 72,6) n = 155	55% (47,2 ; 62,6) n = 171	19% (13,2 ; 25,7) n = 164

"+" Indique une donnée censurée.

Les deux bras contenant du nivolumab ont démontré un bénéfice en SSP et en SG significatif et un ORR plus important comparé à ipilimumab seul. Les résultats de SSP observés à 18 mois de suivi et

les résultats d'ORR et de SG à 28 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. Cette observation a été maintenue pour les résultats de SG avec un suivi minimum de 36 mois.

Parmi les 128 patients qui ont arrêté nivolumab en association à l'ipilimumab pour cause d'effets indésirables après 18 mois de suivi, la SSP médiane était de 16,7 mois (IC 95% : 10,2 ; NA). Parmi les 131 patients ayant arrêté l'association pour cause d'effet indésirable après 28 mois de suivi, l'ORR était de 71% (93/131) avec 20% (26/131) atteignant une réponse complète, et la SG médiane n'était pas atteinte.

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 12) après 28 mois de suivi, avec une meilleure réponse globale de la réponse complète coïncidant avec un meilleur taux de survie.

Après 28 mois de suivi, 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^+ à 31,6 mois$^+$) dans le bras en association, non atteintes (de 2,8 à 30,6$^+$ mois) dans le bras nivolumab en monothérapie et non atteintes (de 1,4 à 30,6$^+$ mois) dans le bras ipilimumab. Pour l'expression tumorale de PD-L1< 5%, les durées médianes de réponses n'ont pas été atteintes (de 0^+ à 33,3$^+$ mois) dans le bras en association, non atteintes (de 0^+ à 32,3$^+$ mois) dans le bras nivolumab en monothérapie et 18,2 mois (de 0,0$^+$ à 31,5$^+$ mois) 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, de SSP et de SG. Les résultats des analyses exploratoires multivariées ont identifié des caractéristiques du patient et de la tumeur (statut de performance ECOG, stade métastatique, LDH à l'inclusion, statut BRAF, statut PD-L1 et sexe) susceptibles de contribuer au résultat en termes de survie.

Efficacité par statut BRAF : Après 18 mois de suivi, 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), tandis que les patients du bras nivolumab en monothérapie présentaient une SSP médiane de 5,6 mois (IC 95% : 2,8 ; 9,3) et de 7,1 mois (IC 95% : 4,9 ; 14,3), respectivement. Après 28 mois de suivi, 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 un ORR de 67,6% (IC 95% : 57,7 ; 76,6 ; n = 102) et 54,7% (IC 95% : 47,8 ; 61,5 ; n = 212), alors que ceux du bras nivolumab en monothérapie présentaient un ORR de 36,7% (IC 95% : 27,2 ; 47,1 ; n = 98) et 48,2% (IC 95% : 41,4 ; 55,0 ; n = 218), respectivement. Après 28 mois de suivi, la SG médiane n'était atteinte dans aucun des bras avec nivolumab, indépendamment du statut BRAF. Les HR de SG pour le nivolumab en association à l'ipilimumab vs. nivolumab en monothérapie étaient de 0,71 (IC 95% : 0,45 ; 1,13) pour les patients avec une mutation BRAF[V600] positive, et de 0,97 (IC 95% : 0,74 ; 1,28) pour les patients avec un statut BRAF sauvage.

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 résécable 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 2 et 3 ans étaient de 68% (IC 95% : 56 ; 78) et 61% (IC 95% : 49 ; 71),

respectivement pour l'association (n = 73) et de 53% (IC 95% : 36 ; 68) et 44% (IC 95% : 28 ; 60), respectivement pour ipilimumab (n = 37).

Traitement adjuvant du mélanome

Étude de phase 3 randomisée comparant nivolumab versus ipilimumab 10 mg/kg (CA209238)
La tolérance et l'efficacité du nivolumab 3 mg/kg en monothérapie pour le traitement de patients présentant une résection complète du mélanome ont été évaluées dans une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle (CA209238). L'étude incluait des patients adultes, avec un statut de performance ECOG de 0 ou 1, atteints d'un mélanome à un stade IIIb/c ou à un stade IV selon l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7e édition, confirmé par histologie et totalement réséqué par intervention chirurgicale. Selon l'AJCC 8e édition, cela correspond à des patients dont les ganglions lymphatiques sont atteints ou présentant des métastases. Les patients étaient inclus quel que soit le statut PD-L1 de leur tumeur. Les patients ayant des antécédents de maladie auto-immune, et toute maladie nécessitant un traitement systémique par corticoïdes (≥ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour) ou autre médicament immunosuppresseur, ainsi que les patients ayant déjà été traités pour un mélanome (à l'exception de patients ayant subi une intervention chirurgicale, ayant reçu une radiothérapie adjuvante après une résection neurochirurgicale de lésions du système nerveux central et ayant terminé un traitement adjuvant par interféron ≥ 6 mois avant la randomisation), ayant reçu un traitement antérieur par anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ou anti CTLA-4 (notamment l'ipilimumab ou tout autre anticorps ou médicament ciblant spécifiquement la co-stimulation ou les points de contrôle immunitaires des lymphocytes T) étaient exclus de l'étude.

Un total de 906 patients ont été randomisés pour recevoir soit nivolumab à la posologie de 3 mg/kg (n = 453) toutes les 2 semaines soit ipilimumab à la posologie de 10 mg/kg (n = 453) toutes les 3 semaines pendant 4 doses, puis toutes les 12 semaines à partir de la semaine 24 jusqu'à 1 an. La randomisation était stratifiée selon l'expression tumorale de PD-L1 (≥ 5 % versus < 5 %/indéterminé) et selon le stade de la maladie d'après le système de classification de l'AJCC. Des évaluations de la tumeur ont été réalisées toutes les 12 semaines pendant les deux premières années, puis tous les 6 mois par la suite. Le critères d'évaluation principal était la survie sans récidive (RFS). La RFS, évaluée par l'investigateur, était définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de la première récurrence (métastase locale, régionale ou distante), d'un nouveau mélanome primaire ou du décès toutes causes confondues, selon ce qui survient en premier.

Les caractéristiques à l'inclusion étaient généralement équilibrées entre les deux groupes. L'âge médian était de 55 ans (de 18 à 86), 58 % étaient de sexe masculin et 95 % étaients de type caucasien. Le score de référence du statut de performance ECOG était de 0 (90 %) ou de 1 (10 %). La majorité des patients avaient une maladie de stade III selon l'AJCC (81 %) et 19 % avaient une maladie de stade IV. Quarante-huit pourcent des patients présentaient des ganglions lymphatiques macroscopiques et 32 % présentaient une ulcération de la tumeur. Quarante-deux pourcent des patients étaient positifs à la mutation BRAF V600, 45 % présentaient un gène BRAF de type sauvage et 13 % avaient un statut inconnu du gène BRAF. En ce qui concerne l'expression tumorale de PD-L1, 34% des patients avaient une expression de PD-L1≥ 5 % et 62% avaient une expression de PD-L1< 5 % comme défini dans le protocole de l'essai clinique. Parmi les patients présentant une expression tumorale de PD-L1 quantifiable, la répartition des patients entre les groupes de traitement était équilibrée. L'expression tumorale de PD-L1 était déterminée en utilisant le test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

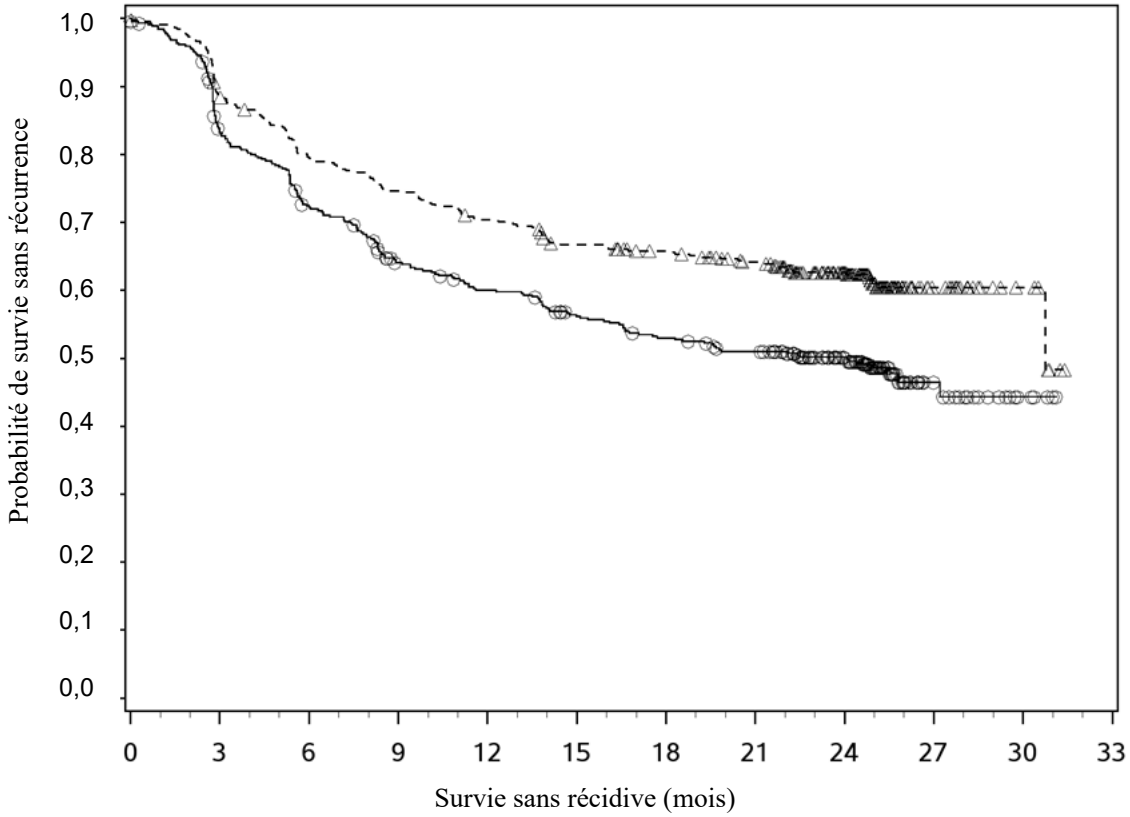
Le suivi minimum était d'environ 24 mois. La SG n'était pas mature au moment de l'analyse. Les résultats de la RFS sont présentés dans le Tableau 13 et à la Figure 7 (toute la population randomisée).

Tableau 13: Résultats d'efficacité (CA209238)

	nivolumab (n = 453)		ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Survie sans récidive			
Événements	171 (37,7 %)		221 (48,8 %)
Risque relatif[a]		0,66	
IC à 95 %		(0,54 ; 0,81)	
Valeur p		p < 0,0001	
Médiane (IC à 95 %) en mois	Indisponible[b]		24,08 (16,56 ; NR)
Taux (IC à 95 %) à 12 mois	70,4 (65,9 ; 74,4)		60,0 (55,2 ; 64,5)
Taux (IC à 95 %) à 18 mois	65,8 (61,2 ; 70,0)		53,0 (48,1 ; 57,6)
Taux (IC à 95 %) à 24 mois	62,6 (57,9 ; 67,0)		50,2 (45,3 ; 54,8)

[a] Provenant d'un modèle de risques proportionnels stratifié.
[b] Indisponible car la médiane n'est pas stable en raison du faible nombre de patients et de la censure avec 24 mois de suivi

Figure 7 : Survie sans récidive (CA209238)



Nombre de patients à risque

Nivolumab											
453	394	353	331	311	291	280	264	205	28	7	0
Ipilimumab											
453	363	314	270	251	230	216	204	149	23	5	0

- - - Δ- - - Nivolumab ──○── Ipilimumab

L’essai a démontré une amélioration statistiquement significative de la RFS chez les patients randomisés dans le bras nivolumab par rapport au bras ipilimumab 10 mg/kg. Le bénéfice de la RFS était démontré de manière cohérente dans les sous-groupes, notamment l’expression tumorale de PD-L1, le statut du gène BRAF et le stade de la maladie.

