

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

YERVOY 5 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution contient 5 mg d'ipilimumab.

Un flacon de 10 mL contient 50 mg d'ipilimumab.

Un flacon de 40 mL contient 200 mg d'ipilimumab.

Ipilimumab est un anticorps monoclonal entièrement humain anti-CTLA-4 (IgG1 κ) produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant.

Excipients à effet notoire :

Chaque mL de solution à diluer contient 0,1 mmol de sodium, soit 2,30 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution stérile).

Solution claire à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle qui peut contenir quelques particules, et a un pH de 7,0 et une osmolarité de 260-300 mOsm/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Mélanome

YERVOY en monothérapie ou en association à nivolumab est indiqué dans le traitement des patients adultes et adolescents de 12 ans et plus atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique) (voir section 4.4 pour plus d'informations).

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

Carcinome à cellules rénales (CCR)

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

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

YERVOY est indiqué en association à nivolumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK.

Mésothéliome pleural malin (MPM)

YERVOY est indiqué en association à nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résecable.

Cancer colorectal (CRC) avec déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H)

YERVOY est indiqué en association à nivolumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (voir rubrique 5.1).

Carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO)

YERVOY est indiqué en association à nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résecable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 %.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et surveillé par des médecins spécialistes expérimentés dans le traitement du cancer.

Test PD-L1

Si cela est spécifié dans l'indication, la sélection des patients pour le traitement par YERVOY basée sur l'expression tumorale de PD-L1 doit être confirmée par un test validé (voir rubriques 4.1, 4.4, et 5.1).

Posologie

YERVOY en monothérapie

Mélanome

Adultes et adolescents de 12 ans et plus

Le traitement d'induction de YERVOY se fait à la dose de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse sur une période de 30-minutes, toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses. Sauf en cas d'intolérance, les patients doivent recevoir l'intégralité du traitement d'induction (4 doses), sans tenir compte de l'apparition de nouvelles lésions ou de la croissance des lésions existantes. L'évaluation de la réponse tumorale ne doit être effectuée qu'à la fin du traitement d'induction.

YERVOY en association avec le nivolumab

Mélanome

Chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 50 kg, la dose recommandée est de 3 mg/kg d'ipilimumab en association avec 1 mg/kg de nivolumab, administrée en intraveineux toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses. Ceci est ensuite suivi par une seconde phase durant laquelle nivolumab en monothérapie est administré en intraveineux à 240 mg toutes les 2 semaines **ou** à 480 mg toutes les 4 semaines (voir rubriques 5.1 et 5.2), comme présenté dans le Tableau 1. Pour la phase de monothérapie, la première dose de nivolumab doit être administrée :

- 3 semaines après la dernière dose de l'association de nivolumab à ipilimumab si la dose de 240 mg toutes les 2 semaines est utilisée ; ou
- 6 semaines après la dernière dose de l'association de nivolumab à ipilimumab si la dose de 480 mg toutes les 4 semaines est utilisée.

Chez les adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant moins de 50 kg, la dose recommandée est de 3 mg/kg d'ipilimumab en association avec 1 mg/kg de nivolumab, administrée en intraveineux toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses. Ceci est ensuite suivi par une seconde phase durant laquelle nivolumab en monothérapie est administré en intraveineux à 3 mg/kg toutes les 2 semaines **ou** à 6 mg/kg toutes les 4 semaines (voir rubriques 5.1 et 5.2), comme présenté dans le Tableau 1. Pour la phase de monothérapie, la première dose de nivolumab doit être administrée :

- 3 semaines après la dernière dose de l'association de nivolumab à ipilimumab si la dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines est utilisée ; **ou**
- 6 semaines après la dernière dose de l'association de nivolumab à ipilimumab si la dose de 6 mg/kg toutes les 4 semaines est utilisée.

Tableau 1 : Doses recommandées et temps de perfusion pour l'administration intraveineuse d'ipilimumab en association avec le nivolumab

	Phase en association, toutes les 3 semaines pour 4 cycles d'administration de doses	Phase de monothérapie
Nivolumab	Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus : 1 mg/kg pendant 30 minutes	Adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 50 kg) : 240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes Adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant moins de 50 kg) : 3 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 6 mg/kg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes
Ipilimumab	Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus : 3 mg/kg pendant 30 minutes	-

Carcinome à cellules rénales (CCR) et cancer colorectal (CRC) dMMR ou MSI-H

La dose recommandée est de 1 mg/kg d'ipilimumab en association avec 3 mg/kg de nivolumab, administrée 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 en intraveineux à 240 mg toutes les 2 semaines **ou** à 480 mg toutes les 4 semaines (CCR uniquement), 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 d'ipilimumab et nivolumab, en cas d'administration de la dose à 240 mg toutes les 2 semaines ; **ou**
- 6 semaines après la dernière dose en association d'ipilimumab et nivolumab, en cas d'administration de la dose à 480 mg toutes les 4 semaines (CCR uniquement).

Tableau 2 : Doses recommandées et temps de perfusion pour l'administration par voie intraveineuse d'ipilimumab en association avec le nivolumab dans le CCR et le CRC dMMR ou MSI-H

	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 (CCR uniquement)
Ipilimumab	1 mg/kg pendant 30 minutes	-

Mésothéliome pleural malin

La dose recommandée est d'1 mg/kg d'ipilimumab administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 6 semaines, en association avec 360 mg de nivolumab administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 3 semaines. Le traitement est poursuivi jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie.

Carcinome épidermoïde de l'œsophage

La dose recommandée est de 1 mg/kg d'ipilimumab administrée par voie intraveineuse, pendant 30 minutes toutes les 6 semaines, en association avec soit 3 mg/kg nivolumab toutes les 2 semaines, soit 360 mg de nivolumab toutes les 3 semaines administrée par voie intraveineuse, pendant 30 minutes. Le traitement est recommandé jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie.

YERVOY en association avec le nivolumab et une chimiothérapie

Cancer bronchique non à petites cellules

La dose recommandée est d'1 mg/kg d'ipilimumab, administré par voie intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 6 semaines, en association avec 360 mg de nivolumab, administré par voie intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 3 semaines, et une chimiothérapie à base de sels de platine administrée toutes les 3 semaines. Après 2 cycles de chimiothérapie, le traitement est poursuivi à la dose d'1 mg/kg d'ipilimumab, administré par voie intraveineuse toutes les 6 semaines, en association avec 360 mg de nivolumab toutes les 3 semaines. Le traitement est recommandé jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie.

Durée du traitement

Le traitement par YERVOY, en association avec le nivolumab, doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement. (et jusqu'à la durée maximale du traitement si celle-ci est spécifiée pour l'indication).

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 de YERVOY en association avec le nivolumab 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 fonctions hépatique et thyroïdienne doivent être évaluées avant l'instauration d'un traitement par YERVOY et avant chaque administration. De plus, tout signe ou symptôme évocateur d'effets indésirables immunologiques, tels que diarrhée et colite, doit être évalué pendant le traitement par YERVOY (voir tableaux 3A, 3B et la rubrique 4.4).

Enfants de moins de 12 ans

La sécurité et l'efficacité d'ipilimumab chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

Arrêt définitif du traitement ou suspension de doses

La prise en charge d'effets indésirables immunologiques peut nécessiter la suspension d'une dose ou l'arrêt définitif du traitement par YERVOY et l'instauration d'une corticothérapie systémique à hautes doses. Dans certains cas, l'ajout d'un traitement immunosuppresseur est à envisager (voir rubrique 4.4).

Les augmentations ou les diminutions de doses ne sont pas recommandées. Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et l'innocuité du traitement.

Les recommandations d'arrêt définitif du traitement ou de suspension de doses sont décrites dans les Tableaux 3A et 3B pour YERVOY en monothérapie, et dans le Tableau 3C pour YERVOY en association avec le nivolumab ou pour l'administration de la seconde phase de traitement (nivolumab en monothérapie) suivant la phase d'association. Les recommandations détaillées de la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique sont décrites à la rubrique 4.4.

Tableau 3A Quand arrêter définitivement YERVOY en monothérapie

Arrêter définitivement YERVOY chez les patients présentant les effets indésirables suivants. La prise en charge de ces effets indésirables peut également nécessiter un traitement systémique par corticostéroïdes à forte-dose si leur origine immunologique est avérée ou supposée (voir rubrique 4.4 pour les recommandations de prise en charge détaillées).	
Effets indésirables	Grade selon le NCI-CTCAE v4^a
Gastro-intestinal : Symptômes sévères (douleur abdominale, diarrhée sévère ou changement significatif du nombre de selles émises, sang dans les selles, hémorragie gastro-intestinale, perforation gastro-intestinale)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diarrhée ou colite de grade 3 ou 4
Hépatique : Elévation très importante des ASAT, des ALAT, ou de la bilirubine totale ou symptômes d'hépatotoxicité	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Elévation des ASAT, des ALAT ou de la bilirubine totale de grade 3 ou 4
Cutané : Eruption cutanée menaçant le pronostic vital (y compris syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique) ou prurit sévère étendu gênant les activités de la vie courante ou nécessitant une intervention médicale	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eruption cutanée de grade 4 ou prurit de grade 3
Neurologique : Apparition ou aggravation de neuropathie sévère sensitive ou motrice	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neuropathie sensitive ou motrice de grade 3 ou 4
Autres systèmes d'organes^b : (par exemple : néphrite, pneumopathie inflammatoire, pancréatite, myocardite non-infectieuse, diabète)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ réactions d'origine immunologique de grade $\geq 3^c$ ▪ affection oculaire d'origine immunologique de grade ≥ 2 ne répondant PAS à un traitement immunosuppresseur topique ▪ diabète de grade 4

^a Les effets indésirables sont gradés selon la classification du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.0 (NCI-CTCAE v4)

^b Tout autre effet indésirable d'origine immunologique avérée ou supposée doit être gradé selon le CTCAE. La décision d'arrêter le traitement par YERVOY doit être basée sur la gravité de l'effet.

^c Les patients présentant une endocrinopathie sévère (Grade 3 ou 4) contrôlée par un traitement hormonal substitutif peuvent poursuivre leur traitement.

Tableau 3B Quand suspendre les doses de YERVOY en monothérapie

Suspendre les doses de YERVOY^a chez les patients présentant les effets indésirables d'origine immunologique suivants. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations de prise en charge détaillées.	
Effets indésirables	Action
Gastro-intestinal : Diarrhée ou colite modérée non contrôlée par le traitement médical ou persistante (5-7 jours) ou récurrente.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspendre les doses jusqu'à la résolution de l'effet indésirable à un grade 1 ou à un grade 0 (ou retour à l'état initial). 2. En cas de résolution de l'effet indésirable, reprendre le traitement.^d 3. En cas de non résolution, poursuivre la suspension des doses jusqu'à résolution puis reprendre le traitement.^d 4. Arrêter YERVOY si pas de résolution à un grade 1 ou à un grade 0 ou si pas de retour à l'état initial.
Hépatique : Elévation des ASAT, ALAT ou de bilirubine totale de grade 2	
Cutané : Eruption cutanée modérée à sévère (Grade 3) ^b ou prurit étendu/intense (Grade 2) quelle que soit son origine	
Endocrinien : Effets indésirables sévères au niveau des glandes endocriniennes, telles que hypophysite et thyroïdite non suffisamment contrôlées par un traitement hormonal substitutif ou un traitement immunosuppresseur à hautes doses. Diabète de grade 3.	
Neurologique : Neuropathie motrice modérée (Grade 2) ^b inexpliquée, faiblesse musculaire, ou neuropathie sensitive (durant plus de 4 jours)	
Autres effets indésirables modérés^c	

^a La diminution des doses de YERVOY n'est pas recommandée.

^b Les effets indésirables sont gradés selon la classification du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.0 (NCI-CTCAE v4)

^c Tout autre effet indésirable de système d'organe considéré comme d'origine immunologique doit être classé selon le CTCAE. La décision de suspendre les doses doit être basée sur la gravité de l'effet.

^d Jusqu'à administration de la totalité des 4 doses ou jusqu'à 16 semaines à compter de la première dose, quel que soit l'événement survenant le premier.

Tableau 3C : Recommandations de modification du traitement par YERVOY en association avec le nivolumab ou pour l'administration de la seconde phase de traitement (nivolumab en monothérapie) suivant la phase d'association

Effets indésirables 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 ou 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

Effets indésirables d'origine immunologique	Sévérité	Modification de 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 de Grade 2 ou 3 symptomatiques, 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 ^a 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 cutanés d'origine immunologique	Eruption cutanée de Grade 3	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes
	Eruption cutanée de Grade 4 Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou nécrolyse épidermique toxique (NET)	Arrêt définitif du traitement 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 ^b
	Myocardite de Grade 3 ou 4	Arrêt définitif du traitement
Autres effets indésirables d'origine immunologique	Grade 3 (première apparition) Grade 4 ou Grade 3 récidivant ; Grade 2 ou 3 persistant malgré une modification de traitement ; impossibilité de réduire la dose de corticoïdes à 10 mg de prednisone ou équivalent par jour	Suspendre la(les) dose(s) 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 La recommandation pour l'utilisation d'un traitement substitutif hormonal est fournie en rubrique 4.4.

^b La tolérance de la reprise du traitement par ipilimumab en association avec le nivolumab, chez les patients ayant présentés précédemment une myocardite d'origine immunologique, n'est pas connue.

YERVOY en association avec le nivolumab 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.

Lorsque YERVOY est administré en association avec le nivolumab, 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 nivolumab en monothérapie peut être repris sur la base de l'évaluation individuelle du patient.

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de YERVOY en monothérapie chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Les données disponibles sont très limitées. YERVOY ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans.

La sécurité et l'efficacité de YERVOY en association avec le nivolumab chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies, sauf chez les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2.

Personnes âgées

Aucune différence en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été rapportée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans) traités par YERVOY. Les données des patients âgés de 75 ans et plus en première ligne dans le CCR sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population (voir rubrique 5.1). Aucune adaptation posologique n'est nécessaire dans cette population (voir rubrique 5.1).

Insuffisance rénale

La sécurité et l'efficacité de YERVOY chez les insuffisants rénaux n'ont pas été étudiées. D'après les résultats pharmacocinétiques dans la population étudiée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité de YERVOY chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'ont pas été étudiées. Sur la base des données de pharmacocinétique de population, aucun ajustement de dose spécifique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (voir rubrique 5.2). YERVOY doit être administré avec prudence chez les patients dont les taux de transaminases sont ≥ 5 x LSN ou les taux de bilirubine sont > 3 x LSN à l'état de base (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

YERVOY est pour usage intraveineux. Le temps de perfusion recommandé est de 30 minutes.

YERVOY peut être utilisé en administration intraveineuse sans dilution ou être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/mL (5 %) à des concentrations de 1 mg/mL à 4 mg/mL.

YERVOY ne doit pas être injecté en IV directe rapide ni en bolus IV.