La qualité de vie (QdV) avec le nivolumab est restée stable et proche de la valeur de référence lors du traitement, évaluée par des échelles valides et fiables comme l’European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30, l’indice d’utilité EQ-5D et l’échelle visuelle analogique (EVA).

Cancer bronchique non à petites cellules

CBNPC de type épidermoïde

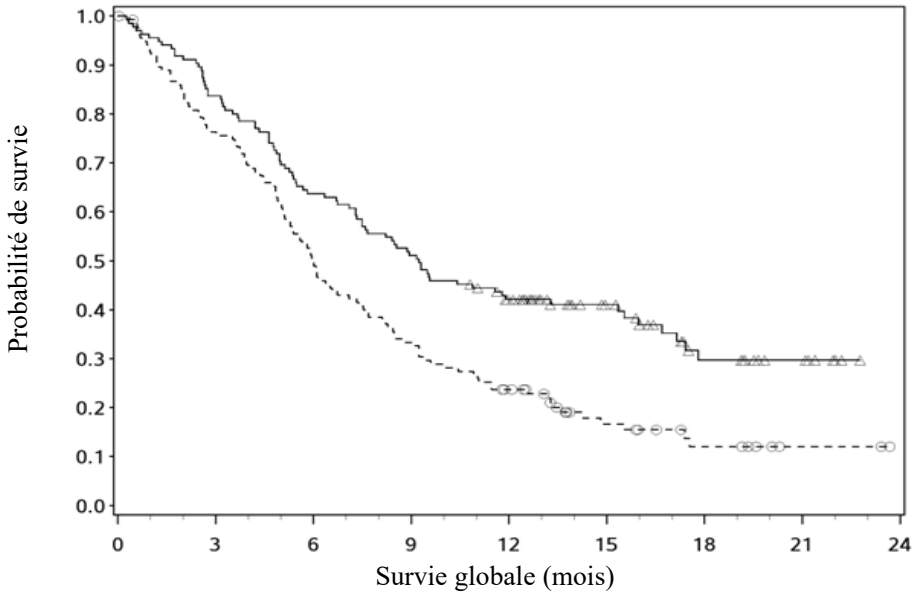
Etude de phase 3 randomisée versus docétaxel (CA209017)
La tolérance et l'efficacité de nivolumab 3 mg/kg en monothérapie dans le traitement du CBNPC de type épidermoïde localement avancé ou métastatique ont été évaluées dans une étude de phase 3, randomisée, en ouvert (CA209017). L'étude a inclus des 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 autoimmune active, une maladie pulmonaire interstitielle symptomatique ou des métastases cérébrales actives 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 corticoides 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^2 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 8.

Figure 8 : 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

—Δ——Nivolumab 3 mg/kg (événements : 86/135), médiane et IC 95% : 9,23 (7,33 ; 13,27)
- - -O- - - 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. Avec un suivi minimum de 62,6 mois, le bénéfice en SG demeure toujours démontré entre les sous-groupes.

L'étude CA209017 incluait un nombre limité de patients âgés de ≥ 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 14.

Tableau 14 : **Résultats d'efficacité (CA209017)**

	nivolumab (n = 135)		**docétaxel (n = 137)**
	Analyse principale Suivi minimum : 10,6 mois		
Survie globale			
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)
Réponse objective confirmée	27 (20,0%)		12 (8,8%)
(IC 95%)	(13,6 ; 27,7)		(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%)
Durée médiane de réponse			
Mois (intervalle)	Non atteint (2,9–20,5^{+})		8,4 (1,4^{+}-15,2^{+})
Délai médian de réponse			
Mois (intervalle)	2,2 (1,6–11,8)		2,1 (1,8–9,5)
Survie sans progression			
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)
	Analyse actualisée Suivi minimum : 24,2 mois		
Survie globale [a]			
Evénements	110 (81,4%)		128 (93,4%)
Hazard ratio		0,62	
IC 95%		(0,47 ; 0,80)	
Taux (IC 95%) à 24 mois	22,9 (16,2 ; 30,3)		8 (4,3 ; 13,3)
Réponse objective confirmée	20,0%		8,8%
(IC 95%)	(13,6 ; 27,7)		(4,6 ; 14,8)
Durée médiane de réponse Mois (intervalle)	25,2 (2,9-30,4)		8,4 (1.4^{+}-18,0^{+})
Survie sans progression Taux (IC 95%) à 24 mois	15,6 (9,7 ; 22,7)		Tous les patients avaient soit progressé, soit étaient censurés ou perdus de vue
	Analyse actualisée Suivi minimum : 62,6 mois		
Survie globale [a]			
Evénements	118 (87,4%)		133 (97,1%)
Hazard ratio		0,62	
IC 95%		(0,48 ; 0,79)	
Taux (IC 95%) à 60 mois	12,3 (7,4 ; 18,5)		3,6 (1,4 ; 7,8)

Réponse objective confirmée (IC 95%)	20,0% (13,6 ; 27,7)	8,8% (4,6 ; 14,8)
Durée médiane de réponse Mois (intervalle)	25,2 (2,9-70,6+)	7,5 (0,0+ -18,0+)
Survie sans progression Taux (IC 95%) à 60 mois	9,4 (4,8 ; 15,8)	Tous les patients avaient soit progressé, soit étaient censurés ou perdus de vue

[a] Six patients (4%) randomisés dans le bras docétaxel ont été autorisés à recevoir à un moment donné un traitement par nivolumab.
"+" Indique une donnée censurée.

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 ORR 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%.

Étude de phase 2 à un bras de traitement (CA209171)
L'étude CA209171 était une étude en ouvert à un seul bras de traitement par nivolumab en monothérapie chez des patients atteints d'un CBNPC épidermoïde avancé ou métastatique préalablement traités. La tolérance était le critère d'évaluation principal et l'efficacité était un critère d'évaluation secondaire. Sur les 811 patients traités, 103 (13%) avaient un score de performance ECOG de 2, 686 (85%) étaient âgés de moins de 75 ans et 125 (15%) étaient âgés de ≥ 75 ans. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié chez tous les patients traités et le profil de tolérance général du nivolumab était similaire dans les sous-groupes. Les résultats d'efficacité basés sur l'ORR évalué par l'investigateur sont présentés dans le tableau 15 ci-dessous.

Tableau 15: ORR basé sur les réponses des patients évaluables – en totalité et par sous-groupe (CA209171)

Résultats	Total	ECOG 2	< 75 ans	≥ 75 ans
N répondeurs/ N évaluables[a] (%)	66/671 (9,8)	1/64 (6,1)	55/568 (9,7)	11/103 (10,7)
IC 95%[b]	(7,7 ; 12,3)	(0,0 ; 8,4)	(7,4 ; 12,4)	(5,5 ; 18,3)

[a] inclut les réponses confirmées et non confirmées, les scanners étaient obligatoires uniquement aux semaines 8/9 et 52.
[b] RC + RP, intervalle de confiance basé sur la méthode Clopper et Pearson

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 autoimmune active, une maladie pulmonaire interstitielle symptomatique ou des métastases cérébrales actives 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 corticoides 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.

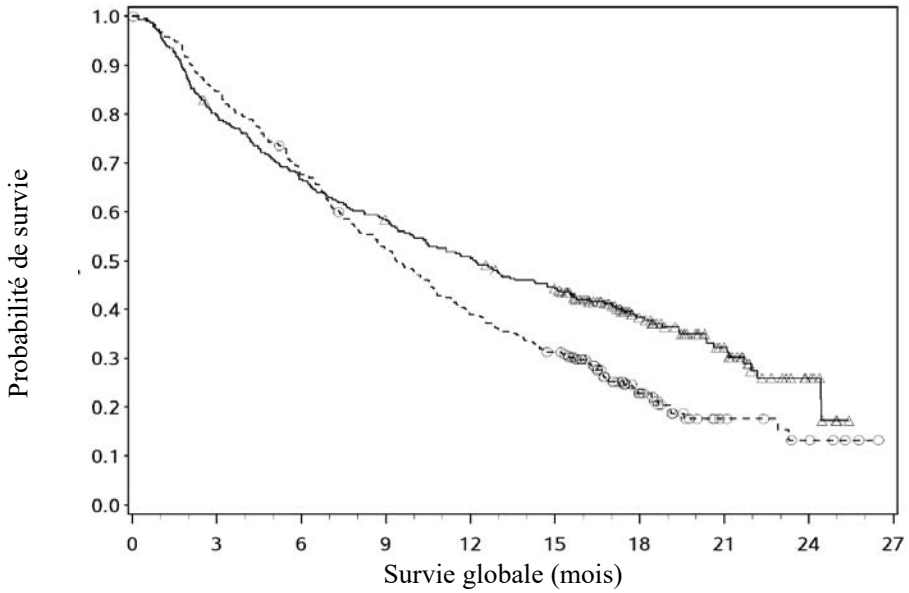
Un total de 582 patients ont été randomisés pour recevoir soit nivolumab à la posologie de 3 mg/kg administré sur 60 minutes par voie intraveineuse, toutes les 2 semaines (n = 292), soit docétaxel à la posologie de 75 mg/m^2 toutes les 3 semaines (n = 290). Le traitement était poursuivi tant qu'un bénéfice 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 version 1.1. 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 9.

Figure 9 : Courbes de Kaplan-Meier pour la SG (CA209057)



Nombre de patients à risque

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

—Δ—Nivolumab 3 mg/kg (événements : 190/292), médiane et IC 95% : 12,19 (9,66 ; 14,98)
- - -O- - - 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 16.

Tableau 16 : **Résultats d'efficacité (CA209057)**

	nivolumab (n = 292)		**docétaxel (n = 290)**
Analyse intermédiaire pré-spécifiée Suivi minimum : 13,2 mois			
Survie globale			
Evénements	190 (65,1%)		223 (76,9%)
Hazard ratio[a]		0,73	
IC 95,92%		(0,59 ; 0,89)	
p-value[b]		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)
Réponse objective confirmée	56 (19,2%)		36 (12,4%)
(IC 95%)	(14,8 ; 24,2)		(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%)
Durée médiane de réponse			
Mois (intervalle)	17,15 (1,8-22,6^{+})		5,55 (1,2^{+}-15,2^{+})
Délai médian de réponse			
Mois (intervalle)	2,10 (1,2-8,6)		2,61 (1,4-6,3)
Survie sans progression			
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)
Analyse actualisée Suivi minimum : 24,2 mois			
Survie globale[c]			
Evénements	228 (78,1%)		247 (85,1%)
Hazard ratio[a]		0,75	
IC 95%		(0,63 ; 0,91)	
Taux (IC 95%) à 24 mois	28,7 (23,6 ; 34,0)		15,8 (11,9 ; 20,3)
Réponse objective confirmée	19,2%		12,4%
(IC 95%)	(14,8 ; 24,2)		(8,8 ; 16,8)
Durée médiane de réponse	17,2 (1,8 - 33,7^{+})		5,6 (1.2^{+} ; 16,8)
Mois (intervalle)			
Survie sans progression	11,9 (8,3 ; 16,2)		1,0 (0,2 ; 3,3)
Taux (IC 95%) à 24 mois			
Analyse actualisée Suivi minimum : 62,7 mois			

Survie globale [d]			
Evénements	250 (85,6%)		279 (96,2%)
Hazard ratio [a]		0,70	
IC 95%		(0,58 ; 0,83)	
Taux (IC 95%) à 60 mois	14,0 (10,2 ; 18,3)		2,1 (0,9 ; 4,4)
Réponse objective confirmée	19,5%		12,4%
(IC 95%)	(15,1 ; 24,5)		(8,8 ; 16,8)
Durée médiane de réponse Mois (intervalle)	17,2 (1,8-70,4^{+})		5,6 (0,0^{+}–33,4)
Survie sans progression Taux (IC 95%) à 60 mois	7,5 (4,5 ; 11,4)		Tous les patients avaient soit progressé, soit étaient censurés ou perdus de vue

[a] Dérivé d'un modèle de risque stratifié proportionnel.

[b] 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.

[c] Seize patients (6%) randomisés dans le bras docétaxel ont été autorisés à recevoir à un moment donné un traitement par nivolumab.

[d] Dix-sept patients (6%) randomisés dans le bras docétaxel ont été autorisés à recevoir à un moment donné un traitement par nivolumab.

« + » Indique une donnée censurée

Une expression tumorale quantifiable de PD-L1 a été mesurée chez 79% des patients dans le groupe nivolumab 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, ≥1% (53% *vs* 55%), ≥5% (41% *vs* 38%), ou ≥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 nivolumab 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 17 résume les résultats d'ORR et de SG selon l'expression tumorale de PD-L1.

Tableau 17 : ORR et SG selon l'expression tumorale de PD-L1 (CA209057)

Expression de PD-L1	nivolumab	docétaxel	
ORR selon l'expression tumorale de PD-L1			
	Suivi minimum : 13,2 mois		
			Odds ratio (IC 95%)
< 1%	10/108 (9,3%)	15/101 (14,9%)	0,59 (0,22 ; 1,48)
	IC 95%: 4,5 ; 16,4	IC 95%: 8,6 ; 23,3	
≥ 1%	38/123 (30,9%)	15/123 (12,2%)	3,22 (1,60 ; 6,71)
	IC 95%: 22,9 ; 39,9	IC 95%: 7,0 ; 19 ,3	
≥ 1% à < 10%[a]	6/37 (16,2%)	5/44 (11,4%)	1,51 (0,35 ; 6,85)
	IC 95%: 6,2 ; 32,0	IC 95%: 3,8 ; 24,6	
≥ 10% à < 50%[a]	5/20 (25,0%)	7/33 (21,2%)	1,24 (0,26 ; 5,48)
	IC 95%: 8,7 ; 49,1	IC 95%: 9,0 ; 38,9	
≥ 50%[a]	27/66 (40,9%)	3/46 (6,5%)	9,92 (2,68 ; 54,09)
	IC 95%: 29,0 ; 53,7	IC 95%: 1.4 ; 17.9	
SG selon l'expression tumorale de PD-L1			
	Suivi minimum : 13,2 mois		
	Nombre d'événements (nombre de patients)		**Hazard ratio non stratifié (IC 95%)**
< 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%[a]	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79 ; 2,24)
≥ 10% à < 50%[a]	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30 ; 1,23)
≥ 50%[a]	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20 ; 0,53)
	Analyse actualisée		
	Suivi minimum : 24,2 mois		
< 1%	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67 ; 1,22)
≥ 1%	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47 ; 0,83)
	Analyse actualisée		
	Suivi minimum : 62,7 mois		
< 1%	100 (109)	96 (101)	0,87 (0,66 ; 1,16)
≥ 1%	96 (122)	119 (123)	0,55 (0,42 ; 0,73)

[a] 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

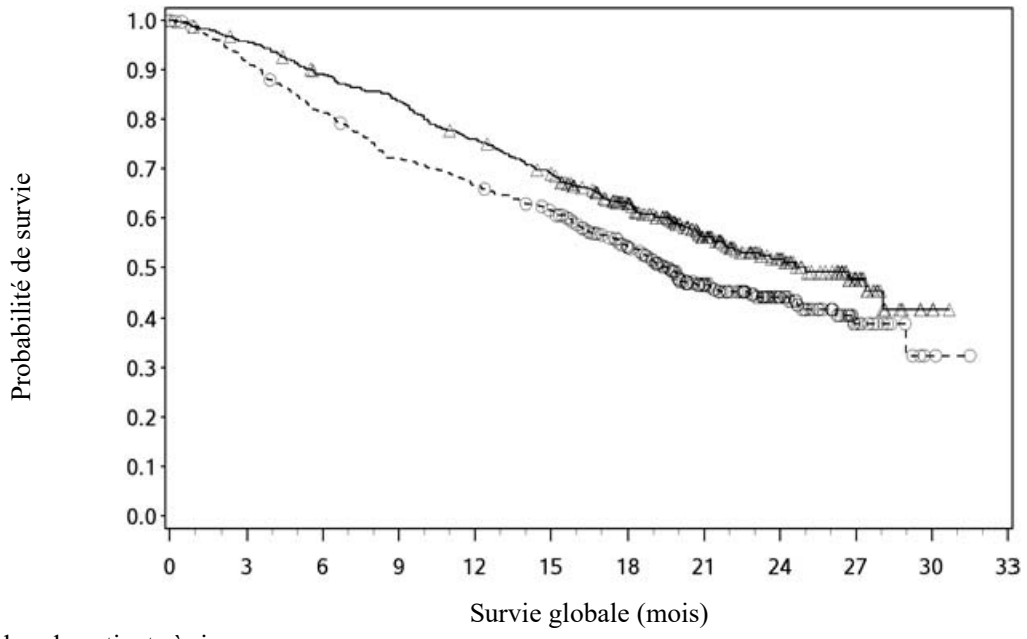
Étude de phase 3 randomisée avec nivolumab en monothérapie versus évérolimus (CA209025)
La tolérance et l'efficacité de nivolumab 3 mg/kg en monothérapie dans le traitement du CCR avancé avec une composante à cellules claires ont été évaluées dans une étude de Phase 3, randomisée, en ouvert (CA209025). 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 autoimmune 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^{+}) chez les patients traités par nivolumab et 3,7 mois (de 6 jours à 25,7 mois^{+}) 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 10.

Figure 10 : 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
Evérolimus											
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)

Evérolimus 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 18 et Figure 10). 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 18.

Tableau 18 : Résultats d'efficacité (CA209025)

	nivolumab (n = 410)	évérolimus (n = 411)
Survie globale		
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)
Réponse objective confirmée	103 (25,1%)	22 (5,4%)
(IC 95%)	(21,0 ; 29,6)	(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%)
Durée médiane de réponse		
Mois (intervalle)	11,99 (0,0 - 27,6^{+})	11,99 (0,0^{+} - 22,2^{+})
Délai médian de réponse		
Mois (intervalle)	3,5 (1,4 - 24,8)	3,7 (1,5 - 11,2)
Survie sans progression		
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
NE = non estimable

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^{+}.

La survie globale pouvait être accompagnée d'une amélioration avec le temps des symptômes liés à la maladie et de la QdV 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.

Étude de tolérance de phase 3b/4 (CA209374)
L'étude CA209374, étude de phase 3b/4 en ouvert évaluant la tolérance de nivolumab en monothérapie (à la posologie de 240 mg toutes les 2 semaines), apporte des données supplémentaires de tolérance et descriptives d'efficacité chez des patients atteints d'un RCC avancé ou métastatique (n = 142), incluant 44 patients avec une histologie non à cellules claires.

Chez les sujets avec une histologie non à cellules claires, l'ORR et de la durée médiane de réponse étaient respectivement de 13,6% et de 10,2 mois, avec un suivi minimum d'approximativement 16,7 mois. Une activité clinique a été observée indépendamment du statut d'expression tumorale de PD-L1.

Étude de Phase 3, randomisée, avec nivolumab en association à l'ipilimumab versus sunitinib (CA209214)

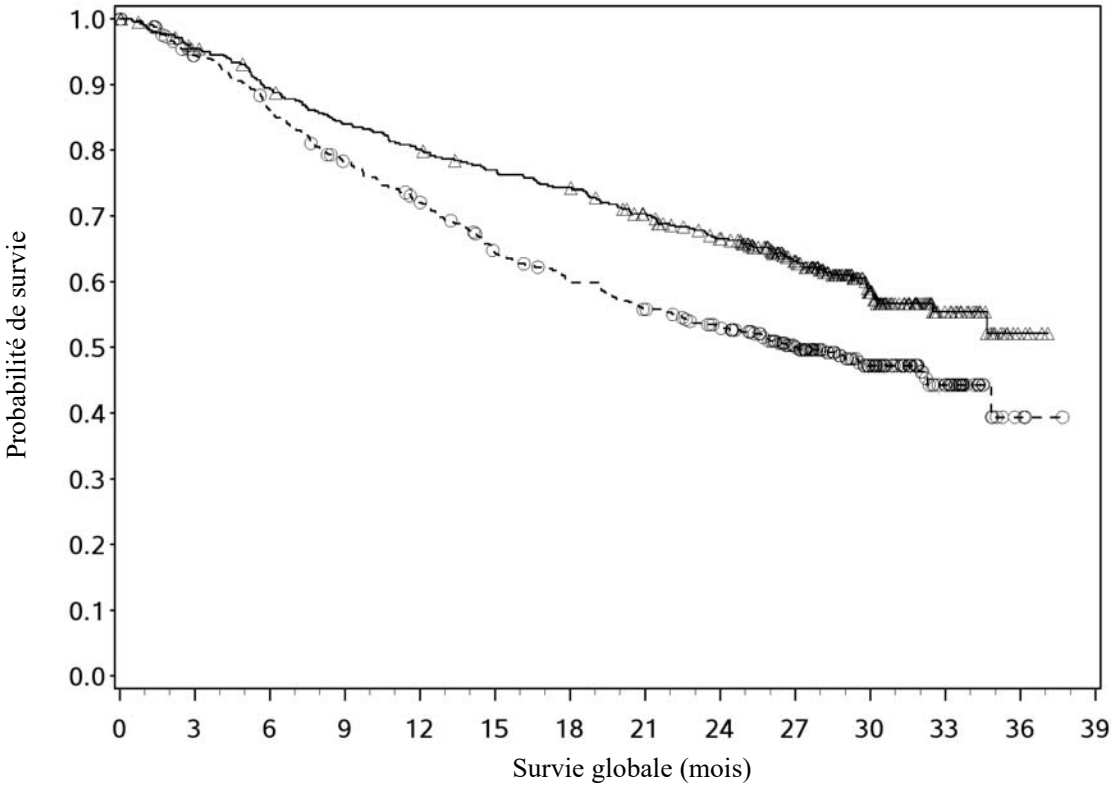
La tolérance et l'efficacité du nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg dans le traitement du CCR avancé/métastatique ont été évaluées dans une étude de phase 3, randomisée, en ouvert (CA209214). L'étude a inclus des patients (âgés de 18 ans et plus) atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé ou métastatique, avec une composante à cellules claires, non précédemment traité. La population évaluée dans le cadre du critère principal d'efficacité était composée de patients de pronostic intermédiaire/défavorable présentant au moins 1 des 6 facteurs de risque pronostique selon les critères de l'International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) (intervalle de moins d'un an entre le diagnostic initial de carcinome à cellules rénales et la randomisation, indice de performance de Karnofsky < 80%, taux d'hémoglobine sous la limite inférieure à la normale, taux de calcium corrigé supérieur à 10 mg/dL, numération plaquettaire supérieure à la limite supérieure de la normale et numération absolue des neutrophiles plus élevée que la limite supérieure de la normale). Cette étude a inclus les patients indépendamment du statut d'expression de PD-L1 de la tumeur. Les patients dont l'indice de performance de Karnofsky était < 70% et les patients ayant des antécédents de métastases cérébrales ou des métastases cérébrales concomitantes, une maladie auto-immune active ou une pathologie médicale nécessitant une immunosuppression systémique ont été exclus de l'étude. Les patients ont été stratifiés en fonction du score pronostique IMDC et de la région.