Lorsqu'il est administré en association avec le nivolumab ou en association avec le nivolumab et une chimiothérapie, nivolumab doit être administré en premier suivi par YERVOY, puis par la chimiothérapie (si applicable) 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 à la substance active 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.

Evaluation du statut PD-L1

Lors de l'évaluation du statut PD-L1 de la tumeur, il est important de choisir une méthodologie validée et robuste.

Ipilimumab en association avec le nivolumab

Lorsqu'ipilimumab est administré en association, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit des autres composants du traitement en association avant l'initiation du traitement. Pour des informations complémentaires sur les mises en garde et précautions d'emploi associées au traitement nivolumab, se référer au RCP de nivolumab. 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 d'origine immunologique sont survenus à des fréquences plus élevées lorsque le nivolumab a été administré en association avec l'ipilimumab comparativement au nivolumab en monothérapie.

Des événements indésirables cardiaques et pulmonaires incluant des embolies pulmonaires ont aussi été rapportés avec le traitement en association. Les patients doivent être surveillés en continu 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. Ipilimumab en association avec le nivolumab 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 surveillés en continu (au moins jusqu'à 5 mois après la dernière perfusion), un effet indésirable avec ipilimumab en association avec le nivolumab pouvant survenir à tout moment pendant ou après l'arrêt du traitement.

Effets indésirables d'origine immunologique

Ipilimumab est associé à des effets indésirables inflammatoires résultant d'une réponse immunitaire élevée ou excessive (effets indésirables d'origine immunologique), vraisemblablement liée à son mécanisme d'action. Les effets indésirables d'origine immunologique, qui peuvent être sévères ou menaçant le pronostic vital, peuvent concerner les systèmes gastro-intestinaux, hépatiques, cutanés, nerveux, endocriniens ou d'autres systèmes d'organes. Bien que la plupart des effets indésirables d'origine immunologique apparaissent pendant la période d'induction, leur survenue plusieurs mois après la dernière administration d'ipilimumab a également été rapportée. La diarrhée, augmentation de la fréquence des selles, selles sanglantes, élévation des tests hépatiques, éruption cutanée et endocrinopathie doivent être considérés comme inflammatoires et liés à ipilimumab, sauf si une autre étiologie a été identifiée. Un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée sont essentiels pour minimiser les complications menaçant le pronostic vital.

Une corticothérapie systémique à forte dose avec ou sans traitement immunosuppresseur additionnel peut être nécessaire pour la prise en charge des effets indésirables sévères d'origine immunologique. Les recommandations de prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique observés avec ipilimumab en monothérapie ou en association avec le nivolumab sont décrites ci-dessous :

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 ipilimumab, ou ipilimumab en association avec le nivolumab doit être

suspendu, et des corticoïdes administrés. Si une immunosuppression par corticoïdes est utilisée pour traiter un effet indésirable relié à une thérapie combinée, une décroissance progressive des doses sur une période d'au moins un mois doit être initiée à partir de l'amélioration. Une diminution rapide des doses peut entraîner une aggravation ou une récurrence de l'effet indésirable. Des traitements immunosuppresseurs non stéroïdiens doivent être ajoutés en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'utilisation de corticoïdes.

Le traitement par ipilimumab en association avec le nivolumab 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.

Ipilimumab en association avec le nivolumab doit être définitivement arrêté en cas d'effet indésirable sévère récurrent d'origine immunologique, et pour tout effet indésirable d'origine immunologique mettant en jeu le pronostic vital.

Effets indésirables gastro-intestinaux d'origine immunologique

Ipilimumab en monothérapie

Ipilimumab est associé à des effets indésirables gastro-intestinaux graves d'origine immunologique. Des cas de perforation gastro-intestinale fatale ont été rapportés lors des essais cliniques (voir rubrique 4.8).

Chez les patients qui ont reçu ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie au cours d'une étude clinique de Phase 3 sur le mélanome (non résecable ou métastatique) avancé (étude MDX010-20, voir rubrique 5.1), le délai moyen d'apparition des effets indésirables immunologiques gastro-intestinaux sévères ou fatals (Grade 3-5) était de 8 semaines (5 à 13 semaines) après le début du traitement. En suivant les instructions de prise en charge spécifiées dans le protocole, une résolution (définie par une amélioration vers un Grade 1 ou inférieur ou vers un retour à l'état de départ) est survenue dans la plupart des cas (90 %) avec un délai moyen de 4 semaines (de 0,6 à 22 semaines) entre l'apparition et la résolution.

Les patients doivent être surveillés à la recherche de signes et de symptômes gastro-intestinaux évocateurs d'une colite ou d'une perforation gastro-intestinale d'origine immunologique. Les signes cliniques peuvent inclure une diarrhée, une augmentation de la fréquence de la motilité intestinale, une douleur abdominale, ou une hématochésie avec ou sans fièvre. Dans les essais cliniques, les colites d'origine immunologique étaient associées à des signes d'inflammation de la muqueuse, avec ou sans ulcérations, et une infiltration des lymphocytes et des neutrophiles. Des cas d'infection à cytomégalovirus/réactivation du cytomégalovirus ont été signalés après la commercialisation du produit chez des patients atteints de colite réfractaire aux corticostéroïdes d'origine immunologique. Un bilan infectieux des selles doit être effectué en cas de survenue d'une diarrhée ou d'une colite pour exclure une étiologie infectieuse ou autre.

Les recommandations de prise en charge d'une diarrhée ou colite sont établies en fonction de la gravité des symptômes (selon la classification du NCI-CTCAE v4). Les patients présentant une diarrhée légère à modérée (Grade 1 ou 2 – augmentation du nombre des selles jusqu'à 6 par jour) ou une suspicion de colite légère à modérée (par exemple, douleur abdominale ou sang dans les selles), peuvent poursuivre le traitement par ipilimumab. Un traitement symptomatique (par exemple loperamide, réhydratation) et une surveillance étroite sont conseillés. Si des symptômes légers à modérés récidivent ou persistent pendant 5 à 7 jours, les doses prévues d'ipilimumab doivent être suspendues et un traitement par corticostéroïdes (par exemple, prednisone 1 mg/kg par voie orale une fois par jour ou équivalent) doit être initié. En cas de résolution vers un grade 0-1 ou retour à l'état initial, le traitement par ipilimumab peut être repris (voir rubrique 4.2).

Le traitement par ipilimumab doit être définitivement arrêté chez les patients présentant des diarrhées ou colites sévères (Grade 3 ou 4) (voir rubrique 4.2), et l'administration de fortes doses systémiques de corticostéroïdes en IV doit être initiée immédiatement (la méthylprednisolone à 2 mg/kg/jour a été utilisée lors des essais cliniques). Une fois la diarrhée ou les autres symptômes contrôlés, l'initiation

de la diminution de la corticothérapie doit être fondée sur un jugement clinique. Au cours des essais cliniques, une diminution rapide de la corticothérapie (sur des périodes < 1 mois) a abouti à la récurrence des diarrhées ou des colites chez quelques patients. Des signes de perforation gastro-intestinale ou de péritonite doivent être recherchés.

L'expérience issue des essais cliniques sur la prise en charge des diarrhées ou colites réfractaires aux corticostéroïdes est limitée. L'ajout d'un autre agent immunosuppresseur aux corticostéroïdes doit être envisagé dans les cas de colite d'origine immunologique réfractaire aux corticoïdes, si d'autres causes sont exclues (y compris l'infection à cytomégalovirus/la réactivation du cytomégalovirus évaluée par PCR virale lors d'une biopsie, et toute autre étiologie virale, bactérienne et parasitaire). Au cours des essais cliniques, une dose unique d'infliximab 5 mg/kg était ajoutée sauf contre-indication. L'infliximab ne doit pas être utilisé en cas de suspicion de perforation gastro-intestinale ou de sepsis (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'infliximab).

Colite d'origine immunologique

Ipilimumab en association avec le nivolumab

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

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

La survenue de diarrhée ou colite de Grade 3 avec ipilimumab en association avec le nivolumab 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, ipilimumab en association avec le nivolumab 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, ipilimumab en association avec le nivolumab peut être repris si nécessaire 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 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, et ipilimumab en association avec le nivolumab doit être arrêté définitivement.

Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique

Ipilimumab en association avec le nivolumab

Des pneumopathies inflammatoires ou interstitielles sévères, dont des cas d'issue fatale, ont été observées avec ipilimumab en association avec le nivolumab (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 ou liée à la maladie doit être éliminée.

En cas de pneumopathie inflammatoire de Grade 3 ou 4, ipilimumab en association avec le nivolumab 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, ipilimumab en association avec le nivolumab doit être suspendu et une corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être débutée. Après amélioration, ipilimumab en association avec le nivolumab 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 2 à 4 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, et ipilimumab en association avec le nivolumab doit être arrêté définitivement.

Hépatotoxicités d'origine immunologique

Ipilimumab en monothérapie

Ipilimumab est associé à de graves hépatotoxicités d'origine-immunologique incluant des cas d'insuffisance hépatique fatale rapportés lors des essais cliniques (voir rubrique 4.8).

Chez les patients qui ont reçu ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie au cours de l'étude MDX010-20, le délai d'apparition d'une hépatotoxicité modérée à sévère ou fatale (Grade 2-5) était de 3 à 9 semaines après le début du traitement. En suivant les instructions de prise en charge spécifiées dans le protocole, le délai de résolution était de 0,7 à 2 semaines.

Les taux de transaminases et de bilirubine doivent être évalués avant chaque administration d'ipilimumab, car des changements précoces des paramètres biologiques peuvent être les prémices d'une hépatite d'origine immunologique (voir rubrique 4.2). Des élévations des tests hépatiques peuvent apparaître en l'absence de symptômes cliniques. L'élévation des transaminases (ALAT et ASAT) ou de la bilirubine totale doit être évaluée de façon à exclure d'autres causes d'atteinte hépatique, dont infection, progression tumorale ou médication concomitante et surveillée jusqu'à résolution. Les biopsies hépatiques de patients ayant présenté une hépatotoxicité d'origine immunologique ont montré des signes d'inflammation aiguë (neutrophiles, lymphocytes et macrophages).

Chez les patients présentant une élévation des transaminases ou de la bilirubine totale de grade 2, la dose programmée doit être suspendue et la fonction hépatique doit être surveillée jusqu'à résolution. Après amélioration, le traitement par ipilimumab peut être repris (voir rubrique 4.2).

Chez les patients présentant des élévations des transaminases ou de la bilirubine totale de grade 3 ou 4, le traitement doit être définitivement arrêté (voir rubrique 4.2), et l'administration systémique de corticostéroïdes à haute-dose en IV (par exemple, méthylprednisolone à 2 mg/kg/jour ou équivalent) doit être initié immédiatement. Chez ces patients, la fonction hépatique doit être surveillée jusqu'à normalisation. Après résolution des symptômes et amélioration durable ou retour à l'état initial des paramètres de la fonction hépatique, l'initiation de la diminution des corticostéroïdes doit être fondée sur un jugement clinique. Cette diminution doit être réalisée sur une période d'au moins 1 mois. Une élévation des tests hépatiques durant cette période peut être contrôlée par une hausse des doses de corticostéroïdes et un ralentissement du rythme de réduction des doses.

Chez les patients présentant une hausse significative des tests hépatiques réfractaire aux corticostéroïdes, l'ajout d'un agent immunosuppresseur aux corticostéroïdes peut être envisagé. Au cours des essais cliniques, le mycophénolate mofétil était utilisé chez les patients ne répondant pas au traitement par corticostéroïdes, ou chez les patients qui présentaient une élévation des tests hépatiques pendant la phase de diminution des doses de corticostéroïdes ne répondant pas à la hausse des doses de corticostéroïdes (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit du mycophénolate mofétil).

Ipilimumab en association avec le nivolumab

Des hépatites sévères ont été observées avec ipilimumab en association avec le nivolumab (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 ou liée à la maladie doit être éliminée.

En cas d'élévation de Grade 3 ou 4 des transaminases ou de la bilirubine totale, ipilimumab en association avec le nivolumab 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, ipilimumab en association avec le nivolumab 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, ipilimumab en association avec le nivolumab peut être repris si nécessaire 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 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, et ipilimumab en association avec le nivolumab doit être arrêté définitivement.

Effets indésirables cutanés d'origine-immunologique

L'utilisation d'ipilimumab ou d'ipilimumab en association avec le 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.

Ipilimumab en monothérapie

Ipilimumab est associé à de graves effets indésirables cutanés pouvant être d'origine immunologique. De rares cas de nécrolyse épidermique toxique (NET) (incluant le syndrome de Stevens-Johnson) ont été observés, dont des cas d'issue fatale. De rares cas de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ont aussi été rapportés dans les essais cliniques et lors du suivi post-commercialisation (voir rubrique 4.8).

Le DRESS se manifeste par une éruption cutanée avec éosinophilie, associée à une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : fièvre, lymphadénopathie, oedème du visage et atteinte viscérale (hépatique, rénale, pulmonaire). Le DRESS peut se caractériser par une longue période de latence (deux à huit semaines) entre l'exposition au médicament et la survenue de la maladie.

Les éruptions cutanées et prurits induits par ipilimumab étaient d'une manière prédominante légers ou modérés (Grade 1 ou 2) et répondaient à un traitement symptomatique. Chez les patients qui ont reçu ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie au cours de l'étude MDX010-20, le délai moyen d'apparition d'un effet indésirable cutané modéré à sévère ou fatal (Grade 2-5) était de 3 semaines (0,9 à 16 semaines) après le début du traitement. En suivant les instructions de prise en charge spécifiées dans le protocole, une résolution est survenue dans la plupart des cas (87 %), avec un délai moyen de 5 semaines (de 0,6 à 29 semaines) entre l'apparition et la résolution.

Les éruptions cutanées et prurits induits par ipilimumab doivent être pris en charge en fonction de leur gravité. Les patients présentant une éruption cutanée légère à modérée (Grade 1 ou 2) peuvent poursuivre le traitement par ipilimumab avec un traitement symptomatique (par exemple, des antihistaminiques). En cas d'éruptions cutanées légères à modérées ou de prurit léger qui persistent pendant 1 à 2 semaines et ne s'améliorent pas avec un traitement par dermocorticoïdes, un traitement par corticostéroïdes per os doit être initié (par exemple, prednisone 1 mg/kg une fois par jour ou équivalent).

Chez les patients présentant une éruption cutanée sévère (Grade 3), la dose prévue d'ipilimumab doit être suspendue. Si les symptômes initiaux régressent vers un grade 1 ou se résolvent, le traitement par ipilimumab peut être repris (voir rubrique 4.2).

Le traitement par ipilimumab doit être définitivement arrêté chez les patients présentant une éruption cutanée très sévère (Grade 4) ou un prurit sévère (Grade 3) (voir rubrique 4.2), et un traitement systémique par corticostéroïdes IV à hautes doses (par exemple, méthylprednisolone 2 mg/kg/jour) doit immédiatement être initié. Une fois l'éruption cutanée ou le prurit contrôlé, l'initiation de la diminution des corticostéroïdes doit être fondée sur un jugement clinique. Cette diminution doit être réalisée sur une période d'au moins 1 mois.

Ipilimumab en association avec le nivolumab

Des éruptions cutanées sévères ont été observées avec ipilimumab en association avec le nivolumab (voir rubrique 4.8). Ipilimumab en association avec le nivolumab 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 pris 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 ipilimumab en association avec le nivolumab doit être interrompu et le patient adressé à un service spécialisé pour évaluation et traitement. Si le patient a développé un SJS ou une NET lors de l'utilisation d'ipilimumab en association avec le nivolumab, l'arrêt définitif du traitement est recommandé (voir rubrique 4.2).

Effets indésirables neurologiques d'origine-immunologique

Ipilimumab en monothérapie

Ipilimumab est associé à des effets indésirables neurologiques graves d'origine-immunologique. Un syndrome de Guillain-Barré fatal a été rapporté lors des essais cliniques. Des symptômes de type myasthénique ont également été rapportés (voir rubrique 4.8). Les patients peuvent présenter une faiblesse musculaire ou une neuropathie sensitive.

Les neuropathies motrices inexplicées, faiblesses musculaires, ou neuropathies sensibles durant plus de 4 jours doivent être explorées, et une origine non-inflammatoire, tels que progression de la maladie, infections, syndromes métaboliques et médication concomitante, doit être exclue. Chez les patients présentant une neuropathie modérée (Grade 2) (motrice avec ou sans sensibilité) vraisemblablement liée à ipilimumab, la dose prévue doit être suspendue. Si les symptômes neurologiques régressent vers l'état initial, le patient peut reprendre le traitement par ipilimumab (voir rubrique 4.2).

Le traitement par ipilimumab doit être définitivement arrêté chez les patients présentant une neuropathie sensitive sévère (Grade 3 ou 4) suspectée d'être liée à ipilimumab (voir rubrique 4.2). Les patients doivent être traités selon les recommandations en vigueur pour la prise en charge de la neuropathie sensitive, et l'administration de corticostéroïdes IV (par exemple, méthylprednisolone 2 mg/kg/jour) doit être initié immédiatement.

Les signes d'une neuropathie motrice évolutive doivent être considérés comme étant d'origine-immunologique et pris en charge en conséquence. Le traitement par ipilimumab doit être définitivement arrêté chez les patients présentant une neuropathie motrice sévère (Grade 3 ou 4) quelle qu'en soit la cause (voir rubrique 4.2).

Néphrite et atteinte rénale d'origine immunologique

Ipilimumab en association avec le nivolumab

Des néphrites et des atteintes rénales sévères ont été observées avec le traitement ipilimumab en association avec le nivolumab (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, ipilimumab en association avec le nivolumab 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, ipilimumab en association avec le nivolumab 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, ipilimumab en association avec le nivolumab 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 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, et ipilimumab en association avec le nivolumab doit être arrêté définitivement.

Endocrinopathies d'origine-immunologique

Ipilimumab en monothérapie

Le traitement par ipilimumab peut provoquer une inflammation du système endocrinien, pouvant se manifester par une hypophysite, un hypopituitarisme, une insuffisance surrénalienne, une hypothyroïdie, un diabète sucré de type 1 et une acidocétose diabétique (voir rubriques 4.2 et 4.8), et les patients peuvent présenter des symptômes non spécifiques pouvant faire penser à d'autres causes telles que des métastases cérébrales ou une pathologie sous-jacente. Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont des maux de tête et une fatigue. Les symptômes peuvent aussi inclure une altération du champ visuel, des troubles du comportement, des troubles électrolytiques, et une hypotension. L'insuffisance surrénale aiguë, comme cause des symptômes du patient, doit être exclue. L'expérience clinique des endocrinopathies associées à ipilimumab est limitée.

Chez les patients qui ont reçu ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie au cours de l'étude MDX010-20, le délai d'apparition d'une endocrinopathie d'origine-immunologique modérée à très sévère (Grade 2-4) était de 7 à près de 20 semaines après le début du traitement. Les endocrinopathies d'origine-immunologique observées au cours des essais cliniques étaient généralement contrôlées par un traitement immunosuppresseur et un traitement hormonal substitutif.

En cas de signes d'insuffisance surrénale aiguë tels que déshydratation sévère, hypotension, ou choc, l'administration immédiate de corticostéroïdes IV à activité minéralocorticoïde est recommandée et une infection ou un sepsis doit être recherché chez le patient. En cas de signes d'insuffisance surrénale, sans crise aiguë, des examens complémentaires doivent être envisagés comprenant notamment une évaluation biologique et de l'imagerie. Une évaluation de la fonction endocrinienne via les résultats des tests biologiques doit être effectuée avant d'initier un traitement par corticostéroïdes. Si l'imagerie pituitaire ou si les tests biologiques de la fonction endocrinienne sont anormaux, la dose programmée d'ipilimumab doit être suspendue et un court traitement par corticostéroïdes à hautes doses (par exemple, dexaméthasone 4 mg toutes les 6 heures ou équivalent) est recommandé pour traiter l'inflammation de la glande affectée (voir rubrique 4.2). L'action du traitement par corticostéroïdes sur le dysfonctionnement de la glande est actuellement inconnu. Un traitement hormonal substitutif approprié doit également être initié. Un traitement hormonal substitutif au long cours peut s'avérer nécessaire.

En cas de diabète symptomatique, ipilimumab doit être suspendu et un traitement substitutif par insuline doit être débuté, si nécessaire. La surveillance de la glycémie doit être poursuivie afin de s'assurer que le traitement substitutif par insuline utilisé est approprié. Ipilimumab doit être arrêté définitivement en cas de diabète menaçant le pronostic vital.

Une fois les symptômes ou les anomalies biologiques contrôlés et que l'amélioration de l'état général du patient est patent, le traitement par ipilimumab peut être repris et l'initiation de la diminution des doses de corticostéroïdes doit être fondée sur un jugement clinique. Cette diminution doit être réalisée sur une période d'au moins 1 mois.

Ipilimumab en association avec le nivolumab

Des endocrinopathies sévères, incluant hypothyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne (incluant l'insuffisance cortico-surrénalienne secondaire), hypophysite (incluant l'hypopituitarisme), diabète sucré, et acidocétose diabétique ont été observées avec ipilimumab en association avec le nivolumab (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être surveillés pour déceler l'apparition de signes et symptômes d'endocrinopathie, d'hyperglycémie et des modifications de la fonction thyroïdienne (au début du traitement, à intervalles réguliers en cours de traitement, et si cliniquement indiqué). 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 faire penser 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, ipilimumab en association avec le nivolumab doit être suspendu, et un traitement substitutif en hormone thyroïdienne doit être débuté, si nécessaire. En cas d'hyperthyroïdie symptomatique, ipilimumab en association avec le nivolumab 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, ipilimumab en association avec le nivolumab peut être repris si nécessaire après réduction progressive des corticoïdes. La surveillance de la fonction thyroïdienne doit être poursuivie afin de s'assurer que le traitement substitutif hormonal utilisé est approprié. Ipilimumab en association avec le nivolumab 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, ipilimumab en association avec le nivolumab doit être suspendu, et une corticothérapie substitutive à une dose physiologique doit être débutée, si nécessaire. Ipilimumab en association avec le nivolumab 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, ipilimumab en association avec le nivolumab 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, ipilimumab en association avec le nivolumab peut être repris si nécessaire après réduction progressive des corticoïdes. Ipilimumab en association avec le nivolumab doit être arrêté définitivement en cas d'hypophysite menaçant le pronostic vital (Grade 4). La surveillance de la fonction pituitaire et des taux d'hormone doit être poursuivie afin de s'assurer que la corticothérapie substitutive utilisée est appropriée.

En cas de diabète symptomatique, ipilimumab en association avec le nivolumab 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 utilisé est approprié. Ipilimumab en association avec le nivolumab doit être arrêté définitivement en cas de diabète menaçant le pronostic vital.

Réactions à la perfusion

Ipilimumab en monothérapie ou en association avec le nivolumab

Des réactions liées à la perfusion sévères ont été rapportées dans les essais cliniques d'ipilimumab ou d'ipilimumab en association avec le nivolumab (voir rubrique 4.8). En cas de réaction à la perfusion sévère ou pouvant menacer le pronostic vital, la perfusion d'ipilimumab ou d'ipilimumab en association avec le nivolumab 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 ipilimumab ou ipilimumab en association avec le nivolumab 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.

Autres effets indésirables d'origine-immunologique

Ipilimumab en monothérapie

Les effets indésirables suivants, dont l'origine-immunologique est suspectée, ont été rapportés chez les patients traités par ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie au cours de l'étude MDX01020 : uvéite, éosinophilie, élévation du taux de lipase et glomérulonéphrite. De plus, des cas d'iritis, d'anémie hémolytique, d'élévation des taux d'amylase, de défaillance multiviscérale et de pneumopathie inflammatoire ont été rapportés chez les patients traités par ipilimumab 3 mg/kg + vaccin peptidique gp100, dans l'étude MDX010-20. Des cas de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, des décollements

séreux de la rétine, et de cystite non infectieuse ont été rapportés post-commercialisation (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Si ces effets sont sévères (Grade 3 ou 4), ils peuvent nécessiter un traitement immédiat par corticostéroïdes systémiques à hautes doses et l'arrêt du traitement par ipilimumab (voir rubrique 4.2). Pour les uvéites, iritis, décollement séreux de la rétine ou épisclérites liées à un traitement par ipilimumab, un traitement par corticostéroïdes en collyre doit être prescrit. Une perte de vision transitoire a été rapportée chez des patients présentant une inflammation oculaire liée à ipilimumab.

Un rejet de greffe d'organe solide a été rapporté dans le suivi post-commercialisation chez des patients traités par ipilimumab. Le traitement par ipilimumab peut augmenter le risque de rejet chez les receveurs de greffe d'organe solide. Le bénéfice du traitement par ipilimumab par rapport au risque d'un possible rejet d'organe doit être pris en considération chez ces patients.

Ipilimumab en monothérapie ou en association avec un inhibiteur du PD-1 ou PD-L1

On a observé une lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) avec ipilimumab en monothérapie et ipilimumab en association avec un inhibiteur PD-1 ou PD-L1 (y compris avec nivolumab). Des précautions doivent être prises lorsqu'ipilimumab est administré en monothérapie ou en association avec un inhibiteur PD-1 ou PD-L1. Si la LHH est confirmée, l'administration d'ipilimumab ou ipilimumab en association avec un inhibiteur PD-1 ou PD-L1 doit être interrompue et un traitement de la LHH doit être initié.

Ipilimumab en association avec le nivolumab

Les effets indésirables d'origine immunologique suivants ont été rapportés chez moins de 1 % des patients traités par ipilimumab en association avec le nivolumab dans les essais cliniques quels que soient la dose et le type de tumeur : 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, des décollements séreux de la rétine, et de cystite non infectieuse ont été rapportés après commercialisation (voir rubriques 4.2 et 4.8). Une perte de vision transitoire a été rapportée chez des patients présentant une inflammation oculaire liée à ipilimumab.

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 ipilimumab en association avec le nivolumab doit être suspendu et des corticoïdes doivent être administrés. Après amélioration, ipilimumab en association avec le nivolumab peut être repris après réduction progressive des corticoïdes. Ipilimumab en association avec le nivolumab doit être définitivement arrêté en cas d'effet indésirable sévère récurrent d'origine immunologique, et pour tout effet indésirable d'origine immunologique mettant en jeu le pronostic vital.

Des cas de myotoxicité (myosite, myocardite et rhabdomyolyse), dont certains d'issue fatale, ont été rapportés avec ipilimumab en association avec le nivolumab. 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, ipilimumab en association avec le nivolumab doit être suspendu ou arrêté (voir rubrique 4.2), et un traitement approprié instauré.

Le diagnostic de myocardite exige un haut degré de suspicion. Les patients présentant des symptômes cardiaques ou cardio-pulmonaires doivent être évalués pour une myocardite potentielle. 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 avec le nivolumab doit être suspendu ou définitivement interrompu (voir rubrique 4.2).

Précautions spécifiques à la maladie

Mélanome

Les patients atteints de mélanome oculaire, de mélanome primitif du SNC et de métastases cérébrales actives n'ont pas été inclus dans l'étude MDX010-20 (voir rubrique 5.1).

Les patients avec un mélanome oculaire n'ont pas été inclus dans l'étude clinique CA184-169. Cependant, les patients avec des métastases cérébrales ont été inclus dans cette étude, s'ils n'avaient pas de symptômes neurologiques liés aux lésions cérébrales métastatiques et s'ils ne nécessitaient pas ou ne recevaient pas de corticothérapie dans les 10 jours précédents le début du traitement par ipilimumab (voir rubrique 5.1).

Les patients atteints de mélanome oculaire, de métastases cérébrales actives et ayant préalablement reçu de l'ipilimumab n'ont pas été inclus dans l'étude pédiatrique CA184-070 (voir section 5.1).

Les patients atteints de mélanome oculaire, de métastases cérébrales actives et ayant préalablement reçu un traitement ciblant le CTLA-4, le PD-1, le PD-L1, ou le CD137 n'ont pas été inclus dans l'étude pédiatrique CA184-178 (voir section 5.1).

Les patients présentant un score de performance initial ≥ 2 , des métastases cérébrales actives ou une maladie auto-immune, ainsi que les patients qui avaient reçu un traitement immunosuppresseur par voie systémique avant l'entrée dans l'étude ont été exclus des études cliniques d'ipilimumab en association avec le nivolumab. Les patients ayant un mélanome oculaire/uvéal ont été exclus des études cliniques conduites dans le mélanome. En l'absence de données, nivolumab doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel au cas par cas.

Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la SSP pour l'association d'ipilimumab à nivolumab a été établie uniquement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1. L'amélioration de la SG était similaire entre ipilimumab en association avec le nivolumab 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).

Carcinome à cellules rénales

Les patients présentant des antécédents de métastases cérébrales, une maladie auto-immune active, ou des conditions médicales nécessitant une immunosuppression systémique ont été exclus des essais cliniques portant sur ipilimumab en association avec le nivolumab (voir rubriques 4.5 et 5.1). En l'absence de données, ipilimumab en association avec 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 une maladie auto-immune active, une pneumopathie interstitielle symptomatique, des conditions médicales nécessitant une immunosuppression systémique, des métastases cérébrales actives (non traitées), qui ont reçu un traitement systémique préalable pour une maladie avancée, ou qui présentent des mutations sensibilisantes de l'EGFR ou des translocations ALK, ont été exclus de l'étude pivot conduite en première ligne du traitement du CBNPC (voir rubriques 4.5 et 5.1). Les données disponibles chez les patients âgés (≥ 75 ans) sont limitées (voir rubrique 5.1). Chez ces patients, l'ipilimumab en association avec le nivolumab et une chimiothérapie doit être utilisé avec précaution après évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel au cas par cas.