Un total de 1096 patients ont été randomisés dans l'étude, dont 847 présentaient un CCR de pronostic intermédiaire/défavorable et ont reçu soit nivolumab 3 mg/kg (n = 425) administré par voie intraveineuse sur 60 minutes en association à l'ipilimumab 1 mg/kg administré par voie intraveineuse sur 30 minutes toutes les 3 semaines pendant 4 cycles suivis par nivolumab 3 mg/kg en monothérapie toutes les 2 semaines, soit du sunitinib (n = 422) à raison de 50 mg par jour, administré par voie orale pendant 4 semaines suivi d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines, par cycle. 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 menées 12 semaines après la randomisation et ont été poursuivies toutes les 6 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. Le traitement au-delà de la progression initiale évaluée par l'investigateur selon la définition 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. Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la SG, l'ORR et la SSP chez les patients de pronostic intermédiaire/défavorable, déterminée par une revue centralisée indépendante en aveugle (RCIA).

Les caractéristiques à l'inclusion étaient généralement comparables entre les deux bras. L'âge médian était de 61 ans (de 21 à 85 ans) dont 38% ≥ 65 ans et 8% ≥ 75 ans. La majorité des patients était de sexe masculin (73%) et de type caucasien (87%), et 31% et 69% des patients avaient un score KPS initial de 70 à 80% et de 90 à 100%, respectivement. La durée médiane du délai entre le diagnostic initial et la randomisation était de 0,4 an dans les deux groupes, nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg et sunitinib. La durée médiane du traitement était de 7,9 mois (de 1 jour à 21,4^{+} mois) chez les patients traités par nivolumab et ipilimumab et de 7,8 mois (de 1 jour à 20,2^{+} mois) chez les patients traités par sunitinib. 29% des patients traités dans le bras nivolumab et ipilimumab ont poursuivis leur traitement au-delà de la progression.

Les courbes de Kaplan-Meier pour la SG (avec un suivi minimum de 24 mois) chez les patients de pronostic intermédiaire/défavorable sont présentées dans la Figure 11.

Figure 11: Courbes de Kaplan-Meier de la SG chez les patients de pronostic intermédiaire/défavorable (CA209214)



Nombre de patients à risque

Nivolumab + ipilimumab													
425	399	372	348	332	317	306	282	257	201	102	33	4	0
Sunitinib													
422	387	352	316	288	253	233	216	196	147	87	36	3	0

—△— Nivolumab + ipilimumab (événements : 166/425), médiane et IC à 95,0% : NA (32,49 ; NA)

- -⊖- - Sunitinib (événements : 209/422), médiane et IC à 95,0% : 26,97 (22,08 ; 34,83)

Chez les patients de pronostic intermédiaire/défavorable, un bénéfice en termes de SG a été observé dans le bras nivolumab en association à l'ipilimumab *versus* sunitinib indépendamment de l'expression de PD-L1 de la tumeur. La médiane de SG chez les patients dont l'expression tumorale de PD-L1 ≥ 1% n'était pas atteinte dans le bras nivolumab en association à ipilimumab, et était de 19,61 mois dans le bras sunitinib (HR = 0,52 ; IC à 95% de 0,34 à 0,78). Chez les patients dont l'expression tumorale de PD-L1 < 1%, la médiane de SG était de 34,7 mois dans le bras nivolumab en association à l'ipilimumab et de 32,2 mois dans le bras sunitinib (HR = 0,70 ; IC à 95% de 0,54 à 0,92).

249 patients de pronostic favorable selon les critères IMDC ont également été randomisés dans l'étude CA209214 pour recevoir nivolumab et ipilimumab (n = 125) ou sunitinib (n = 124). Ces patients n'ont pas été pris en compte dans le cadre de la population évaluée dans le critère principal d'efficacité. Le *hazard ratio* de la SG chez les patients de pronostic favorable recevant nivolumab et ipilimumab, par comparaison à bras sunitinib, était de 1,13 (IC à 95% de 0,64 à 1,99 ; p = 0,6710).

Il n'y a pas de données sur l'utilisation en première ligne de nivolumab en association à l'ipilimumab chez les patients présentant seulement une histologie non à cellules claires dans le CCR.

Les résultats d'efficacité de l'analyse principale (avec un suivi minimum de 17,5 mois) chez les patients de pronostic intermédiaire/défavorable sont illustrés dans le Tableau 19.

Tableau 19: **Résultats d'efficacité chez les patients de pronostic intermédiaire/défavorable (CA209214)**

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)		**sunitinib (n = 422)**
Survie globale			
Evènements	140 (33%)		188 (45%)
Hazard ratio[a]		0,63	
IC à 99,8%		(0,44 ; 0,89)	
p-value[b, c]		< 0,0001	
Médiane (IC à 95%)	NE (28,2 ; NE)		25,9 (22,1 ; NE)
Taux (IC à 95%)			
A 6 mois	89,5 (86,1 ; 92,1)		86,2 (82,4 ; 89,1)
A 12 mois	80,1 (75,9 ; 83,6)		72,1 (67,4 ; 76,2)
Survie sans progression			
Evènement	228 (53,6%)		228 (54,0%)
Hazard ratio[a]		0,82	
IC à 99,1%		(0,64 ; 1,05)	
p-value[b,h]		0,0331	
Médiane (IC à 95%)	11,6 (8,71 ; 15,51)		8,4 (7,03 ; 10,81)
Réponse objective confirmée (RCIA)	177 (41,6%)		112 (26,5%)
(IC à 95%)	(36,9 ; 46,5)		(22,4 ; 31,0)
Différence d'ORR (IC à 95%)[d]		16,0 (9,8 ; 22,2)	
p-value[e,f]		< 0,0001	
Réponse complète (RC)	40 (9,4%)		5 (1,2%)
Réponse partielle (RP)	137 (32,2%)		107 (25,4%)
Maladie stable (MS)	133 (31,3%)		188 (44,5%)
Durée médiane de réponse[g]			
Mois (intervalle)	NE ($1,4^{+}$-$25,5^{+}$)		18,17 ($1,3^{+}$-$23,6^{+}$)
Délai médian de réponse			
Mois (intervalle)	2,8 (0,9-11,3)		3.0 (0,6-15,0)

[a] Sur la base d'un modèle stratifié à risques proportionnels.
[b] Sur la base d'un test du log-rank stratifié.
[c] La p-value est comparée à l'alpha 0,002 pour atteindre la significativité statistique.
[d] Différence ajustée sur les strates.
[e] Sur la base du test stratifié selon DerSimonian-Laird.
[f] La p-value est comparée à l'alpha 0,001 pour atteindre la significativité statistique.
[g] Calculé selon de la méthode de Kaplan-Meier.
[h] La p-value est comparée à l'alpha 0,009 pour atteindre la significativité statistique.
"+" indique une donnée censurée.
NE = non estimable

Une analyse actualisée de la SG a été réalisée quand tous les patients avaient atteint un suivi minimum de 24 mois (voir figure 11). Au moment de l'analyse, le *hazard ratio* était de 0,66 (IC à 99,8% de 0,48 à 0,91) avec 166/425 évènements dans le bras en association et 209/422 évènements dans le bras sunitinib. A 18 mois, le taux de SG était de 74,3 (IC à 95% de 69,8 à 78,2) dans le bras nivolumab en association avec l'ipilimumab et de 59,9 (IC à 95% de 54,9 à 64,5) dans le bras sunitinib. A 24 mois, le taux de SG était de 66,5 (IC à 95% de 61,8 à 70,9) dans le bras nivolumab en association avec l'ipilimumab et de 52,9 (IC à 95% de 47,9 à 57,7) dans le bras sunitinib.

Les patients ayant ≥ 75 ans représentaient 8% des patients de pronostic intermédiaire/défavorable dans l'étude CA209214, et l'association de nivolumab et ipilimumab a montré numériquement un effet moindre sur la SG (HR 0,97 ; IC à 95% de 0,48 à 1,95) dans ce sous-groupe que dans la population générale. En raison du faible effectif de ce sous-groupe, aucune conclusion définitive ne peut être tirée de ces données.

Lymphome de Hodgkin classique

La tolérance et l'efficacité de nivolumab 3 mg/kg en monothérapie dans le traitement du lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après une GCSA (greffe de cellules souches autologue) ont été évaluées dans deux études multicentriques, en ouvert, monobras (CA209205 et CA209039).

L'étude CA209205 est une étude de phase 2 en cours, en ouvert, multicohorte, monobras avec nivolumab dans le LHc. Ceci inclut 243 patient qui ont eu une GCSA. La cohorte A a inclus 63 patients (26%) naïfs de traitement par brentuximab vedotin ; la cohorte B a inclus 80 patients (33%) ayant reçu un traitement par brentuximab vedotin après échec de GCSA et la cohorte C a inclus 100 patients (41%) ayant reçu un traitement par brentuximab vedotin avant et/ou après GCSA dont 33 patients (14%) ayant reçu un traitement par brentuximab vedotin uniquement avant GCSA. Tous les patients ont reçu nivolumab en monothérapie à la dose de 3 mg/kg par voie intraveineuse sur 60 minutes toutes les 2 semaines. Les premières évaluations tumorales ont été effectuées 9 semaines après le début du traitement et poursuivies jusqu'à progression ou arrêt du traitement. Le critère principal d'efficacité était l'ORR évalué par un IRRC. Des critères d'efficacité supplémentaires incluaient la durée de réponse, SSP et survie globale.

L'étude CA209039 est une étude de phase 1b, en ouvert, multicentrique, d'escalade de dose et à doses multiples de nivolumab dans des hémopathies malignes en rechute/réfractaires, incluant 23 patients atteints d'un LHc traités par nivolumab 3mg/kg en monothérapie ; parmi ceux-ci, 15 patients ont reçu un traitement antérieur par brentuximab vedotin comme traitement de secours après une GCSA, similaires à la cohorte B de l'étude CA209205. Les premières évaluations tumorales ont été réalisées 4 semaines après le début du traitement et poursuivies par la suite jusqu'à progression ou arrêt du traitement. Les évaluations de l'efficacité incluaient l'ORR évalué par l'investigateur, rétrospectivement évalué par un IRRC, et la durée de réponse.

Les données des 80 patients de la cohorte B de l'étude CA209205 et des 15 patients de l'étude CA209039 ayant reçu un traitement antérieur par brentuximab vedotin après une GCSA ont été intégrées. Les données complémentaires de 100 patients de la cohorte C de l'étude CA209205 ayant reçu un traitement par brentuximab vedotin avant et/ou après GCSA sont également présentées. Les caractéristiques à l'inclusion étaient similaires dans les deux études et cohortes (voir le tableau 20 ci-dessous)

Tableau 20 : **Caractéristiques des patients à l'inclusion dans la cohorte B, cohorte C de l'étude CA209205 et l'étude CA209039**

	Cohorte B de l'étude CA209205 et étude CA209039 (n = 95)	Cohorte B[a] de l'étude CA209205 (n = 80)	Etude CA209039 (n = 15)	Cohorte C[b] de l'étude CA209205 (n = 100)
Age médian, en année (intervalle)	37,0 (18–72)	37,0 (18–72)	40,0 (24–54)	32,0 (19-69)
Sexe	61 (64%) M 34 (36%) F	51 (64%) M 29 (36%) F	10 (67%) M 5 (33%) F	56 (56%) M 44 (44%) F
Statut ECOG				
0	49 (52%)	42 (52,5%)	7 (47%)	50 (50%)
1	46 (48%)	38 (47,5%)	8 (53%)	50 (50%)
≥5 lignes de traitements systémiques antérieurs	49 (52%)	39 (49%)	10 (67%)	30 (30%)
Radiothérapie antérieure	72 (76%)	59 (74%)	13 (87%)	69 (69%)
GCSA antérieure				
1	87 (92%)	74 (92,5%)	13 (87%)	100 (100%)
≥2	8 (8%)	6 (7,5%)	2 (13%)	0 (0%)
Médiane en nombre d'années entre la greffe la plus récente et la première dose de traitement à l'étude (min-max)	3,5 (0,2–19,0)	3,4 (0,2–19,0)	5,6 (0,5–15,0)	1,7 (0,2-17,0%)

[a] 18/80 (22,5%) des patients de la cohorte B de l'étude CA209205 ont présenté des symptômes B à l'inclusion.
[b] 25/100 (25%) des patients de la cohorte C de l'étude CA209205 ont présenté des symptômes B à l'inclusion.