Mésothéliome pleural malin

Les patients présentant un mésothéliome primitif péritonéal, péricardique, des testicules ou de la tunique vaginale, une maladie pulmonaire interstitielle, une maladie auto-immune active, des conditions médicales nécessitant une immunosuppression systémique, et des métastases cérébrales (à moins d'une résection chirurgicale ou d'une radiothérapie stéréotaxique, et sans évolution dans les 3 mois précédant l'inclusion dans l'étude) ont été exclus de l'étude pivot dans le traitement de première ligne du MPM (voir rubriques 4.5 et 5.1). En l'absence de données, ipilimumab en association avec le nivolumab doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel au cas par cas.

Cancer colorectal dMMR ou MSI-H

Les patients présentant un score de performance initial ≥ 2 , des métastases cérébrales actives ou des métastases leptoméningées, une maladie auto-immune active, ou un contexte médical nécessitant le recours à une immunosuppression par voie systémique ont été exclus de l'essai clinique dans le cancer colorectal métastatique dMMR ou MSI-H (voir rubriques 4.5 et 5.1). En l'absence de données, ipilimumab en association avec le nivolumab doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel au cas par cas.

Carcinome épidermoïde de l'œsophage

Les patients présentant un score de performance initial ≥ 2 , des antécédents de métastases cérébrales, une maladie auto-immune active, un contexte médical nécessitant une immunosuppression par voie systémique, ou à haut risque de saignements ou de fistule due à une invasion tumorale apparente dans les organes adjacents à la tumeur œsophagienne ont été exclus de l'essai clinique conduit dans le CEO (voir rubriques 4.5 et 5.1). En l'absence de données, ipilimumab en association avec le nivolumab doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel au cas par cas.

Dans l'essai clinique en première ligne du CEO, un nombre plus élevé de décès a été observé dans les 4 premiers mois avec ipilimumab en association avec le nivolumab comparé à la chimiothérapie. Les médecins doivent prendre en considération l'apparition retardée de l'effet d'ipilimumab en association avec le nivolumab avant d'initier le traitement chez les patients présentant des caractéristiques de moins bon pronostic et/ou une maladie agressive (voir rubrique 5.1).

Patients atteints de maladie auto-immune

Les patients ayant des antécédents de maladie auto-immune (mis à part les patients atteints de vitiligo et de déficiences endocriniennes correctement contrôlées tel qu'une hypothyroïdie), y compris ceux devant recevoir un traitement immunosuppresseur par voie systémique pour traiter une maladie auto-immune pré-existante ou suite à une greffe d'organe n'ont pas été étudiés lors des essais cliniques. Ipilimumab est un potentialisateur des cellules-T qui stimule la réponse immunitaire (voir rubrique 5.1) et peut interférer avec la thérapie immunosuppressive, entraînant une exacerbation de la pathologie sous-jacente ou une augmentation du risque de rejet de greffe. Ipilimumab doit être évité chez les patients souffrant d'une maladie auto-immune active sévère, pour laquelle une activation immunologique supplémentaire pourrait potentiellement et de façon imminente menacer le pronostic vital. Chez les autres patients ayant des antécédents de maladie auto-immune, ipilimumab doit être utilisé avec précaution après avoir minutieusement évalué le rapport bénéfice-risque individuel potentiel.

Patients sous régime hyposodé contrôlé

Ce médicament contient 23 mg de sodium par flacon de 10 mL et 92 mg de sodium par flacon de 40 mL, équivalent respectivement à 1,15 % et 4,60 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte. A prendre en compte lors du traitement des patients suivant un régime hyposodé contrôlé.

Administration concomitante avec vémurafénib

Dans une étude de Phase I, des augmentations asymptomatiques de grade 3 des transaminases (ALAT/ASAT > 5 x LSN) et de la bilirubine (bilirubine totale > 3 x LSN) ont été rapportées lors de l'administration concomitante d'ipilimumab (3 mg/kg) et de vémurafénib (960 mg deux fois par jour ou 720 mg deux fois par jour). Sur base de ces données préliminaires, l'administration concomitante d'ipilimumab et de vémurafénib n'est pas recommandée.

Administration séquentielle avec le vémurafénib

Dans une étude de Phase 2, chez les patients présentant un mélanome métastatique avec une mutation BRAF, il a été observé une incidence plus élevée des effets indésirables cutanés de grade 3 et plus après l'administration séquentielle de vémurafénib suivi par 10 mg/kg d'ipilimumab, comparativement à un traitement par ipilimumab seul. Des précautions sont à prendre lorsque l'ipilimumab est administré après une administration antérieure de vémurafénib.

Population pédiatrique

Des données limitées de tolérance, mais pas à long terme, sont disponibles sur l'utilisation d'ipilimumab chez les adolescents de 12 ans et plus.

Les données disponibles sont très limitées chez les enfants de moins de 12 ans. Ainsi, ipilimumab ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans.

Avant d'initier un traitement par ipilimumab en monothérapie chez les adolescents de 12 ans et plus, les médecins sont invités à évaluer avec précaution les caractéristiques individuelles du patient, en prenant en considération les données limitées disponibles, les bénéfices observés et la toxicité d'ipilimumab en monothérapie dans la population pédiatrique (voir sections 4.8 et 5.1).

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

Ipilimumab est un anticorps monoclonal humain qui n'est pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 (CYPs) ou d'autres enzymes métabolisant les médicaments.

Une étude d'interaction médicamenteuse menée chez les adultes avec ipilimumab administré seul et en association avec une chimiothérapie (dacarbazine ou paclitaxel/carboplatine) a été conduite pour évaluer l'interaction avec les isoenzymes CYP (particulièrement CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 et CYP3A4) chez des patients atteints d'un mélanome avancé naïfs de traitement. Aucune interaction pharmacocinétique médicamenteuse cliniquement pertinente n'a été observée entre ipilimumab et paclitaxel/carboplatine, dacarbazine ou son métabolite, le 5-aminoimidazole-4-carboxamide (AIC).

Autres formes d'interaction

Corticostéroïdes

Avant l'instauration d'un traitement par ipilimumab, l'utilisation de corticostéroïdes systémiques doit être évitée car ils pourraient interférer avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité d'ipilimumab. Néanmoins, les corticostéroïdes systémiques ou d'autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés après l'instauration d'un traitement par ipilimumab pour traiter les effets indésirables d'origine-immunologique. L'utilisation de corticostéroïdes systémiques après l'instauration d'un traitement par ipilimumab ne paraît pas altérer l'efficacité d'ipilimumab.

Anticoagulants

L'utilisation d'anticoagulants est connue pour augmenter le risque d'hémorragie gastrointestinale. Etant donné que l'hémorragie gastrointestinale est un effet indésirable d'ipilimumab (voir section 4.8), les patients nécessitant un traitement anticoagulant concomitant doivent être surveillés étroitement.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de YERVOY chez la femme enceinte. Les études de reproduction effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'IgG1 humaine traverse la barrière placentaire. Le risque potentiel du traitement pour le fœtus en cours de développement n'est pas connu. YERVOY ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez les femmes susceptibles de procréer n'utilisant pas une méthode de contraception efficace, à moins que le bénéfice clinique attendu soit supérieur au risque potentiel.

Allaitement

De très faibles concentrations d'ipilimumab ont été retrouvées dans le lait maternel chez des singes *Cynomolgus* traités pendant la grossesse. On ignore si ipilimumab est excrété dans le lait humain. La sécrétion des IgGs dans le lait humain est généralement limitée et les IgGs ont une faible biodisponibilité par voie orale. Une exposition systémique importante du nourrisson n'est pas attendue et aucun effet de l'allaitement sur le nouveau-né/nourrisson n'est anticipé. Cependant, étant donné le risque potentiel d'effet indésirable pour l'enfant allaité, il faudra décider soit d'arrêter l'allaitement soit d'arrêter le traitement par YERVOY, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'effet d'ipilimumab sur la fertilité. Par conséquent, l'effet d'ipilimumab sur la fertilité masculine ou féminine n'est pas connu.

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

YERVOY a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Du fait des effets indésirables possibles tels que la fatigue (voir rubrique 4.8), les patients doivent être avisés d'être prudents lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines tant qu'ils ne sont pas certains qu'ipilimumab n'altère pas leur vigilance.

4.8 Effets indésirables

Ipilimumab en monothérapie (voir section 4.2)

a. Résumé du profil de sécurité

Ipilimumab a été administré chez environ 10 000 patients, dans le cadre d'un programme clinique évaluant son utilisation à différentes doses et sur différents types de tumeur. Sauf précision contraire, les données ci-dessous reflètent l'exposition à ipilimumab à la dose de 3 mg/kg dans les essais cliniques sur le mélanome. Au cours de l'étude clinique de Phase 3 MDX010-20 (voir rubrique 5.1), les patients ont reçu une moyenne de 4 doses (1-4).

Ipilimumab est le plus souvent associé à des effets indésirables résultant d'une activité immunitaire augmentée ou excessive. La plupart, dont des effets sévères, se sont résolus après l'instauration d'un traitement médical approprié ou l'arrêt d'ipilimumab (voir rubrique 4.4 pour la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 10 % des patients), chez les patients qui ont reçu ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie au cours de l'étude MDX010-20, étaient les suivants : diarrhée, éruption cutanée, prurit, fatigue, nausée, vomissement, diminution de l'appétit et douleur abdominale. La plupart étaient d'intensité légère à modérée (Grade 1 ou 2). *Ipilimumab* a été arrêté suite à des effets indésirables chez 10 % des patients.

b. Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez les patients présentant un mélanome avancé qui étaient traités par ipilimumab 3 mg/kg au cours des essais cliniques (n = 767) et issus de la surveillance post-commercialisation sont présentés dans le Tableau 4.

Ces effets sont présentés par système classe organe et par ordre de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; 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. Les taux d'effets indésirables d'origine immunologique chez les patients HLA-A2*0201 positifs qui ont reçu ipilimumab au cours de l'étude MDX010-20 étaient similaires à ceux observés dans l'ensemble du programme clinique.

Le profil de tolérance d'ipilimumab à 3 mg/kg chez des patients naïfs de chimiothérapie poolé au travers des études cliniques de Phase 2 et 3 (N = 75 ; traités) chez des patients naïfs de traitement dans deux études observationnelles rétrospectives (N = 273 et N = 157), et dans l'étude CA184-169 (N = 362) était similaire à celui observé chez les patients atteints d'un mélanome avancé ayant déjà reçu un traitement.

Les données de tolérance pour des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique, traités par ipilimumab (3 mg/kg avec un suivi minimum de 3 ans) et inclus dans une étude internationale, prospective, observationnelle, CA184-143 (N = 1 151) étaient similaires à ce qui avait été rapporté dans les études cliniques avec ipilimumab dans le mélanome avancé.

Tableau 4 : Effets indésirables observés chez les patients présentant un mélanome avancé, traités par ipilimumab 3 mg/kg^a

Infections et infestations	
Fréquent	sepsis ^b , infection des voies urinaires, infection des voies respiratoires
Peu fréquent	choc septique ^b , pneumonie
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Fréquent	douleur tumorale
Peu fréquent	syndrome paranéoplasique
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	anémie, lymphopénie, thrombopénie, neutropénie
Peu fréquent	anémie hémolytique ^b , éosinophilie
Fréquence indéterminée	lymphohistiocytose hémophagocytaire ^c
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	hypersensibilité
Très rare	réaction anaphylactique
Fréquence indéterminée	rejet de greffe d'organe solide ^c
Affections endocriniennes	
Fréquent	Hypopituitarisme (y compris hypophysite) ^c , hypothyroïdie ^c
Peu fréquent	insuffisance surrénale ^c , insuffisance corticosurrénalienne secondaire ^d hyperthyroïdie ^c , hypogonadisme
Rare	thyroïdite auto immune ^d , thyroïdite ^d

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	diminution de l'appétit
Fréquent	déshydratation, hypokaliémie, diminution du poids, hyponatrémie
Peu fréquent	alkalose, hypophosphatémie, syndrome de lyse tumorale, hypocalcémie ^d
Rare	Diabète sucré de type 1 (incluant acidocétose diabétique) ^h
Affections psychiatriques	
Fréquent	état confusionnel, dépression
Peu fréquent	modifications de l'état mental, baisse de la libido
Affections du système nerveux	
Fréquent	neuropathie sensitive périphérique, sensation vertigineuse, céphalées, léthargie, neuropathie crânienne, œdème cérébral, neuropathie périphérique
Peu fréquent	syndrome de Guillain-Barré ^{b,c} , méningite (aseptique), neuropathie centrale auto-immune (encéphalite) ^d , syncope, ataxie, tremblement, myoclonies, dysarthrie
Rare	myasthénie grave ^d
Fréquence indéterminée	myélite
Affections oculaires	
Fréquent	vision trouble, douleur oculaire
Peu fréquent	uvéïte ^c , hémorragie vitreuse, iritis ^c , oedème oculaire ^d , blépharite ^d , diminution de l'acuité visuelle, sensation de corps étrangers dans les yeux, conjonctivite
Rare	syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ^c , décollement séreux de la rétine
Affections cardiaques	
Fréquent	arythmie, fibrillation auriculaire
Affections vasculaires	
Fréquent	hypotension, flush, bouffées de chaleur
Peu fréquent	vascularite, angiopathie ^b , ischémie périphérique, hypotension orthostatique
Rare	artérite temporale ^d
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	dyspnée, toux, rhinite allergique
Peu fréquent	insuffisance respiratoire, syndrome de détresse respiratoire aiguë ^b , infiltration pulmonaire, oedème pulmonaire, pneumopathie inflammatoire
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	diarrhée ^c , vomissement, nausée, constipation, douleur abdominale
Fréquent	hémorragie gastro-intestinale, colite ^{b,c} , reflux gastro-œsophagien, inflammation des muqueuses ^d , gastroentérite, stomatite
Peu fréquent	perforation gastro-intestinale ^{b,c} , perforation du gros intestin ^{b,c} , perforation intestinale ^{b,c} , péritonite ^b , diverticulite, pancréatite, entérocolite, ulcère gastrique, ulcère du gros intestin, œsophagite, iléus ^d , proctite ^d
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	anomalies de la fonction hépatique
Peu fréquent	insuffisance hépatique ^{b,c} , hépatite, hépatomégalie, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Eruption cutanée ^c , prurit ^c
Fréquent	dermatite, érythème, vitiligo, urticaire, eczéma ^d , alopecie, sueurs nocturnes, peau sèche
Peu fréquent	nécrolyse épidermique toxique ^{b,c} , vascularite leucocytoclasique, exfoliation de la peau, changement de la couleur des cheveux ^d ,
Rare	érythème polymorphe ^d , psoriasis ^d , réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ^d
Fréquence indéterminée	pemphigoïde

Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	douleur musculo-squelettique ^f
Fréquent	arthralgie, myalgie, spasmes musculaires, arthrite
Peu fréquent	pseudo polyarthrite rhizomélique, myosite ^d , faiblesse musculaire ^d
Rare	polymyosite ^d
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	insuffisance rénale ^b
Peu fréquent	glomérulonéphrite ^c , néphrite auto-immune ^d , acidose tubulaire rénale, hématurie ^d , cystite non infectieuse ^g , protéinurie ^d
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	aménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	fatigue, réaction au site d'injection, fièvre, œdème, douleur
Fréquent	frissons, asthénie, état grippal ^d
Peu fréquent	défaillance multiviscérale ^{b,c} , syndrome de réponse inflammatoire systémique ^d , réaction liée à la perfusion
Investigations	
Fréquent	augmentation du taux d'ALAT ^c , augmentation du taux d'ASAT ^c , augmentation des phosphatases alcalines sanguines ^d , augmentation de la bilirubinémie, augmentation du taux de lipase ^c
Peu fréquent	augmentation des gamma-glutamyltransférases ^d , augmentation de la créatininémie, augmentation du taux sanguin de TSH, diminution du taux sanguin de cortisol, diminution du taux sanguin de corticotrophine, augmentation du taux sanguin d'amylase ^c , anticorps antinucléaires positifs ^d , diminution du taux sanguin de testostérone
Rare	diminution du taux sanguin de TSH ^d , diminution de la thyroxine ^d , prolactine sanguine anormale ^d

Les fréquences des effets indésirables présentées dans le Tableau 4 peuvent ne pas être attribuables en totalité à l'ipilimumab, mais peuvent être en partie dues à la maladie sous-jacente.