L'efficacité dans les deux études a été évaluée par le même IRRC. Les résultats sont présentés dans le tableau 21.

Tableau 21 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints de lymphome de Hodgkin classique en rechute/réfractaire

Nombre (n) / Suivi minimum (mois)	Cohorte B[a] de l'étude CA209205 et étude CA209039 (n = 95/12,0)	Cohorte B[a] de l'étude CA209205 (n = 80/12,0)	CA209039 (n = 15/12,0)
Réponse objective, n (%) ; (IC 95%)	63 (66%) ; (56 ; 76)	54 (68%) ; (56 ; 78)	9 (60%) ; (32 ; 84)
Réponse complète (RC), (%) ; (IC 95%)	6 (6%) ; (2 ; 13)	6 (8%) ; (3 ; 16)	0 (0%) ; (0 ; 22)
Réponse Partielle (RP), (%) ; (IC 95%)	57 (60%) ; (49 ; 70)	48 (60%) ; (48 ; 71)	9 (60%) ; (32 ; 84)
Maladie stable, n (%)	22 (23)	17 (21)	5 (33)
Durée de réponse (mois)[b]			
Médiane (IC 95%)	13,1 (9,5- NE)	13,1 (8,7- NE)	12,0 (1,8- NE)
Intervalle	0,0+- 23,1+	0,0+- 14,2+	1,8- 23,1+
Délai median de réponse			
Mois (intervalle)	2,0 (0,7-11,1)	2,1 (1,6-11,1)	0,8 (0,7-4,1)
Durée médiane de suivi			
Mois (intervalle)	15,8 (1,9-27,6)	15,4 (1,9-18,5)	21,9 (11,2-27,6)
Survie sans progression			
Taux à 12 mois (IC 95%)	57 (45 ; 68)	55 (41 ; 66)	69 (37 ; 88)

"+" indique une donnée censurée.
[a] Le suivi était en cours lors de la soumission des données
[b] Données incertaines en raison de la durée de réponse limitée pour la cohorte B résultant de la censure.
NE = non estimable

Les données de suivi à long terme de la cohorte B (minimum 20,5 mois) et d'efficacité de la cohorte C de l'étude CA209205 sont présentées ci-après dans le Tableau 22.

Tableau 22 : Mise à jour des résultats d'efficacité chez les patients atteints de lymphome de Hodgkin classique en rechute/réfractaire sur un suivi à long terme de l'étude CA209205

Nombre (n)/ suivi minimum (mois)	Cohorte B[a] de l'étude CA209205 (n = 80/20,5)	Cohorte C[a] de l'étude CA209205 (n = 100/13,7)[b]
Réponse Objective, n (%); (IC 95%)	54 (68%) ; (56 ; 78)	73 (73%) ; (63 ; 81)
Réponse Compléte (RC), n (%) ; (IC 95%)	10 (13%) ; (6 ; 22)	12 (12%) ; (6 ; 20)
Réponse Partielle (RP), n (%) ; (IC 95%)	44 (55%) ; (44 ; 66)	61 (61%) ; (51 ; 71)
Maladie stable, n (%)	17 (21)	15 (15%)
Durée de réponse chez tous les répondeurs (mois)[c]		
Médiane (IC 95%)	15,9 (7,8 ; 20,3)	14,5 (9,5 ; 16,6)
Intervalle	0,0+-21,0+	(0,0+ ; 16,8+)
Durée de réponse en RC (mois)		
Médiane (IC 95%)	20,3 (3,8 ; NE)	14.5 (8,2 ; NE)
Intervalle	1,6+-21,0+	(0,0+ ; 16,5+)
Durée de réponse en RP (mois)[b]		
Médiane (IC 95%)	10,6 (6,8 ; 18,0)	13,2 (9,4 ; 16,6)
Intervalle	0,0+-20,7+	(0,0+ ; 16,8+)
Durée médiane de réponse		
Mois (intervalle)	2,2 (1,6-9,1)	2,1 (0,8 ; 8,6)
Durée médiane de suivi		
Mois (intervalle)	22,7 (1,9-27,2)	16,2 (1,4 ; 20,4)
Survie sans progression		
Taux à 12 mois (IC 95%)	51 (38 ; 62)	49 (37 ; 60)
Taux à 18 mois (IC 95%)	47 (35 ; 59)	–
Survie globale		
Médiane	Non Atteinte	Non Atteinte
Taux à 12 mois (IC 95%)	95 (87 ; 98)	90 (82 ; 94)
Taux à 18 mois (IC 95%)	91 (82 ; 96)	–

"+" indique une donnée censurée.

[a] Le suivi était en cours lors de la soumission des données

b Patients de la Cohorte C (n = 33) ayant reçu un traitement par brentuximab vedotin uniquement avant GCSA ont obtenu une ORR de 70% (IC 95% : 51 ; 84), RC de 15% (IC 95% : 5 ; 32), RP de 55% (IC 95% : 36 ;72), durée médiane de réponse était de 13,2 mois (IC 95% : 8,2 ; NE)

[c] Déterminé pour les patients avec RC ou RP

NE = non estimable

Les symptômes B étaient présents à l'inclusion chez 22% (53/243) des patients de l'étude CA209205. Le traitement par nivolumab a provoqué une résolution rapide des symptômes B chez 88,7% (47/53) des patients avec un délai médian de résolution de 1,9 mois.

Dans une analyse post-hoc des 80 patients de la cohorte B de l'étude CA209205, 37 d'entre eux n'ont pas répondu au traitement antérieur par brentuximab vedotin. Parmi ces 37 patients, le traitement par nivolumab a permis d'atteindre un ORR de 59,5% (22/37). La durée médiane de réponse était de 18,0 mois (6,6; NE) pour les 22 répondeurs au nivolumab n'ayant pas atteint de réponse avec le traitement antérieur par brentuximab vedotin.

Cancer épidermoïde de la tête et du cou

La tolérance et l'efficacité du nivolumab 3 mg/kg en monothérapie dans le traitement du SCCHN métastatique ou en rechute ont été évaluées dans une étude de phase 3, randomisée, en ouvert (CA209141). L'étude a inclus des patients (âgés de 18 ans ou plus), présentant un SCCHN en rechute ou métastatique histologiquement confirmé (cavité buccale, pharynx, larynx), de stade III / IV et non éligible à un traitement local à visée curative (chirurgie ou radiothérapie avec ou sans chimiothérapie) et dont la maladie avait progressé pendant le traitement à base de sels de platine ou durant les 6 mois suivant ce traitement et avec un statut de performance ECOG de 0 ou 1. Le traitement antérieur à base de sels de platine a été administré soit en adjuvant, soit en néo-adjuvant, au stade primaire, en rechute ou métastatique. Les patients étaient inclus quel que soit le statut PD-L1 de la tumeur ou le statut d'infection par le papillomavirus humain (HPV). Les patients présentant une maladie autoimmune active, un contexte médical nécessitant une immunosuppression, un carcinome en rechute ou métastatique du nasopharynx ou des glandes salivaires confirmé histologiquement, un carcinome épidermoïde de localisation primitive inconnue ou des lésions dont l'histologie est non épidermoïde (par exemple un mélanome muqueux), ou des métastases cérébrales ou leptoméningées actives ont été exclus de l'étude. Les patients présentant des métastases cérébrales traitées étaient éligibles si leur état neurologique était revenu à l'état initial au moins 2 semaines avant l'inclusion, et que, soit ils ne recevaient plus de corticoides, 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.

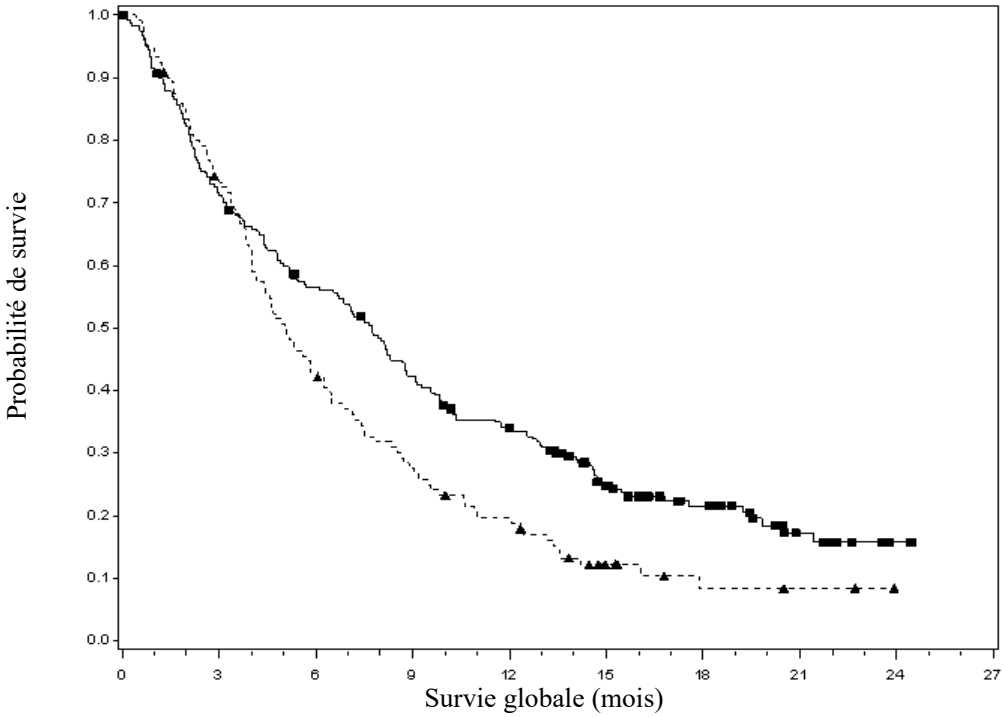
Un total de 361 patients ont été randomisés pour recevoir soit nivolumab 3 mg/kg (n = 240) administré par voie intraveineuse sur 60 minutes toutes les 2 semaines, soit un traitement selon le choix de l'investigateur : cétuximab (n = 15) à la dose initiale de 400 mg/m^2 suivi d'une dose hebdomadaire de 250 mg/m^2 ou méthotrexate (n = 52) à une dose hebdomadaire comprise entre 40 et 60 mg/m^2 ou docétaxel (n = 54) à une dose hebdomadaire comprise entre 30 et 40 mg/m^2. La randomisation a été stratifiée selon un traitement antérieur par cétuximab. 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, selon les critères RECIST version 1.1, ont été réalisées 9 semaines après la randomisation et ont été poursuivies par la suite toutes les 6 semaines. La poursuite du traitement après une progression initiale, évaluée par l'investigateur sur la base des critères RECIST version 1.1, a été autorisée chez les patients recevant nivolumab, si le patient présentait un bénéfice clinique et tolérait le traitement à l'étude, tel que déterminé par l'investigateur. Le critère principal d'efficacité était la SG. Les principaux critères secondaires d'efficacité étaient la PFS et l'ORR évalués par l'investigateur. Des analyses supplémentaires en sous-groupes pré-spécifiées ont été menées pour évaluer l'efficacité selon l'expression tumorale de PD-L1 aux seuils prédéfinis de 1%, 5% et 10%.

Des échantillons de tissu tumoral prélevés avant l'étude 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.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient généralement comparables entre les deux groupes. L'âge médian était de 60 ans (de 28 à 83 ans), dont 31% ≥ 65 ans et 5% ≥ 75 ans, 83% étaient de sexe masculin et 83% étaient de type caucasien. Le statut de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (20%) ou 1 (78%), 77% étaient d'anciens ou d'actuels fumeurs, 90% présentaient une maladie à un stade IV, 66% présentaient deux lésions ou plus, 45%, 34% et 20% avaient reçu respectivement 1, 2 ou 3 ou plus lignes de traitements systémiques antérieures, et 25% étaient positifs au HPV-16.

Avec un suivi minimum de 11,4 mois, l'essai a démontré une amélioration statistiquement significative de la SG chez les patients randomisés dans le bras nivolumab par rapport à ceux traités selon le choix de l'investigateur. Les courbes de Kaplan-Meier pour la SG sont présentées sur la Figure 12. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 23.

Figure 12 : Courbes de Kaplan-Meier pour la SG (CA209141)



Nombre de patients à risque

Nivolumab								
240	169	132	98	76	45	27	12	3
Choix de l'investigateur								
121	88	51	32	22	9	4	3	0

Nivolumab 3 mg/kg (évènements : 184/240), médiane et IC 95% : 7,72 (5,68 ; 8,77)
Choix de l'investigateur (évènements : 105/121), médiane et IC 95% : 5,06 (4,04 ; 6,24)

Tableau 23: **Résultats d'efficacité (CA209141)**

	nivolumab (n = 240)	**Choix de l'investigateur (n = 121)**
Survie globale		
Evénements	184 (76,7%)	105 (86,8%)
Hazard ratio[a]	0,71	
(IC 95%)	(0,55 ; 0,90)	
p-value[b]	0,0048	
Médiane (IC 95%) (mois)	7,72 (5,68 ; 8,77)	5,06 (4,04 ; 6,24)
Taux (IC 95%) à 6 mois	56,5 (49,9 ; 62.5)	43,0 (34,0 ; 51,7)
Taux (IC 95%) à 12 mois	34,0 (28,0 ; 40,1)	19,7 (13,0 ; 27,3)
Taux (IC 95%) à 18 mois	21,5 (16,2 ; 27,4)	8,3 (3,6 ; 15,7)
Survie sans progression		
Evénements	204 (85,0%)	104 (86,0%)
Hazard ratio	0,87	
IC 95%	(0,69 ; 1,11)	
p-value	0,2597	
Médiane (IC 95%) (mois)	2,04 (1,91 ; 2,14)	2,33 (1,97 ; 3,12)
Taux (IC 95%) à 6 mois	21,0 (15,9 ; 26,6)	11,1 (5,9 ; 18,3)
Taux (IC 95%) à 12 mois	9,5 (6,0 ; 13.9)	2,5 (0,5 ; 7,8)
Réponse objective confirmée[c]	32 (13,3%)	7 (5,8%)
(IC 95%)	(9,3 ; 18,3)	(2,4 ; 11,6)
Odds ratio (IC 95%)	2,49 (1,07 ; 5,82)	
Réponse complète (RC)	6 (2,5%)	1 (0,8%)
Réponse partielle (RP)	26 (10,8%)	6 (5,0%)
Maladie stable (MS)	55 (22,9%)	43 (35,5%)
Délai médian de réponse		
Mois (intervalle)	2,1 (1,8-7,4)	2,0 (1,9-4,6)
Durée médiane de réponse		
Mois (intervalle)	9,7 (2,8-20,3+)	4,0 (1,5+-8,5+)

[a] Dérivé d'un modèle de risque stratifié proportionnel.

[b] La valeur de p est dérivée d'un test stratifié du log-rank par traitement antérieur au cétuximab; le niveau seuil d'efficacité significatif selon O'Brien-Fleming est de 0,0227.

[c] Dans le groupe nivolumab, il y avait deux patients avec une réponse complète et sept patients avec une réponse partielle qui présentaient un niveau d'expression tumorale de PD-L1 < 1 %.

Une expression tumorale quantifiable de PD-L1 a été mesurée chez 67% des patients dans le groupe nivolumab et 82% des patients dans le groupe traité selon le choix de l'investigateur. Les niveaux d'expression tumorale de PD-L1 étaient comparables entre les deux groupes de traitement (nivolumab *vs* traitement selon le choix de l'investigateur) à chaque niveau prédéfini d'expression tumorale de PD-L1, ≥1% (55% *vs* 62%), ≥5% (34% *vs* 43%), ou ≥10% (27% *vs* 34%).

Les patients présentant une expression tumorale de PD-L1 parmi tous les niveaux d'expression prédéfinis ont démontré une plus grande probabilité d'amélioration de la survie globale dans le groupe nivolumab par rapport au groupe de traitement selon le choix de l'investigateur. L'amplitude du bénéfice de la SG était cohérente selon le niveau d'expression tumorale de PD-L1 ≥ 1% ≥ 5% ou ≥ 10% (voir Tableau 24).

Tableau 24 : SG selon l'expression tumorale de PD-L1 (CA209141)

Expression de PD-L1	nivolumab	choix de l'investigateur	
	SG selon l'expression tumorale de PD-L1		
	Nombre d'événements (nombre de patients)		Hazard ratio non stratifié (IC 95%)
< 1%	56 (73)	32 (38)	0,83 (0,54 ; 1,29)
≥ 1%	66 (88)	55 (61)	0,53 (0,37 ; 0,77)
≥ 5%	39 (54)	40 (43)	0,51 (0,32 ; 0,80)
≥ 10%	30 (43)	31 (34)	0,57 (0,34 ; 0,95)

Dans une analyse post hoc exploratoire utilisant un test non validé, le niveau d'expression de PD-L1 des cellules tumorales et le niveau d'expression de PD-L1 des cellules immunitaires liées à la tumeur (CILT) ont été analysés au regard de l'amplitude de l'effet du traitement par nivolumab par rapport au traitement selon le choix de l'investigateur. Cette analyse a montré que non seulement le niveau d'expression de PD-L1 des cellules tumorales, mais également le niveau d'expression de PD-L1 des cellules immunitaires liées à la tumeur (CILT), semblaient être associés au bénéfice de nivolumab par rapport au traitement selon le choix de l'investigateur (voir Tableau 25). En raison du faible nombre de patients dans les sous-groupes et du caractère exploratoire de l'analyse, aucune conclusion définitive ne peut être tirée de ces données.

Tableau 25 : Résultats d'efficacité selon le niveau d'expression de PD-L1 des cellules tumorales et des CILT (CA209141)

	Médiane de SG[a] (mois)		Médiane de SSP[a] (mois)		ORR (%)	
	HR[b] (IC 95%)		HR[b] (IC 95%)		(IC 95%)[c]	
	nivolumab	choix de l'investigateur	nivolumab	choix de l'investigateur	nivolumab	choix de l'investigateur
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ CILT abondantes[d] (61 nivolumab, 47 choix de l'investigateur)	9,10	4,60	3,19	1,97	19,7	0
	0,43 (0,28 ; 0,67)		0,48 (0,31 ; 0,75)		(10,6 ; 31,8)	(0 ; 7,5)
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ CILT rares[d] (27 nivolumab, 14 choix de l'investigateur)	6,67	4,93	1,99	2,04	11,1	7,1
	0,89 (0,44 ; 1,80)		0,93 (0,46 ; 1,88)		(2,4 ; 29,2)	(0,2 ; 33,9)
PD-L1 < 1%, PD-L1+ CILT abondantes[d] (43 nivolumab, 25 choix de l'investigateur)	11,73	6,51	2,10	2,73	18,6	12,0
	0,67 (0,38 ; 1,18)		0,96 (0,55 ; 1,67)		(8,4 ; 33,4)	(2,5 ; 31,2)
PD-L1 < 1%, PD-L1+ CILT rares[d] (27 nivolumab, 10 choix de l'investigateur)	3,71	4,85	1,84	2,12	3,7	10,0
	1,09 (0,50 ; 2,36)		1,91 (0,84 ; 4,36)		(< 0,1 ; 19,0)	(0,3 ; 44,5)

[a] La SG et la SSP ont été estimées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier.

[b] Le Hazard Ratio de chaque sous-groupe est dérivé d'un modèle des risques proportionnels de Cox avec le traitement comme seule covariable.

[c] L'intervalle de confiance sur l'ORR a été calculé en utilisant la méthode de Clopper-Pearson.

[d] Les statuts PD-L1+ CILT du microenvironnement tumoral étaient évalués qualitativement, et caractérisés comme “nombreux”, “intermédiaire”, et “rare” sur la base des évaluations d’anatomopathologistes. Les groupes “nombreux” et “intermédiaire” étaient associés pour définir le groupe “abondant”.

Les patients dont le site primitif du cancer évalué par l'investigateur était l'oropharynx ont été testés pour le HPV (déterminé par immunohistochimie p16 [IHC]). Le bénéfice en survie globale était observé indépendamment du statut HPV (HPV positif : HR = 0,63; IC 95% : 0,38 ; 1,04; HPV négatif : HR = 0,64 ; IC 95% : 0,40 ; 1,03 ; HPV indéterminé : HR = 0,78 ; IC 95% : 0,55 ; 1,10).

Les résultats rapportés par les patients (RRP) ont été évalués à l'aide de l'échelle EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H & N35 et EQ-5D à 3 niveaux. Après plus de 15 semaines de suivi, les patients traités par nivolumab ont montré des RRP stables, tandis que ceux issus du bras de traitement selon le choix de l'investigateur ont montré des baisses significatives dans le fonctionnement (par exemple physique, rôle, social) et l'état de santé, ainsi qu’une augmentation de la symptomatologie (par exemple fatigue, dyspnée, perte d'appétit, douleur, problèmes sensoriels, problèmes sociaux). Les données issues des RRP doivent être interprétées avec prudence dans le contexte d'une étude réalisée en ouvert.

Carcinome urothélial

Étude de phase 2 en ouvert (CA209275)
La sécurité et l’efficacité du nivolumab 3 mg/kg en monothérapie dans le traitement des patients atteints d’un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ont été évaluées dans une étude de phase 2, multicentrique, en ouvert et monobras (CA209275).
L’étude a inclus des patients (âgés de 18 ans et plus) qui présentaient une progression de la maladie pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine dans le cas d'une maladie à un stade avancé ou métastatique, ou qui présentaient une progression de la maladie dans les 12 mois suivant le traitement néoadjuvant ou adjuvant par chimiothérapie à base de sels de platine. Ces patients présentaient un statut de performance ECOG de 0 ou 1 et ont été inclus indépendamment du statut PD-L1 de leur tumeur. Les patients présentant des métastases cérébrales ou des métastases leptoméningées actives, une maladie auto-immune active ou un contexte médical nécessitant une immunosuppression par voie systémique, ont été exclus de l’étude. Les patients qui avaient reçu plus de 2 lignes de chimiothérapie antérieures avec des métastases hépatiques ont également été exclus.

Au total, 270 patients ayant reçu du nivolumab 3 mg/kg par voie intraveineuse pendant 60 minutes toutes les 2 semaines, avec un suivi minimum de 8,3 mois, ont pu être évalués en termes d’efficacité. 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 le début du traitement, et se sont ensuite poursuivies toutes les 8 semaines jusqu’à 48 semaines, puis toutes les 12 semaines jusqu’à progression de la maladie ou arrêt du traitement, selon ce qui est survenu le plus tardivement. 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, ne présentait pas de progression rapide de la maladie et tolérait le traitement à l’étude. Le critère principal d'efficacité était l’ORR, déterminé par RCIA. Les autres critères d'évaluation de l'efficacité étaient la durée de réponse, la SSP et la SG.