^a Les fréquences sont basées sur les données poolées de 9 essais clinique évaluant ipilimumab à la dose de 3 mg/kg dans le traitement du mélanome.

^b Dont des issues fatales.

^c Des informations supplémentaires sur ces effets indésirables inflammatoires potentiels sont fournies dans la section "Description de certains effets indésirables" et dans la rubrique 4.4. Les données présentées dans ces rubriques reflètent principalement l'expérience issue de l'étude de Phase 3 MDX010-20.

^d Des données en dehors des 9 essais cliniques achevés dans le mélanome ont été incluses pour la détermination des fréquences.

^e Événement rapporté post-commercialisation (voir aussi rubrique 4.4)

^f Douleur musculo-squelettique est un terme composite qui inclut douleur dorsale, douleur osseuse, douleur musculo-squelettique du thorax, gêne musculosquelettique, myalgie, douleur cervicale, douleur des extrémités et douleur rachidienne.

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

^h Diabète sucré de type 1 pouvant être associé à une acidocétose diabétique

Des effets indésirables supplémentaires, non listés dans le Tableau 4, ont été rapportés chez des patients qui ont reçu d'autres doses (soit < ou > 3 mg/kg) d'ipilimumab au cours des essais cliniques sur le mélanome. Ces effets supplémentaires sont survenus à une fréquence < 1 % sauf indication contraire : méningisme, myocardite, épanchement péricardique, cardiomyopathie, hépatite auto-immune, érythème noueux, pancréatite auto-immune, hyperpituitarisme, hypoparathyroïdisme, péritonite infectieuse, épisclérite, sclérite, syndrome de Raynaud, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, syndrome de libération de cytokines, sarcoïdose, diminution du taux sanguin de gonadotrophine, leucopénie, polyglobulie, lymphocytose, myosite oculaire et hypoacousie neurosensitive.

Le profil général de tolérance de ipilimumab à 3 mg/kg dans l'étude clinique CA184-169 (N = 362) était cohérent avec celui établi pour ipilimumab chez les patients traités pour un mélanome avancé.

Ipilimumab en association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie) (voir section 4.2)

a. Résumé du profil de sécurité

Lorsque l'ipilimumab est administré en association, consulter le RCP du ou des autres agents thérapeutiques avant d'initier le traitement. Pour plus d'informations sur le profil de tolérance des autres agents thérapeutiques utilisés en association avec l'ipilimumab, veuillez consulter le RCP correspondant.

Dans l'ensemble des données poolées de l'ipilimumab administré en association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie) dans différents types de tumeurs (n = 2 094), avec un suivi minimum allant de 6 à 47 mois, les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) ont été : fatigue (50 %), éruption cutanée (38 %), diarrhée (37 %), nausée (31 %), prurit (29 %), douleur musculo-squelettique (28 %), fièvre (25 %), toux (24 %), diminution de l'appétit (23 %), vomissements (20 %), dyspnée (19 %), constipation (19 %), arthralgie (19 %), douleur abdominale (18 %), hypothyroïdie (16 %), céphalée (16 %), infection des voies aériennes supérieures (15 %), œdème (13 %) et sensation vertigineuse (11 %). L'incidence des effets indésirables de Grades 3 à 5 était de 67 % pour le nivolumab en association avec l'ipilimumab (avec ou sans chimiothérapie), dont 0,7 % de cas d'effets indésirables d'issue fatale attribués au traitement à l'étude. Chez les patients traités par ipilimumab 3 mg/kg en association avec le nivolumab 1 mg/kg, les effets indésirables suivants ont été signalés à un taux d'incidence supérieur de $\geq 10\%$ par rapport aux taux signalés dans l'ensemble des données poolées de l'ipilimumab en association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie) : fatigue (62 %), éruption cutanée (57 %), diarrhée (52 %), nausée (42 %), prurit (40 %), fièvre (36 %) et céphalée (26 %). Chez les patients traités par ipilimumab 1 mg/kg en association avec le nivolumab 360 mg et une chimiothérapie, les effets indésirables suivants ont été signalés à un taux d'incidence supérieur de $\geq 10\%$ par rapport aux taux signalés dans l'ensemble des données poolées de l'ipilimumab en association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie) : anémie (32 %) et neutropénie (15 %).

b. Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans l'ensemble des données poolées chez les patients traités par ipilimumab en association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie) (n = 2 094) et rapportés après commercialisation 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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; 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 5 : Effets indésirables d'ipilimumab en association avec d'autres agents thérapeutiques

	En association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie)
Infections et infestations	
Très fréquent	infection des voies aériennes supérieures
Fréquent	pneumonie, bronchite, conjonctivite
Rare	méningite aseptique
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	anémie ^{b,j} , thrombopénie ^b , leucopénie ^b , lymphopénie ^b , neutropénie ^b
Fréquent	éosinophilie
Peu fréquent	neutropénie fébrile
Fréquence indéterminée	lymphohistiocytose hémophagocytaire

En association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie)	
Affections du système immunitaire	
Fréquent	réaction liée à la perfusion, hypersensibilité
Rare	sarcoïdose
Fréquence indéterminée	rejet de greffe d'organe solide ^f
Affections endocriniennes	
Très fréquent	hypothyroïdie
Fréquent	hyperthyroïdie, thyroïdite, insuffisance surrénalienne, hypophysite, hypopituitarisme, diabète sucré
Peu fréquent	acidocétose diabétique
Rare	hypoparathyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	diminution de l'appétit, hyperglycémie ^b , hypoglycémie ^b
Fréquent	déshydratation, hypoalbuminémie, hypophosphatémie, diminution du poids
Peu fréquent	acidose métabolique
Fréquence indéterminée	syndrome de lyse tumorale ^g
Affections du système nerveux	
Très fréquent	céphalée, sensation vertigineuse
Fréquent	neuropathie périphérique
Peu fréquent	polyneuropathie, paralysie du nerf péronier, neuropathie auto-immune (incluant parésie des nerfs facial et abducens), encéphalite, myasthénie grave
Rare	syndrome de Guillain-Barré, névrite, myélite
Affections oculaires	
Fréquent	vision trouble, sécheresse oculaire
Peu fréquent	uvéïte, épisclérite
Rare	syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, décollement séreux de la rétine
Affections cardiaques	
Fréquent	tachycardie, fibrillation auriculaire
Peu fréquent	myocardite ^a , arythmie (incluant arythmie ventriculaire) ^a , bradycardie
Fréquence indéterminée	affections du péricarde ^h
Affections vasculaires	
Fréquent	hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	toux, dyspnée
Fréquent	pneumopathie inflammatoire ^a , embolie pulmonaire ^a , épanchement pleural
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	diarrhée, vomissement, nausée, douleur abdominale, constipation
Fréquent	colite ^a , pancréatite, stomatite, gastrite, sécheresse buccale
Peu fréquent	duodénite
Rare	perforation intestinale ^a
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	hépatite

En association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	éruption cutanée ^c , prurit
Fréquent	alopécie, vitiligo, urticaire, peau sèche, érythème
Peu fréquent	syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, psoriasis
Rare	nécrolyse épidermique toxique ^{a,d} , lichen scléro-atrophique, autres formes de lichen
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	douleur musculo-squelettique ^c , arthralgie
Fréquent	spasmes musculaires, faiblesse musculaire, arthrite
Peu fréquent	pseudopolyarthrite rhizomélique, myopathie, myosite (notamment polymyosite) ^a
Rare	spondyloarthropathie, syndrome de Sjögren, rhabdomyolyse ^a
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	insuffisance rénale (incluant atteinte rénale aiguë) ^a
Peu fréquent	néphrite tubulo-interstitielle, néphrite
Rare	cystite non infectieuse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	fatigue, fièvre, œdème (incluant œdème périphérique)
Fréquent	douleur thoracique, douleur, frissons
Investigations	
Très fréquent	augmentation du taux de phosphatases alcalines ^b , augmentation du taux d'ASAT ^b , augmentation du taux d'ALAT ^b , augmentation du taux de bilirubine totale ^b , augmentation du taux de créatinine ^b , augmentation de l'amylase ^b , augmentation de la lipase ^b , hyponatrémie ^b , hyperkaliémie ^b , hypokaliémie ^b , hypercalcémie ^b , hypocalcémie ^b
Fréquent	hypernatrémie ^b , hypermagnésémie ^b , augmentation du taux de la thyroïdostimuline, augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase

Les fréquences des effets indésirables présentées dans le Tableau 5 peuvent ne pas être entièrement attribuables à l'ipilimumab seul ou en association avec d'autres agents thérapeutiques, mais peuvent être dues en partie à la maladie sous-jacente ou au médicament utilisé en association.

^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 Éruption cutanée est un terme composite incluant éruption cutanée macropapuleuse, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée folliculaire, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée morbiliforme, éruption cutanée papuleuse, 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, éruption cutanée nodulaire et pemphigoïde.

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

^e Douleur musculosquelettique est un terme composite qui inclut douleur dorsale, douleur osseuse, douleur de type musculosquelettique dans la poitrine, inconfort musculosquelettique, myalgie, myalgie intercostale, douleur cervicale, douleur des extrémités et douleur rachidienne.

^f Événement rapporté post-commercialisation (voir également rubrique 4.4).

^g Rapporté dans les études cliniques et dans le cadre de la post-commercialisation

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

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

Description des effets indésirables sélectionnés

Sauf précision contraire, les données liées à ipilimumab en monothérapie proviennent de patients qui ont reçu soit ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie (n = 131) ou ipilimumab 3 mg/kg en association

avec le gp100 (n = 380) lors d'une étude de Phase 3 sur le mélanome (non résecable ou métastatique) avancé (MDX010-20, voir rubrique 5.1).

Ipilimumab en association 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 généralement chez une plus grande proportion de patients recevant ipilimumab en association avec le nivolumab que chez ceux recevant nivolumab en monothérapie. Le Tableau 6 présente le pourcentage de patients ayant eu des effets indésirables d'origine immunologique et qui ont définitivement arrêté le traitement. De plus, pour les patients ayant eu un événement, le Tableau 6 présente le pourcentage de patients ayant nécessité des corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg d'équivalent prednisone par jour). Les recommandations de prise en charge de ces effets indésirables sont décrites au niveau de la rubrique 4.4.

Tableau 6 : Effets indésirables d'origine immunologique ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement ou à la prise de corticoïdes à forte dose

	Ipilimumab en association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie) %
Effets indésirables d'origine immunologique ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement	
Pneumonie	2,5
Colite	6
Hépatite	5
Néphrite et dysfonction rénale	1,2
Endocrinopathies	2,0
Cutané	1,0
Hypersensibilité/Réaction à la perfusion	0,3
Effets indésirables d'origine immunologique ayant conduit à la prise de corticoïdes à forte dose^{a,b}	
Pneumopathie inflammatoire	59
Colite	32
Hépatite	37
Néphrite et dysfonction rénale	27
Endocrinopathies	20
Cutané	8
Hypersensibilité/Réaction à la perfusion	16

^a au moins 40 mg d'équivalent prednisone par jour

^b la fréquence est basée sur le nombre de patients qui ont eu un effet indésirable d'origine immunologique

Effets indésirables gastro-intestinaux d'origine immunologique

Ipilimumab est associé à des effets immunologiques gastro intestinaux graves, incluant des cas de perforation gastro intestinale fatale rapportés chez < 1 % des patients qui ont reçu ipilimumab 3 mg/kg en association avec le gp100.

Dans le groupe ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie, des diarrhées et colites, quelle que soit leur gravité, ont été rapportées chez respectivement 27 % et 8 % des patients. La fréquence des diarrhées sévères (Grade 3 ou 4) et des colites sévères (Grade 3 ou 4) était chacune de 5 %. Le délai moyen d'apparition des effets gastro-intestinaux sévères ou fatals d'origine immunologique (Grade 3-5) était de 8 semaines (5 à 13 semaines) après le début du traitement. En suivant les instructions de prise en charge spécifiées dans le protocole, une résolution (définie par une amélioration vers un Grade 1 ou inférieur ou vers un retour à l'état initial) est survenue dans la plupart des cas (90 %), avec un délai médian de 4 semaines (de 0,6 à 22 semaines) entre l'apparition et la résolution. Au cours des essais cliniques, les colites d'origine-immunologique étaient associées à des signes d'inflammation de la muqueuse, avec ou sans ulcérations, et une infiltration des lymphocytes et des neutrophiles.

Colite d'origine immunologique

Chez les patients traités par ipilimumab en association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie), l'incidence des diarrhées ou colites était de 27,7 % (580/2 094). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 8,8 % (184/2 094), 6,8 % (142/2 094) et 0,1 % (3/2 094) des patients. Un patient (< 0,1 %) est décédé. Le délai médian de survenue était de 1,4 mois (de 0,0 à 48,9 mois). Une résolution est survenue chez 577 patients (90,8 %) avec un délai médian de résolution de 2,7 semaines (de 0,1 à 159,4⁺ semaines). Chez les patients traités par ipilimumab 3 mg/kg en association avec le nivolumab 1 mg/kg, l'incidence des diarrhées ou colites était de 46,7 %, avec des cas de Grade 2 (13,6 %), de Grade 3 (15,8 %) et de Grade 4 (0,4 %).

Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique

Chez les patients traités par ipilimumab en association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie), l'incidence des pneumopathies inflammatoires, incluant pneumopathie interstitielle diffuse, était de 6,9 % (145/2 094). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 3,5 % (73/2 094), 1,1 % (24/2 094) et 0,4 % (8/2 094) des patients, respectivement. Quatre patients (0,2 %) sont décédés. Le délai médian de survenue était de 2,7 mois (de 0,1 à 56,8 mois). Une résolution est survenue chez 119 patients (82,1 %) avec un délai médian de résolution de 6,1 semaines (de 0,3 à 149,3⁺ semaines).