L’âge médian était de 66 ans (de 38 à 90) ; 55 % des patients étaient âgés de ≥ 65 ans et 14 % étaient âgés de ≥ 75 ans. La majorité des patients était de type caucasien (86 %) et de sexe masculin (78 %). Le statut de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (54 %) ou 1 (46 %).

Tableau 26 : Résultats d'efficacité (CA209275)[a]

	nivolumab (n = 270)
Réponse objective confirmée	54 (20,0%)
(IC 95%)	(15,4 ; 25,3)
Réponse complète (RC)	8 (3,0%)
Réponse partielle (PR)	46 (17,0%)
Maladie stable (MS)	60 (22,2%)
Durée médiane de réponse[b]	
Mois (intervalle)	10,4 (1,9^{+}-12,0^{+})
Délai médian de réponse	
Mois (intervalle)	1,9 (1,6 ; 7,2)
Survie sans progression	
Evènements (%)	216 (80%)
Médiane (IC 95%) mois	2,0 (1,9 ; 2,6)
Taux (IC 95%) à 6 mois	26,1 (20,9 ; 31,5)
Survie globale[c]	
Evènement (%)	154 (57%)
Médiane (IC 95%) mois	8,6 (6,05 ; 11,27)
Taux (IC 95%) à 12 mois	41,0 (34,8 ; 47,1)

	Taux d'expression tumorale de PD-L1	
	< 1%	**≥ 1%**
Réponse objective confirmée (IC 95%)	16% (10,3 ; 22,7) n = 146	25% (17,7 ; 33,6) n = 124
Durée médiane de réponse Mois (intervalle)	10,4 (3,7 ; 12,0^{+})	Non atteinte (1,9^{+} ; 12,0^{+})
Survie sans progression		
Médiane (IC 95%) mois	1,9 (1,8 ; 2,0)	3,6 (1,9 ; 3,7)
Taux (IC 95%) à 6 mois	22,0 (15,6 ; 29,2)	30,8 (22,7 ; 39,3)
Survie globale		
Médiane (IC 95%) mois	5,9 (4,37 ; 8,08)	11,6 (9,10 ; NE)
Taux (IC 95%) à 12 mois	34,0 (26,1 ; 42,1)	49,2 (39,6 ; 58,1)

"$^{+}$" Indique une donnée censurée.

[a] Suivi médian de 11,5 mois.

[b] Données incertaines en raison de la durée de réponse limitée.

[c] dont 4 décès liés au traitement : 1 pneumopathie inflammatoire, 1 insuffisance respiratoire aiguë, 1 insuffisance respiratoire et 1 insuffisance cardiovasculaire.

NE : non estimable

Les résultats d'analyses post-hoc exploratoires indiquent que chez les patients présentant une expression tumorale de PD-L1 faible (par exemple < 1%) à nulle, d'autres caractéristiques propres aux patients (par exemple métastases hépatiques, métastases viscérales, taux d'hémoglobine initiale < 10g/dL et statut de performance ECOG = 1) pourraient contribuer au résultat clinique.

Étude en ouvert de phase 1/2 (CA209032)
L'étude CA209032 était une étude de phase 1/2 en ouvert, multicohorte, comprenant une cohorte de 78 patients (dont 18 patients ont reçu un traitement autorisé en cross over par nivolumab 3 mg/kg et ipilimumab 1 mg/kg en association) dont les critères d'inclusion étaient similaires à ceux de l'étude CA209275, traités par nivolumab 3 mg/kg en monothérapie dans le carcinome urothélial. À un suivi minimum de 9 mois, l'ORR confirmé, évalué par l'investigateur, était de 24,4 % (IC 95 % : 15,3 ; 35,4). La durée médiane de réponse n'a pas été atteinte (4,4 à 16,6^{+} mois). La SG médiane était de 9,7 mois (IC 95 % : 7,26 ; 16,16) et les taux estimés de SG étaient de 69,2 % (IC : 57,7 ; 78,2) à 6 mois, et de 45,6 % (IC : 34,2 ; 56,3) à 12 mois.

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 chez les patients âgés de 75 ans ou plus dans le SCCHN et le mélanome adjuvant sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population. Les données chez les patients âgés de 65 ans ou plus dans le LHc sont trop limitées pour tirer des conclusions dans 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, des tumeurs malignes du tissu lymphoïde et des tumeurs malignes du système nerveux central (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Nivolumab en monothérapie
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 7,9 mL/h, 25,0 jours, et 86,6 µg/mL, sur la base d'analyses de pharmacocinétique de population.

La CL du nivolumab chez des patients atteints de LHc était environ 32 % plus faible que chez des patients atteints deCBNPC. La CL de référence du nivolumab chez des patients atteints d'un mélanome adjuvant était environ 40 % plus faible et la CL à l'état d'équilibre était environ 20 % plus faible que chez des patients atteints de mélanome avancé. Avec les données de tolérance disponibles, ces diminutions de la CL n'étaientpas cliniquement significatives.

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.

Nivolumab en association à l'ipilimumab
Lorsque nivolumab 1 mg/kg était administré en association à ipilimumab 3 mg/kg, la clairance de nivolumab a augmenté de 29% et la clairance d'ipilimumab a été augmentée de 9%, ce qui n'a pas été considéré comme cliniquement pertinent. Lorsque nivolumab 3 mg/kg était administré en association à ipilimumab 1 mg/kg, la clairance de nivolumab a augmenté de 1%, et la clairance de l'ipilimumab a été diminuée de 1,5%, ces changements n'étant pas considérés comme cliniquement pertinents.

Lorsqu'il est administré en association avec l'ipilimumab, la clairance de nivolumab est augmentée de 20% en présence d'anticorps anti-nivolumab et la clairance de l'ipilimumab est augmentée de 5,7% en présence d'anticorps anti-ipilimumab. Ces changements n'ont pas été considérés comme étant cliniquement pertinents.

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 solide, 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 ≥ 60 mL/min/1,73 m^2; n = 379), modérée (TFG < 60 et ≥ 30 mL/min/1,73 m^2; = 179), ou sévère (TFG <30 et ≥ 15 mL/min/1,73m^2; n = 2) comparativement à des patients présentant une fonction rénale normale (TFG ≥ 90 mL/min/1,73 m^2; 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 × à 1,5 × 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 ≤ 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 × à 3 × LSN et quel que soit le taux d'ASAT) ou sévère (BT > 3 × 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 foetus et une augmentation de la perte foetale. 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 foetale 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 (E433)
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
3 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 8 heures à 20°C-25°C à la lumière (cette période de 8 heures sur un total de 24 heures doit inclure 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.
Le flacon non ouvert peut être conservé à température ambiante contrôlée jusqu'à 25°C et à la lumière ambiante jusqu'à 48 heures.

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.
24 mL de solution à diluer stérile en flacon de 25 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

Plus d'un flacon de solution à diluer d'OPDIVO peut être nécessaire pour administrer la dose totale au patient.

Nivolumab en monothérapie
La dose prescrite pour le patient est de 240 mg ou 480 mg, administrés indépendamment du poids du patient, en fonction de l'indication (voir rubrique 4.2).

Nivolumab en association à l'ipilimumab
La dose prescrite au patient est donnée en mg/kg. En fonction de cette dose prescrite, calculer la dose totale à administrer.

- 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.

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, selon les instructions suivantes :
    - la concentration finale de la perfusion doit être comprise entre 1 et 10 mg/mL.
    - le volume total de la perfusion ne doit pas dépasser 160 mL. Pour les patients pesant moins de 40 kg, le volume total de la perfusion ne doit pas dépasser 4 mL par kilogramme de poids du patient.

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%). Afin de faciliter la préparation, la solution à diluer peut directement être transvasée dans une poche pré-remplie contenant le volume approprié de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou de solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5%).
- 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 30 ou 60 minutes selon la posologie.

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
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

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

EU/1/15/1014/001
EU/1/15/1014/002
EU/1/15/1014/003

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

Date de première autorisation: 19 juin 2015
Date de dernier renouvellement :

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. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES 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. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants du principe actif d'origine biologique

Bristol-Myers Squibb Company
6000 Thompson Road
East Syracuse, New York 13057
Etats Unis d'Amérique

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

Samsung Biologics Co. Ltd.
300, Songdo Bio Way (Daero)
Yeonsu-gu, Incheon, 21987
Corée

Swords Laboratories t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irlande

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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

Swords Laboratories t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irlande

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

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 PSUR 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**

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 à la carte d'alerte patient.

- **La carte d'alerte patient** doit contenir les éléments clefs suivants :

- Que le traitment 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
  - Effets indésirables cutanés 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 profesionnel 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 l'addendum du rapport d'étude final de l'étude CA209205 rapportant les données de survie globale et les données d'arrêt de traitement dans la cohorte C.	30 juin 2021
2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les données de SG finales pour l'étude CA209238 : étude de phase 3, randomisée, en double aveugle portant sur OPDIVO versus Yervoy chez des patients ayant subi une résection complète d'un mélanome de stade IIIb/c ou de stade IV.	T4/2020

3. Étude d'efficacité post-autorisation (Post Authorisation Efficacy Study, PAES) : Afin de déterminer la contribution d'ipilimumab à l'efficacité et à la toxicité de l'association de nivolumab et ipilimumab, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit conduire et soumettre les résultats d'une étude comparant l'efficacité et la tolérance du nivolumab en association à l'ipilimumab à nivolumab en monothérapie chez des patients adultes atteint d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable non précédemment traité et présentant un spectre de niveau d'expression de PD-L1 approprié. Cette étude devra être conduite conformément à un protocole convenu.	30 Septembre 2021

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.
Chaque flacon de 24 mL contient 240 mg de nivolumab

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: citrate de sodium dihydraté, chlorure de sodium, mannitol (E421), acide pentétique, polysorbate 80 (E433), 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
240 mg/24 mL

1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.
Pour usage unique.

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

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
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

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
EU/1/15/1014/003 flacon de 240 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.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ETIQUETTE FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

OPDIVO 10 mg/mL solution à diluer pour perfusion
nivolumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque mL de solution à diluer contient 10 mg de nivolumab.
Chaque flacon de 24 mL contient 240 mg de nivolumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: citrate de sodium dihydraté, chlorure de sodium, mannitol (E421), acide pentétique, polysorbate 80 (E433), hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

240 mg/24 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse
Pour usage unique.

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

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

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

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
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

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

EU/1/15/1014/003

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.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

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 intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Pour usage unique.

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. AUTRE

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

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

Veuillez 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 mélanome après une résection complète (un traitement suivant une intervention chirurgicale est appelé un traitement adjuvant)
- 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)
- des patients adultes atteints de lymphome de Hodgkin classique en rechute ou n'ayant pas répondu à des traitements antérieurs, y compris après une greffe de cellules souches autologues (une greffe de vos propres cellules souches)
- des patients adultes atteints de cancer avancé de la tête et du cou.
- des patients adultes atteints de carcinome urothélial avancé (cancer de la vessie et des voies urinaires).

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 cancéreuses du mélanome, du poumon, du rein, les cellules cancéreuses lymphoïdes, de la tête et du cou ou de la vessie.

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 cardiaques,** tels qu'un changement du rythme cardiaque ou de la fréquence cardiaque ou un rythme cardiaque anormal.
- **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, la parathyroïde 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, diminution des taux sanguins de calcium 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 une réaction sévère de la peau (connue comme une nécrolyse épidermique toxique et un syndrome de Stevens-Johnson). Les signes et symptômes d'une réaction sévère de la peau peuvent inclure une éruption cutanée, des démangeaisons et une desquamation de la peau (pouvant être fatale).
- **Inflammation des muscles** telle qu'une myocardite (inflammation du muscle cardiaque), une myosite (inflammation des muscles) et une rhabdomyolyse (raideur dans les muscles et les articulations, spasme musculaire). Les signes et les symptômes peuvent inclure une douleur musculaire, une raideur musculaire, une faiblesse musculaire, une douleur thoracique, ou une fatigue importante.
- **Un rejet de greffe d'organe solide**
- **Une réaction du greffon contre l'hôte**

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.

Veuillez 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.**

Complications d'une greffe de cellules souches utilisant les cellules souches d'un donneur (allogénique) après traitement avec OPDIVO. Ces complications peuvent être sévères et peuvent conduire au décès. Votre médecin vous surveillera pour tout signe de complications si vous avez reçu une greffe de cellules souches allogénique.

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 d'OPDIVO 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
OPDIVO ou OPDIVO en association à l'ipilimumab peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines; cependant, faites attention dans ces situations de manière à vous assurer qu'OPDIVO 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 (composant principal du sel pour cuisiner/sel de table) dans chaque mL de solution à diluer. OPDIVO contient 10 mg de sodium par flacon de 4 ml, 25 mg de sodium par flacon de 10 ml ou 60 mg de sodium par flacon de 24 ml, ce qui équivaut à 0,5 %, 1,25 % ou 3 % respectivement, de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé en sodium pour un adulte.

Vous trouverez aussi les messages clés de cette notice sur la carte d'alerte patient qui vous a été donnée par votre médecin. Il est important que vous conserviez cette 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
Lorsqu'OPDIVO est administré seul, la dose recommandée est soit de 240 mg administrés toutes les 2 semaines, soit 480 mg administrés toutes les 4 semaines, en fonction de l'indication.

Lorsqu'OPDIVO est administré en association à l'ipilimumab dans le traitement du cancer de la peau, 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 240 mg administrés toutes les 2 semaines, ou 480 mg administrés toutes les 4 semaines (phase en monothérapie).

Lorsqu'OPDIVO est administré en association à l'ipilimumab dans le traitement du cancer avancé du rein, la dose recommandée d'OPDIVO est de 3 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 240 mg administrés toutes les 2 semaines, ou 480 mg administrés toutes les 4 semaines (phase en monothérapie).

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.

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 30 ou 60 minutes, toutes les 2 semaines ou 4 semaines, en fonction de la dose que vous recevez.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 30 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 30 ou 60 minutes, toutes les 2 semaines ou 4 semaines, en fonction de la dose que vous recevez (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 d'OPDIVO.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés **avec OPDIVO seul** :

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)
- Baisse du nombre de certains globules blancs
- Diarrhées (liquides, selles molles ou pertes de selles), nausées
- Eruption cutanée, parfois avec vésicules, 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)
- Diminution de l'appétit
- Inflammation des nerfs (entraînant engourdissements, faiblesse, picotements, sensations de brûlures au niveau des bras et des jambes), maux de tête, sensations vertigineuses
- 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, les os (douleur musculo-squelettique) et les articulations (arthralgie)
- 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, diabète
- Déshydratation, augmentation des taux d'acide dans le sang
- Atteinte des nerfs causant engourdissement et faiblesse (neuropathie), inflammation des nerfs causée par l'organisme qui s'attaque lui-même, entraînant engourdissement, faiblesse, picotements ou sensation de brûlure (neuropathie auto-immune)
- Inflammation des yeux (provoquant douleur et rougeur), vision trouble, sécheresse des yeux
- Accélération du rythme cardiaque, inflammation de l'enveloppe du coeur et accumulation de liquide autour du cœur (affections du péricarde)
- Liquide autour des poumons
- Inflammation du pancréas (pancréatite), inflammation de l'estomac (gastrite)
- Inflammation du foie (hépatite)

- 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 (pseudo-polyarthrite rhyzomélique), inflammation des articulations (arthrite)
- Inflammation du rein, insuffisance rénale (y compris perte brutale de la fonction rénale)
- Douleur, douleur thoracique

Rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1000)
- Maladie causant l'inflammation ou l'augmentation de taille d'un ganglion lymphatique (lymphadénite de Kikuchi)
- Réaction allergique pouvant être fatale
- Acidité dans le sang due au diabète (acidocétose diabétique)
- 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 du cerveau
- Modification du rythme ou de la fréquence des battements cardiaques, rythme cardiaque anormal, inflammation du muscle cardiaque
- Maladie inflammatoire des vaisseaux sanguins
- Liquide dans les poumons
- Ulcère de l'intestin grêle
- Blocage des voies biliaires
- Desquamation de la peau, sévère et potentiellement mortelle (nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Stevens-Johnson)
- Maladie dans laquelle le système immunitaire s'attaque aux glandes qui hydratent le corps, telles que les glandes lacrymales et salivaires (syndrome de Sjögren), courbatures, sensibilité ou faiblesse musculaire, non liées à l'exercice physique (myopathie), inflammation des muscles (myosite), raideur dans les muscles et les articulations, spasme musculaire (rhabdomyolyse)

Les effets indésirables suivants ont été rapportés **avec OPDIVO 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), augmentation de l'activité de la glande thyroïde (pouvant entraîner un rythme cardiaque rapide, de la transpiration et une perte de poids)
- Diminution de l'appétit
- Maux de tête
- Essoufflement (dyspnée)
- Inflammation des intestins (colite), diarrhées (liquides, selles molles ou pertes de selles), vomissement, nausées, douleur de l'estomac
- Eruption cutanée, parfois avec vésicules, démangeaisons
- Douleur dans les articulations (arthralgie), douleurs dans les muscles et les os (douleurs musculo-squelettiques)
- Sensation de fatigue ou de faiblesse, fièvre

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)
- Infection grave du poumon (pneumonie), infections des voies aériennes supérieures, inflammation de l'œil (conjonctivite)
- 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, gonflement de la glande thyroïde, diabète
- Déshydratation
- 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), vision floue
- Accélération du rythme cardiaque
- Pression artérielle élevée (hypertension)
- Inflammation des poumons (pneumopathie inflammatoire, caractérisée par une toux et des difficultés à respirer), liquide autour des poumons, caillots sanguins, toux
- Aphtes et herpès labial (stomatite), inflammation du pancréas (pancréatite), constipation, sécheresse buccale
- Inflammation du foie
- Changement de la couleur de la peau par plaques (vitiligo), peau sèche, rougeur de la peau, perte inhabituelle ou affinement des cheveux, urticaire (démangeaisons)
- Inflammation des articulations (arthrite), spasmes musculaires, faiblesse musculaire
- Insuffisance rénale (y compris perte brutale de la fonction rénale)
- Œdème (gonflement), douleur, douleur thoracique, frissons

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)
- Bronchite
- Inflammation non infectieuse, temporaire et réversible, des membranes protectrices entourant le cerveau et la moelle épinière (méningite aseptique)
- Maladies chroniques associées à une accumulation de cellules inflammatoires dans différents organes et tissus, le plus fréquemment dans les poumons (sarcoïdose)
- Augmentation des taux d'acide dans le sang
- Acidité dans le sang due au diabète (acidocétose diabétique)
- 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 (neuropathie auto-immune) ; faiblesse musculaire et fatigue sans atrophie (myasthénie grave)
- Inflammation du cerveau
- Modification du rythme ou de la fréquence des battements cardiaques, rythme cardiaque anormal, inflammation du muscle cardiaque
- Perforation intestinale, inflammation de l'estomac (gastrite), inflammation du duodénum
- Maladie de la peau avec des plaques épaisses et rouges, souvent avec écailles argentées (psoriasis), affection sévère de la peau qui cause des taches rouges, souvent avec démangeaisons, similaires à l'éruption cutanée de la rougeole, atteignant d'abord les membres et parfois le visage et le reste du corps (érythème polymorphe)
- Desquamation cutanée sévère et pouvant être fatale (syndrome de Stevens-Johnson)
- 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), courbatures, sensibilité ou faiblesse musculaire, non liées à l'exercice physique (myopathie), inflammation des muscles (myosite), raideur dans les muscles et les articulations, spasme musculaire (rhabdomyolyse), inflammation des muscles causant de la douleur ou de la raideur (pseudopolyarthrite rhizomélique)
- Inflammation du rein

Rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1000)
- Desquamation de la peau, sévère et potentiellement mortelle (nécrolyse épidermique toxique)

Les autres effets indésirables ayant été rapportés (fréquence indéterminée) avec OPDIVO seul et/ou OPDIVO en association à l'ipilimumab incluent :
- Le rejet d'une greffe d'organe solide

- Un groupe de complications métaboliques survenant après un traitement du cancer, caractérisé par des niveaux élevés de potassium et de phosphate dans le sang, et des niveaux faibles de calcium dans le sang (syndrome de lyse tumorale)
- Un trouble inflammatoire (très probablement d'origine auto-immune) touchant les yeux, la peau et les membranes des oreilles, le cerveau et la moelle épinière (syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada)
- Inflammation de l'enveloppe du coeur et accumulation de liquide autour du cœur (affections du péricarde)
- Diminution de l'activité de la glande parathyroïde
- Maladies chroniques associées à une accumulation de cellules inflammatoires dans divers organes et tissus, le plus souvent dans les poumons (sarcoïdose)
- Inflammation non infectieuse temporaire et réversible des membranes protectrices entourant le cerveau et la moelle épinière (méningite aseptique)

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 seul ou 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)
- Taux de sucre élevés (hyperglycémie) ou faibles (hypoglycémie) dans le 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.
Le flacon non ouvert peut être conservé à température ambiante contrôlée jusqu'à 25°C et à la lumière ambiante jusqu'à 48 heures.

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 40 mg (dans 4 mL), 100 mg (dans 10 mL) ou 240 mg (dans 24 mL) de nivolumab.

- Les autres composants sont: citrate de sodium dihydraté, chlorure de sodium (voir rubrique 2 "OPDIVO contient du sodium"), mannitol (E421), acide pentétique, polysorbate 80 (E433), 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 1 flacon de 4 mL, 1 flacon de 10 mL ou 1 flacon de 24 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
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

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

Swords Laboratories t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irlande

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 Kft.
Tel: +370 52 369140

България
Bristol-Myers Squibb Kft.
Тел.: + 359 2 4942 480

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

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

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42-350)

Eesti
Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: +372 640 1030

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 2078 508

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: + 353 (0)1 483 3625

Ísland
Bristol-Myers Squibb AB hjá 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 Kft.
Tel: +371 66164750

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 9206 550

Malta
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 356 23976333

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

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 2606400

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

România
Bristol-Myers Squibb 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 20833 600

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

Plus d'un flacon de solution à diluer d'OPDIVO peut être nécessaire pour administrer la dose totale au patient.

Nivolumab en monothérapie :
La dose prescrite au patient est de 240 mg ou 480 mg administrés indépendamment du poids, en fonction de l'indication.

Nivolumab en association à l'ipilimumab :
La **dose prescrite** au patient est donnée en mg/kg. En fonction de cette dose prescrite, calculer la dose totale à administrer.

- 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.

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**, selon les instructions suivantes :
  - la concentration finale de la perfusion doit être comprise entre 1 et 10 mg/mL.
  - le volume total de la perfusion ne doit pas dépasser 160 mL. Pour les patients pesant moins de 40 kg, le volume total de la perfusion ne doit pas dépasser 4 mL par kilogramme de poids du patient.

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%). Afin de faciliter la préparation, la solution à diluer peut directement être transvasée dans une poche pré-remplie contenant le volume approprié de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou de solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5%).
- 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 30 ou 60 minutes, en fonction de la posologie**.

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.
Le flacon non ouvert peut être conservé à température ambiante contrôlée jusqu'à 25°C et à la lumière ambiante jusqu'à 48 heures.

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 8 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.