Hépatotoxicités d'origine immunologique

Ipilimumab est associé à de graves hépatotoxicités d'origine immunologique, incluant des cas d'insuffisance hépatique fatale rapportés chez < 1 % des patients qui ont reçu ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie.

Des élévations des ASAT et ALAT, quelle que soit leur gravité, ont été rapportées chez respectivement 1 % et 2 % des patients. Il n'y a pas eu de cas sévères (Grade 3 ou 4) d'élévation d'ASAT ou ALAT. Le délai d'apparition d'hépatotoxicité modérée à sévère ou fatal (grade 2 à 5) d'origine immunologique était de 3 à 9 semaines après le début du traitement. En suivant les instructions de prise en charge spécifiées dans le protocole, le délai de résolution était de 0,7 à 2 semaines. Au cours des essais cliniques, les biopsies hépatiques de patients ayant présenté une hépatotoxicité d'origine immunologique ont montré des signes d'inflammation aiguë (neutrophiles, lymphocytes et macrophages).

Les hépatotoxicités d'origine-immunitaire ont été plus fréquentes chez les patients recevant ipilimumab à des doses plus élevées que les doses recommandées en association avec dacarbazine, que chez les patients recevant ipilimumab à 3 mg/kg en monothérapie.

Chez les patients traités par ipilimumab en association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie), l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 19,2 % (402/2 094). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 4,2 % (88/2 094), 7,8 % (163/2 094) et 1,2 % (25/2 094) des patients, respectivement. Le délai médian de survenue était de 1,9 mois (de 0,0 à 36,6 mois). Une résolution est survenue chez 351 patients (87,8 %) avec un délai médian de résolution de 5,3 semaines (de 0,1 à 175,9⁺ semaines). Chez les patients traités par ipilimumab 3 mg/kg en association avec le nivolumab 1 mg/kg, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 30,1 %, avec des cas de Grade 2 (6,9 %), de Grade 3 (15,8 %) et de Grade 4 (1,8 %).

Effets indésirables cutanés d'origine-immunologique

Ipilimumab est associé à de graves effets indésirables cutanés pouvant être d'origine immunologique. Des cas de nécrolyse épidermique toxique fatale (incluant SJS) ont été rapportés chez < 1 % des patients qui ont reçu ipilimumab en association avec le gp100 (voir rubrique 5.1). Des réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été rarement rapportés avec Ipilimumab dans les essais cliniques et lors du suivi post-commercialisation. Des cas reliés de pemphigoïde ont été rapportés sur la base des données post-commercialisation.

Dans le groupe ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie, les éruptions cutanées et prurits, quelle que soit leur gravité, ont été chacun rapportés chez 26 % des patients. Les éruptions cutanées et prurits induits par ipilimumab étaient d'une manière prédominante légers (Grade 1) ou modérés (Grade 2) et

répondaient à un traitement symptomatique. Le délai moyen d'apparition d'un effet indésirable cutané modéré à sévère ou fatal (Grade 2 à 5) était de 3 semaines (0,9 à 16 semaines) après le début du traitement. En suivant les instructions de prise en charge spécifiées dans le protocole, une résolution est survenue dans la plupart des cas (87 %), avec un délai moyen de 5 semaines (de 0,6 à 29 semaines) entre l'apparition et la résolution.

Chez les patients traités par ipilimumab en association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie), l'incidence des éruptions cutanées était de 46,2 % (968/2 094). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 14,1 % (296/2 094), 4,6 % (97/2 094) et < 0,1 % (2/2 094) des patients, respectivement. Le délai médian de survenue était de 0,7 mois (de 0,0 à 33,8 mois). Une résolution est survenue chez 671 patients (69,6 %) avec un délai médian de résolution de 11,1 semaines (de 0,1 à 268,7⁺ semaines). Chez les patients traités par ipilimumab 3 mg/kg en association avec le nivolumab 1 mg/kg, l'incidence des éruptions cutanées était de 65,2 %, avec des cas de Grade 2 (20,3 %) et de Grade 3 (7,8 %).

Effets indésirables neurologiques d'origine-immunologique

Ipilimumab est associé à des effets indésirables neurologiques graves d'origine immunologique. Un syndrome de Guillain-Barré fatal a été rapporté chez < 1 % des patients qui ont reçu ipilimumab 3 mg/kg en association avec le gp100. Des symptômes de type myasthénie ont été rapportés chez < 1 % des patients qui ont reçu des doses de ipilimumab plus élevées au cours des essais cliniques.

Néphrite et atteinte rénale d'origine immunologique

Chez les patients traités par ipilimumab en association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie), l'incidence des néphrites ou des dysfonctions rénales était de 6,1 % (128/2 094). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 2,3 % (49/2 094), 1,0 % (20/2 094) et 0,5 % (10/2 094) des patients, respectivement. Deux patients (< 0,1 %) sont décédés. Le délai médian de survenue était de 2,5 mois (de 0,0 à 34,8 mois). Une résolution est survenue chez 97 patients (75,8 %) avec un délai médian de résolution de 6,3 semaines (de 0,1 à 172,1⁺ semaines).

Endocrinopathies d'origine-immunologique

Dans le groupe ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie, un hypopituitarisme, quelle que soit sa gravité, a été rapporté chez 4 % des patients. Une insuffisance surrénale, un hyperthyroïdisme et un hypothyroïdisme, quelle que soit leur gravité, ont été rapportés chacun chez 2 % des patients. Un hypopituitarisme sévère (Grade 3 ou 4) a été rapporté chez 3 % des patients. Le délai d'apparition d'une endocrinopathie d'origine immunologique modérée à très sévère (Grade 2 à 4) était de 7 à près de 20 semaines après le début du traitement. Les endocrinopathies d'origine immunologique observées au cours des essais cliniques étaient généralement contrôlées par un traitement hormonal substitutif.

Chez les patients traités par ipilimumab en association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie), l'incidence des troubles thyroïdiens était de 22,9 % (479/2 094). Des troubles thyroïdiens de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez 12,5 % (261/2 094) et 1,0 % (21/2 094) des patients, respectivement. Des hypophysites de Grade 2 et de Grade 3 (incluant une hypophysite lymphocytaire) sont survenues chez 2,0 % (42/2 094) et 1,6 % (33/2 094) des patients, respectivement. Des hypopituitarismes de Grade 2 et de Grade 3 sont survenus chez 0,8 % (16/2 094) et 0,5 % (11/2 094) des patients, respectivement. Des insuffisances surrénaliennes de Grade 2, de Grade 3 et de Grade 4 (incluant une insuffisance corticosurrénalienne secondaire) sont survenues chez 2,3 % (49/2 094), 1,5 % (32/2 094) et 0,2 % (4/2 094) des patients, respectivement. Des cas de diabète sucré de Grade 1, de Grade 2, de Grade 3 et de Grade 4 ont été rapportés chez 0,1 % (1/2 094), 0,2 % (4/2 094), < 0,1 % (1/2 094) et 0,1 % (3/2 094) des patients, respectivement, et une acidocétose diabétique de Grade 4 a été rapportée chez < 0,1 % (2/2 094) des patients. Le délai médian de survenue de ces endocrinopathies était de 2,1 mois (de 0,0 à 28,1 mois). Une résolution est survenue chez 201 patients (40,7 %). Le délai de résolution allait de 0,3 à 257,1⁺ semaines.

Réactions à la perfusion

Chez les patients traités par ipilimumab en association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie), l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 4,9 % (103/2 094). Des cas de Grade 1, Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 2,1 % (44/2 094), 2,5 %

(53/2 094), 0,2 % (5/2 094) et < 0,1 % (1/2 094) des patients, respectivement. Chez les patients présentant un MPM traités par ipilimumab 1 mg/kg en association avec le nivolumab 3 mg/kg, l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 12 %.

Immunogénicité

Moins de 2 % des patients atteints de mélanome avancé ayant reçu ipilimumab au cours des essais cliniques de phase 2 et 3 ont développé des anticorps anti-ipilimumab. Aucun n'a présenté d'hypersensibilité liée à la perfusion (pendant ou après), ni de réactions anaphylactiques. Aucun anticorps neutralisant anti-ipilimumab n'a été détecté. D'une façon générale, aucune association apparente entre le développement d'anticorps et les effets indésirables n'a été observée.

Chez les patients traités par ipilimumab en association avec le nivolumab et évaluables pour la présence d'anticorps anti-ipilimumab, l'incidence des anticorps anti-ipilimumab allait de 6,3 à 13,7 %. L'incidence des anticorps neutralisants dirigés contre l'ipilimumab allait de 0 à 0,4 %. Chez les patients traités par ipilimumab en association avec le nivolumab et une chimiothérapie et évaluables pour la présence d'anticorps anti-ipilimumab ou d'anticorps neutralisants dirigés contre l'ipilimumab, l'incidence des anticorps anti-ipilimumab était de 7,5 % et celle des anticorps neutralisants dirigés contre ipilimumab était de 1,6 %. Chez les patients dont il est possible d'évaluer la présence des anticorps anti-nivolumab, l'incidence des anticorps anti-nivolumab était de 26 % avec nivolumab 3 mg/kg et ipilimumab 1 mg/kg toutes les 3 semaines, 24,9 % avec nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines et ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines, 37,8 % avec nivolumab 1 mg/kg et ipilimumab 3 mg/kg toutes les 3 semaines et 33,8 % avec nivolumab 360 mg toutes les 3 semaines en association avec l'ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines et une chimiothérapie. L'incidence des anticorps neutralisants dirigés contre nivolumab était de 0,8 % avec nivolumab 3 mg/kg et ipilimumab 1 mg/kg toutes les 3 semaines, 1,5 % avec nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines et ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines, 4,6 % avec nivolumab 1 mg/kg et ipilimumab 3 mg/kg toutes les 3 semaines et 2,6 % avec nivolumab 360 mg toutes les 3 semaines en association avec l'ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines et une chimiothérapie.

Lorsqu'administré en association avec le nivolumab, la clairance d'ipilimumab était inchangée en présence des anticorps anti-ipilimumab et il n'avait pas été mis en évidence d'altération du profil de tolérance.

Anomalies des valeurs biologiques

Chez les patients traités par ipilimumab en association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie), 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 : 4,9 % pour les anémies, 1,5 % pour les thrombopénies, 2,3 % pour les leucopénies, 7,3 % pour les lymphopénies, 3,4 % pour les neutropénies, 2,9 % pour les augmentations du taux de phosphatases alcalines, 7,3 % pour les augmentations du taux d'ASAT, 8,4 % pour les augmentations du taux d'ALAT, 1,2 % pour les augmentations du taux de bilirubine totale, 1,6 % pour les augmentations du taux de créatinine, 5,8 % pour les hyperglycémies, 8,4 % pour les augmentations de l'amylase, 16,7 % pour l'augmentation de la lipase, 0,8 % pour les hypocalcémies, 0,2 % pour les hypernatrémies, 1,0 % pour les hypercalcémies, 1,9 % pour les hyperkaliémies, 0,5 % pour les hypermagnésémies, 3,4 % pour les hypokaliémies et 9,8 % pour les hyponatrémies. Chez les patients traités par ipilimumab 3 mg/kg en association avec le nivolumab 1 mg/kg, une plus grande proportion de patients a présenté une aggravation de l'augmentation du taux d'ALAT par rapport à l'inclusion, passant à un Grade 3 ou 4 (15,3 %).

Population pédiatrique

Ipilimumab en monothérapie

Aucun nouvel effet indésirable n'a été reporté chez les adolescents de 12 ans et plus.

Dans l'étude CA184-070, aucun effet indésirable d'origine immunologique (irEI) de Grade 3 n'a été rapporté chez le seul patient âgé de 12 ans et plus qui avait été traité par ipilimumab à 3 mg/kg. Deux (25,0 %) des 8 patients traités à 5 mg/kg et 1 (11,1 %) des 9 patients traités à 10 mg/kg ont rapportés

des événements de Grade 3-4. Aucun événement n'était fatal. Les types d'irEI étaient cohérents avec ceux observés chez les adultes, les plus fréquemment rapportés parmi tous les groupes de patients étant des événements gastro-intestinaux (0 [3 mg/kg], 62,5 % [5 mg/kg] et 44,4 % [10 mg/kg], des troubles de la fonction hépatique (0 [3 mg/kg], 75,0 % [5 mg/kg] et 33,3 % [10 mg/kg], et des événements cutanés (0 [3 mg/kg], 25,0 % [5 mg/kg] et 33,3 % [10 mg/kg]. Aucun irEI inconnu ou inattendu n'a été observé dans cette étude. Aucune différence n'a été mise en évidence dans le spectre des irEI rapportés chez les adultes et dans la population pédiatrique.

Dans l'étude CA184-178, aucun irEI inconnu ou attendu n'a été observé, et les irEI observés étaient similaires en terme de fréquence, d'intensité et d'organe cible, à ceux qui ont été rapportés dans les études menées chez l'adulte. Deux patients du groupe recevant 10 mg/kg ont présenté un événement endocrinien d'origine immunologique d'hyperglycémie de Grade 1 de Grade 3. Aucune autre anomalie endocrinienne n'a été rapportée.

Un résumé des effets indésirables chez les adolescents de 12 ans et plus, ainsi que les adultes, est présenté dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Résumé des effets indésirables après quatre doses de 3, 5 et 10 mg/kg, tout patient traité

	Nombre de patients (%)							
	Age ≥ 12 à 21 ans			Age 12 à < 18 ans		Adultes		
	Mélanome avancé et tumeurs solides autres que mélanome			Mélanome avancé		Mélanome avancé		
	CA184-070			CA184-178		CA184004/ 022 poolé	CA184004/ 007/008/ 022 poolé	
	3 mg/kg n = 1	5 mg/kg n = 8	10 mg/kg n = 9	3 mg/kg n = 4	10 mg/kg n = 8	3 mg/kg n = 111	10 mg/kg n = 325	
Tout décès, n (%)	1 (100.0)	4 (50.0)	2 (22.2)	2 (50.0)	3 (37.5)	26 (23.4)	71 (21.8)	
Décès lié au traitement, n (%)	0	0	0	0	0	2 (1.8)	6 (1.8)	
EI sévères, n (%)	1 (100.0)	7 (87.5)	4 (44.4)	1 (25.0)	6 (75.0)	50 (45.0)	168 (51.7)	
EI sévères liés au traitement, n (%)	1 (100.0)	5 (62.5)	4 (44.4)	1 (25.0)	5 (62.5)	19 (17.1)	95 (29.2)	
EI sévères conduisant à l'arrêt du traitement, n (%)	0	3 (37.5)	2 (22.2)	1 (25.0)	5 (62.5)	12 (10.8)	88 (27.1)	
EI liés au traitement et conduisant à l'arrêt du traitement, n (%)	0	3 (37.5)	2 (22.2)	1 (25.0)	5 (62.5)	9 (8.1)	61 (18.8)	
irEI, n (%)	1 (100.0)	7 (87.5)	7 (77.8)	2 (50.0)	4 (50.0)	68 (61.3)	234 (72.0)	
EI, n (%)	1 (100.0)	8 (100.0)	9 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	108 (97.3)	315 (96.9)	
EI liés au traitement, n (%)	1 (100.0)	7 (87.5)	9 (100.0)	2 (50.0)	7 (87.5)	88 (79.3)	274 (84.3)	

MedDRA v.17.0 pour CA184-070, v.19.0 pour CA184-178, et V.12.1 pour les données de tolérance poolées chez l'adulte. NA = non évalué

Pour les adultes, les décès rapportés dans le tableau sont survenus dans les 70 jours suivant la dernière dose, indépendamment de son lien de causalité. Les décès rapportés dans la population pédiatrique sont ceux qui ont été rapportés dans les 30 jours suivant la dernière dose, excepté pour la catégorie « tout décès » qui ont pu survenir > 30 jours suivant la dernière dose. Dans l'étude CA184-178, les décès étaient rapportés au moins 90 jours après la dernière dose.

L'imputabilité à ipilimumab a été rapportée comme possible, probable, certaine ou manquante dans l'étude CA184-178 et dans les données de sécurité poolées chez les adultes ; et reliée ou manquante pour l'étude CA184-070.

Abréviations : EI = effets indésirables ; irEI = effets indésirables d'origine immunologique

Ipilimumab en association avec le nivolumab

La sécurité de l'ipilimumab (1 mg/kg toutes les 3 semaines) en association avec le nivolumab (1 mg/kg ou 3 mg/kg pour les 4 premières doses, suivi du nivolumab à 3 mg/kg en monothérapie toutes les 2 semaines) a été évaluée chez 33 patients pédiatriques âgés de ≥ 1 an à < 18 ans (dont 20 patients âgés de 12 à < 18 ans) présentant des tumeurs hématologiques ou solides récidivantes ou réfractaires, incluant le mélanome avancé, dans le cadre de l'étude clinique CA209070. Chez les patients pédiatriques, le profil de sécurité a été généralement comparable à celui observé chez les adultes traités par ipilimumab en association avec le nivolumab. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (signalés chez au moins 20 % des patients pédiatriques) avec l'ipilimumab en association avec le nivolumab ont été la fatigue (33,3 %) et l'éruption cutanée maculopapuleuse (21,2 %). La majorité des effets indésirables rapportés avec l'ipilimumab en association avec le nivolumab étaient de Grade 1 ou 2. Dix patients (30 %) ont présenté au moins un effet indésirable de Grade 3 ou 4.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié dans l'étude clinique CA209908 sur les 74 patients pédiatriques présentant des tumeurs primitives du système nerveux central (SNC) de haut grade (voir rubrique 5.1), comparé aux données disponibles dans les études menées dans toutes les indications chez l'adulte.

Personnes âgées

Chez les patients atteints de MPM, il y a eu un taux plus important d'effets indésirables graves et d'arrêts de traitement dus à des effets indésirables chez les patients âgés de 75 ans ou plus (68 % et 35 % respectivement) comparé à tous les patients ayant reçu ipilimumab en association avec le nivolumab (54 % et 28 % respectivement). Les données des patients âgés de 75 ans ou plus dans le CRC dMMR ou MSI-H sont limitées (voir rubrique 5.1).

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

La dose maximale tolérée d'ipilimumab n'a pas été déterminée. Dans les essais cliniques, les patients ont reçu jusqu'à 20 mg/kg sans effet toxique apparent.

En cas de surdosage, 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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux et conjugués anticorps-médicaments, autres anticorps monoclonaux et conjugués anticorps-médicaments, code ATC : L01FX04.

Mécanisme d'action

L'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) est un régulateur majeur de l'activité des cellules T. Ipilimumab est un inhibiteur du point de contrôle immunitaire CTLA-4 qui bloque les

signaux inhibiteurs des cellules T induits par la voie du CTLA-4, en augmentant le nombre de cellules T-effectrices réactives qui se mobilisent pour augmenter l'attaque immunologique directe des cellules T contre les cellules tumorales. Le blocage du CTLA-4 peut également réduire la fonction des cellules T régulatrices, ce qui peut contribuer à une réponse immunitaire anti-tumorale. Ipilimumab peut réduire sélectivement les cellules T régulatrices au niveau du site de la tumeur, conduisant à une augmentation du ratio intratumoral cellules T effectrices / cellules T régulatrices, qui entraîne la mort des cellules tumorales.

Effets pharmacodynamiques

Chez les patients atteints de mélanome ayant reçu ipilimumab, le taux moyen de lymphocytes dans le sang circulant a augmenté au cours de la période d'induction. Au cours des études de Phase 2, cette augmentation était dose-dépendante. Au cours de l'étude MDX010-20 (voir rubrique 5.1), l'administration d'ipilimumab à la dose de 3 mg/kg associé ou non au gp100 a permis une augmentation du taux de lymphocytes dans le sang circulant au cours de la période d'induction, tandis qu'aucun changement significatif de ce taux n'a été observé dans le groupe de patients contrôle ne recevant que le vaccin peptidique expérimental gp100 seul.

Dans le sang périphérique des patients atteints de mélanome, une augmentation moyenne du pourcentage de cellules T activées HLA-DR+ CD4+ et CD8+ a été observée après traitement par ipilimumab, ce qui est en accord avec son mécanisme d'action. Une hausse moyenne du pourcentage de cellules T à mémoire centrale (CCR7+ CD45RA-) CD4+ et CD8+ T et une augmentation moyenne plus faible, mais significative, du pourcentage de cellules T à mémoire effectrice (CCR7- CD45RA-) CD8+ ont également été observées après traitement par ipilimumab.

Efficacité et sécurité clinique

YERVOY en association avec le nivolumab

Pour plus d'informations sur l'efficacité et la sécurité clinique associées aux recommandations posologiques de nivolumab en monothérapie administré à la suite d'un traitement en association avec l'ipilimumab, se référer au RCP de nivolumab.

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 mélanome avancé et le CCR.

Essais cliniques avec ipilimumab en monothérapie

Mélanome

Le bénéfice en survie globale (SG) d'ipilimumab à la dose recommandée de 3 mg/kg chez les patients atteints de mélanome (non résecable ou métastatique) avancé ayant reçu un traitement antérieur a été démontré dans une étude de Phase 3 (MDX010-20). Les patients atteints d'un mélanome oculaire, d'un mélanome primitif du SNC, de métastases cérébrales actives non traitées par radiothérapie, du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de l'hépatite B et de l'hépatite C n'ont pas été inclus dans l'étude clinique MDX010-20. Les patients présentant un statut de performance ECOG > 1 et un mélanome muqueux ont été exclus des essais cliniques. Ont également été exclus les patients sans métastase hépatique présentant un taux initial d'ASAT > 2,5 x LSN, les patients avec métastases hépatiques présentant un taux initial d'ASAT > 5 x LSN et les patients présentant un taux initial de bilirubine totale ≥ 3 x LSN.

Pour les patients ayant des antécédents de maladie auto-immune, voir aussi rubrique 4.4.

MDX010-20

Etude de Phase 3, en double aveugle ayant inclus des patients atteints de mélanome (non résecable ou métastatique) avancé ayant déjà reçu un ou plusieurs traitements parmi les suivants : IL-2,

dacarbazine, témozolomide, fotémustine, ou carboplatine. Les patients étaient randomisés (3:1:1) pour recevoir respectivement ipilimumab 3 mg/kg en association avec un vaccin peptidique expérimental (gp100), ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie, ou le gp100 seul. Tous les patients de cette étude étaient de type HLA-A *0201 ; ce type HLA permettant la présentation immunologique du gp100. Les patients ont été inclus quel que soit leur statut mutationnel BRAF initial. Les patients ont reçu 4 doses d'ipilimumab au rythme d'une injection toutes les 3 semaines sauf intolérance (traitement d'induction). Les patients ayant présenté une augmentation apparente de la masse tumorale avant la fin de la période d'induction ont été maintenus sous traitement sauf intolérance et s'ils présentaient un état général satisfaisant. La réponse tumorale à ipilimumab a été évaluée approximativement à la Semaine 12, après la fin du traitement d'induction.

Un traitement supplémentaire par ipilimumab (retraitement) était possible chez les patients dont la maladie progressait après avoir montré une réponse clinique initiale (partielle ou complète) ou après une stabilisation de la maladie (telle que définie par les critères modifiés de l'OMS) pendant plus de 3 mois à partir de la première évaluation de la réponse tumorale. Le critère principal était la SG dans le bras ipilimumab + gp100 vs le bras gp100 seul. Les principaux critères secondaires étaient la SG dans le bras ipilimumab + gp100 vs ipilimumab en monothérapie et dans le bras ipilimumab en monothérapie vs le bras gp100 seul.

Au total, 676 patients ont été randomisés : 137 dans le bras ipilimumab en monothérapie, 403 dans le bras ipilimumab + gp100, et 136 dans le bras gp100 seul. La majorité des patients a reçu l'ensemble des 4 doses pendant l'induction. Trente-deux patients ont reçu un retraitement : 8 dans le bras ipilimumab en monothérapie, 23 dans le bras ipilimumab + gp100, et 1 dans le bras gp100 seul. La durée de suivi allait jusqu'à 55 mois. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les trois groupes de traitement. L'âge médian était de 57 ans. La majeure partie (71-73 %) des patients présentait une maladie de grade M1c et 37-40 % des patients avaient un taux de lactate déshydrogénase (LDH) élevé à l'inclusion. Soixante-dix-sept patients avaient des antécédents de métastases cérébrales traitées.

Les bras de traitement contenant ipilimumab ont démontré un avantage statistiquement significatif en termes de SG par rapport au bras gp100. Le hazard ratio (HR) issu de la comparaison des SG entre les bras ipilimumab en monothérapie et le bras gp100 seul était de 0,66 (IC à 95 % : 0,51, 0,87 ; p = 0,0026).

Dans les analyses en sous-groupes, la SG observée était homogène parmi la plupart des sous-groupes de patients (grade M[métastases], traitement préalable par interleukine-2, taux initial de LDH, âge, sexe, type et nombre de traitements antérieurs). Cependant les données supportant un bénéfice en SG d'ipilimumab chez les femmes de plus de 50 ans étaient limitées. Etant donné que l'analyse en sous-groupe inclut seulement un faible nombre de patients, aucune conclusion définitive ne peut être tirée de ces données.

La médiane et les taux de survie globale (SG) estimés à 1 an et 2 ans sont présentés dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Survie Globale au cours de l'étude MDX010-20

	Ipilimumab 3 mg/kg n = 137	gp100 ^a n = 136
Survie Médiane en mois (IC à 95 %)	10 mois (8,0 ; 13,8)	6 mois (5,5 ; 8,7)
Survie globale à 1 an % (IC à 95 %)	46 % (37,0 ; 54,1)	25 % (18,1 ; 32,9)
Survie globale à 2 ans % (IC à 95 %)	24 % (16,0 ; 31,5)	14 % (8,0 ; 20,0)

^a le vaccin peptidique gp100 est un traitement de contrôle expérimental

Dans le bras ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie, la SG médiane était respectivement de 22 mois et de 8 mois pour les patients ayant présenté une maladie stable ou une progression. Au moment de cette analyse, la survie médiane n'était pas atteinte pour les patients en réponse complète ou partielle.

Chez les patients ayant nécessité un retraitement, la meilleure réponse objective (BORR) était de 38 % (3 patients sur 8) dans le bras ipilimumab en monothérapie, et 0 % dans le bras gp100 seul. Le taux de contrôle de la maladie (DCR) (défini par la somme des réponses complètes, partielles et de stabilisations de la maladie) était de 75 % (6 patients sur 8), et 0 %, respectivement. Etant donné le faible nombre de patients dans ces analyses, aucune conclusion définitive ne peut être tirée quant à l'efficacité du retraitement par ipilimumab.

Le développement ou la persistance de l'effet clinique consécutif au traitement par ipilimumab était similaire avec ou sans l'utilisation de corticostéroïdes par voie systémique.

CA184-169.

Etude de Phase 3, en double aveugle, ayant inclus des patients atteints de mélanome non résecable de stade III ou IV ayant été préalablement traités ou non. Au total, 727 patients ont été randomisés : 362 recevant de l'ipilimumab à 3 mg/kg et 365 recevant de l'ipilimumab à 10 mg/kg toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses. Dans le bras de traitement ipilimumab à 10 mg/kg, la médiane de survie globale (IC à 95 %) était de 16 mois (11,63 ; 17,84) et dans le bras de traitement ipilimumab à 3 mg/kg, la médiane de survie globale (IC à 95 %) était de 12 mois (9,86 ; 13,27). La survie globale comparée entre les deux bras de traitements ipilimumab à 10 mg/kg et à 3 mg/kg montrait un HR = 0,84 (IC à 95 % : 0,70, 0,99 ; p = 0,04). Aucune différence statistiquement significative en survie sans progression n'a été observée entre les bras à 10 mg/kg et 3 mg/kg. (HR 0,89 avec un IC à 95 % de 0,76 - 1,04 et un p = 0,1548). La BORR était similaire dans les bras à 10 mg/kg et 3 mg/kg. La BORR dans le bras à 10 mg/kg était de 15,3 % (IC à 95 % : 11,8 - 19,5) et dans le bras à 3 mg/kg était de 12,2 % (IC à 95 % : 9,0 - 16,0). Ipilimumab à 10 mg/kg a été associé à un plus grand taux d'effets indésirables comparé à la dose de 3 mg/kg. La fréquence des effets indésirables sérieux dans le bras à 10 mg/kg et à 3 mg/kg était respectivement de 37 % et 18 %, avec les trois effets indésirables sérieux les plus communs : diarrhée (10,7 % vs 5,5 %), colite (8,0 % vs 3,0 %), et hypophysite (4,4 % vs 1,9 %). Les effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement dans le bras à 10 mg/kg et 3 mg/kg ont été observés chez 31 % et 19 % des patients, avec un effet indésirable menant à la mort observé chez 4 et 2 patients respectivement.

A la dose recommandée de 3 mg/kg, la médiane de survie globale était similaire dans les sous-groupes de femmes âgées de 50 ans ou plus comparé à la population globale : (11,40 vs 11,53 mois). La médiane de survie globale dans le sous-groupe avec des métastases cérébrales à l'état initial était de 5,67 mois à la dose recommandée de 3 mg/kg.

Autres études avec ipilimumab en monothérapie

Mélanome

CA184-332 et CA184-338

La SG d'ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie chez des patients naïfs de chimiothérapie poolée au travers d'études cliniques de Phase 2 et 3 (N = 78 ; randomisée) et chez les patients naïfs de traitement dans deux études observationnelles rétrospectives (N = 273 et N = 157) était globalement homogène. Dans les deux études observationnelles, 12,1 % et 33,1 % des patients présentaient des métastases cérébrales au moment du diagnostic de mélanome avancé. La médiane et les taux de survie globale (SG) estimés à 1 an, 2 ans, 3 ans et 4 ans sont présentés dans le Tableau 9. Les taux de survie estimés à 1 an, 2 ans et 3 ans chez les patients naïfs de chimiothérapie (N = 78), poolés au travers des études cliniques de Phase 2 et 3 étaient de 54,1 % (IC à 95 % : 42,5 - 65,6), 31,6 % (IC à 95 % : 20,7 - 42,9) et 23,7 % (IC à 95 % : 14,3 - 34,4) respectivement.

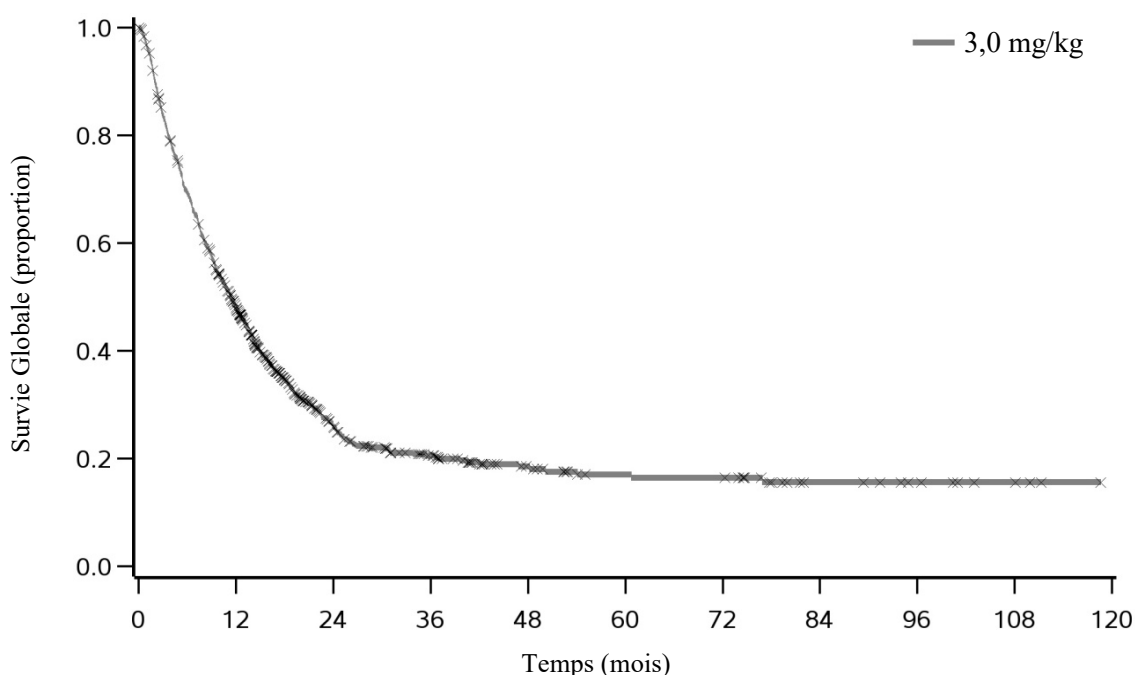
Tableau 9 : Survie globale dans les études observationnelles

	CA184-338 n = 273	CA184-332 n = 157
Médiane de SG en mois (IC à 95 %)	14 mois (12,8 ; 18,7)	10 mois (7,0 ; 12,8)
Survie globale à 1 an % (IC à 95 %)	59 % (52,5 ; 64,3)	44 % (35,5 ; 51,4)
Survie globale à 2 ans % (IC à 95 %)	39 % (33,1 ; 44,8)	26 % (18,9 ; 33,3)
Survie globale à 3 ans % (IC à 95 %)	31 % (25,5 ; 36,7)	22 % (15,5 ; 29,2)
Survie globale à 4 ans % (IC à 95 %)	26 % (20,4 ; 31,3)	22 % (15,5 ; 29,2)

Les patients inclus dans l'étude CA184-332 présentant des métastases cérébrales avaient une médiane de SG de 7 mois (IC à 95 % : 5,06 ; 12,81) et les patients ne présentant pas de métastases cérébrales avaient une médiane de SG de 14,1 mois (IC à 95 % : 9,96 ; non atteinte).

Les patients inclus dans l'étude CA184-338 présentant des métastases cérébrales avaient une médiane de SG de 6,3 mois (IC à 95 % : 3,2 ; 12,0) et les patients ne présentant pas de métastases cérébrales avaient une médiane de SG de 17,7 mois (IC à 95 % : 13,6 ; 12,1).

Le bénéfice sur la survie à long terme du traitement par ipilimumab (à 3 mg/kg) est démontré par une analyse poolée des données de SG des essais cliniques chez les patients atteints d'un mélanome avancé prétraités et naïfs de traitement (N = 965). La courbe de Kaplan-Meier de la SG révèle un plateau commençant vers 3 ans (taux de SG = 21 % [IC à 95 % : 17-24]) qui se prolonge jusqu'à 10 ans chez certains patients (voir Figure 1).

Figure 1 : Survie globale sous ipilimumab à 3 mg/kg dans les analyses poolées

Nombre de Sujets à Risque											
3,0 mg/kg	965	429	127	73	41	29	28	12	8	4	0

Essais cliniques avec ipilimumab en combinaison avec nivolumab

Mélanome

Etude de phase 3 randomisée avec ipilimumab en association avec le nivolumab ou nivolumab en monothérapie vs ipilimumab en monothérapie (CA209067)

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

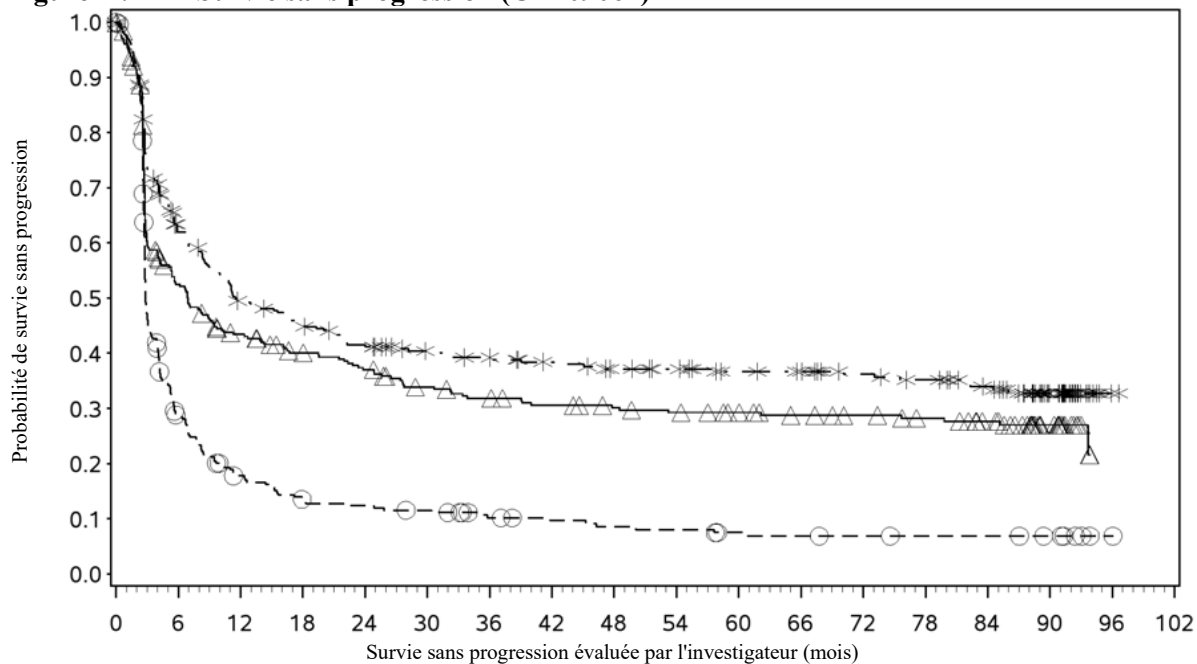
Un total de 945 patients ont été randomisés pour recevoir soit ipilimumab en association avec le nivolumab (n = 314), nivolumab en monothérapie (n = 316), ou ipilimumab en monothérapie (n = 315). Les patients dans le bras d'association ont reçu nivolumab à la dose de 1 mg/kg sur 60 minutes et ipilimumab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

Les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les trois bras de traitement. L'âge médian était de 61 ans (de 18 à 90 ans), 65 % des patients étaient des hommes et 97 % étaient de type caucasien. Le statut de performance ECOG était de 0 (73 %) ou 1 (27 %). La majorité des patients (93 %) avait une maladie à un Stade IV selon l'AJCC ; 58 % avaient un stade métastatique M1c à l'entrée dans l'étude. Vingt-deux pourcent des patients avaient reçu un traitement adjuvant antérieur. Trente-deux pourcent des patients présentaient un mélanome avec une mutation BRAF positive ; 26,5 % des patients avaient $\geq 5\%$ d'expression de PD-L1 sur la membrane de la cellule tumorale. Quatre pourcent de patients présentaient des antécédents de métastases cérébrales, et 36 % des patients présentaient un niveau de LDH à l'inclusion plus important que la LSN à l'entrée de l'étude. Parmi les patients avec une expression tumorale quantifiable de PD-L1, la distribution des patients était comparable entre les trois groupes de traitement. L'expression tumorale de PD-L1 était déterminée en utilisant le test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Lors de l'analyse primaire (suivi minimum de 9-mois), la médiane de SSP était de 6,9 mois dans le bras nivolumab *versus* 2,9 mois dans le bras ipilimumab (HR = 0,57 ; IC à 99,5 % : 0,43 ; 0,76 ; p < 0,0001). La médiane de SSP était de 11,5 mois dans le bras ipilimumab en association avec le nivolumab, *versus* 2,9 mois dans le bras ipilimumab (HR = 0,42 ; IC à 99,5 % : 0,31 ; 0,57 ; p < 0,0001).

Les résultats de SSP de l'analyse descriptive (avec un suivi minimum de 90 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)



Nombre de sujets à risque

Nivolumab + ipilimumab

314 175 138 126 112 103 99 93 87 84 78 76 70 66 57 33 1 -

Nivolumab

316 151 120 106 97 84 78 73 69 66 62 57 54 50 44 21 0 -

Ipilimumab

315 78 46 34 31 28 21 18 16 15 12 11 10 9 9 7 1 -

- *--- Nivolumab+ipilimumab (événements : 189/314), médiane et IC à 95 % : 11,50 (8,90 ; 20,04).
Taux de SSP à 12 mois et IC à 95 % : 49 % (44 ; 55), taux de SSP à 60 mois et IC à 95 % : 36 % (32 ; 42), taux de SSP à 90 mois et IC à 95 % : 33 % (27 ; 39)
- △— Nivolumab (événements : 208/316), médiane et IC à 95 % : 6,93 (5,13 ; 10,18)
Taux de SSP à 12 mois et IC à 95 % : 42 % (36 ; 47), taux de SSP à 60 mois et IC à 95 % : 29 % (24 ; 35), taux de SSP à 90 mois et IC à 95 % : 27 % (22 ; 33)
- Ipilimumab (événements : 261/315), médiane et IC à 95 % : 2,86 (2,79 ; 3,09).
Taux de SSP à 12 mois et IC à 95 % : 18 % (14 ; 23), taux de SSP à 60 mois et IC à 95 % : 8 % (5 ; 12), taux de SSP à 90 mois et IC à 95 % : 7 % (4 ; 11)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab - hazard ratio et IC à 95 % : 0,42 (0,35 ; 0,51)

Nivolumab vs ipilimumab - hazard ratio et IC à 95 % : 0,53 (0,44 ; 0,64)

Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab - hazard ratio et IC à 95 % : 0,79 (0,65 ; 0,97)

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

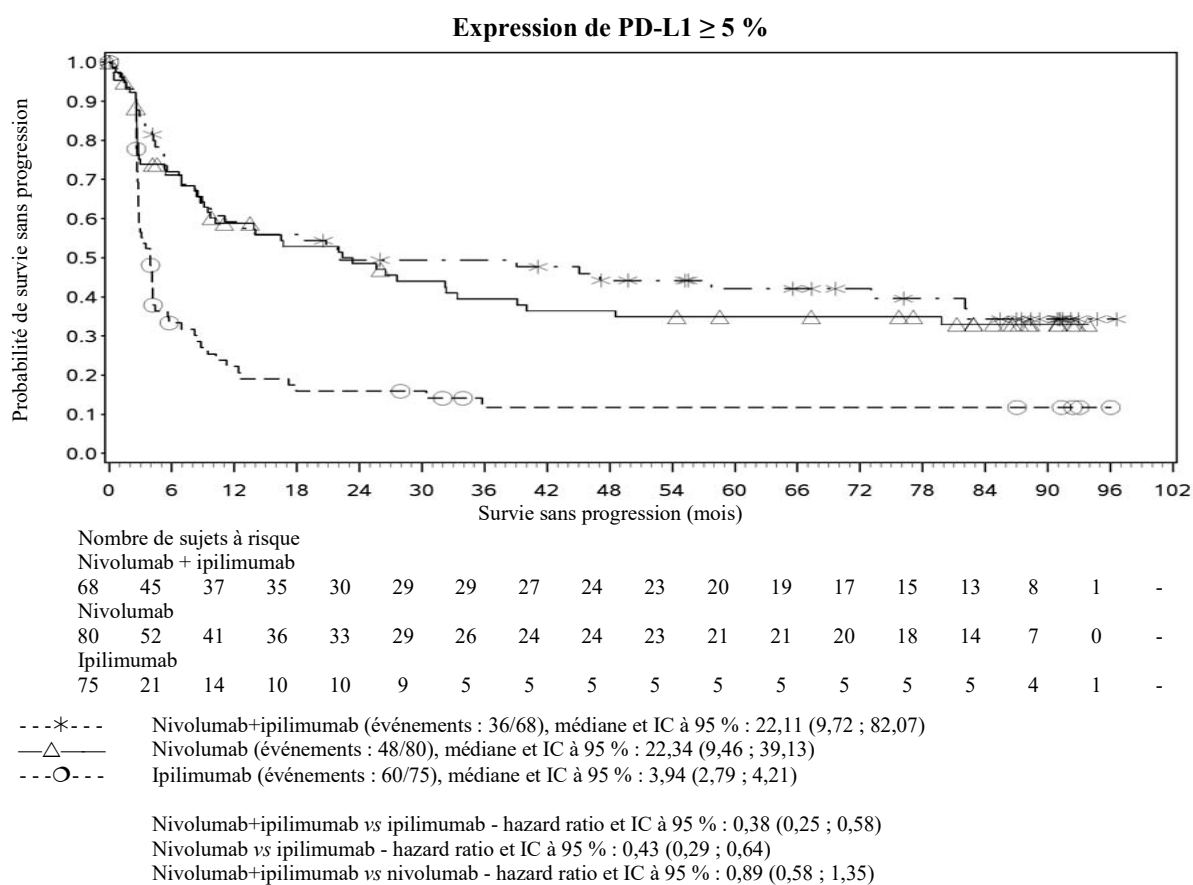
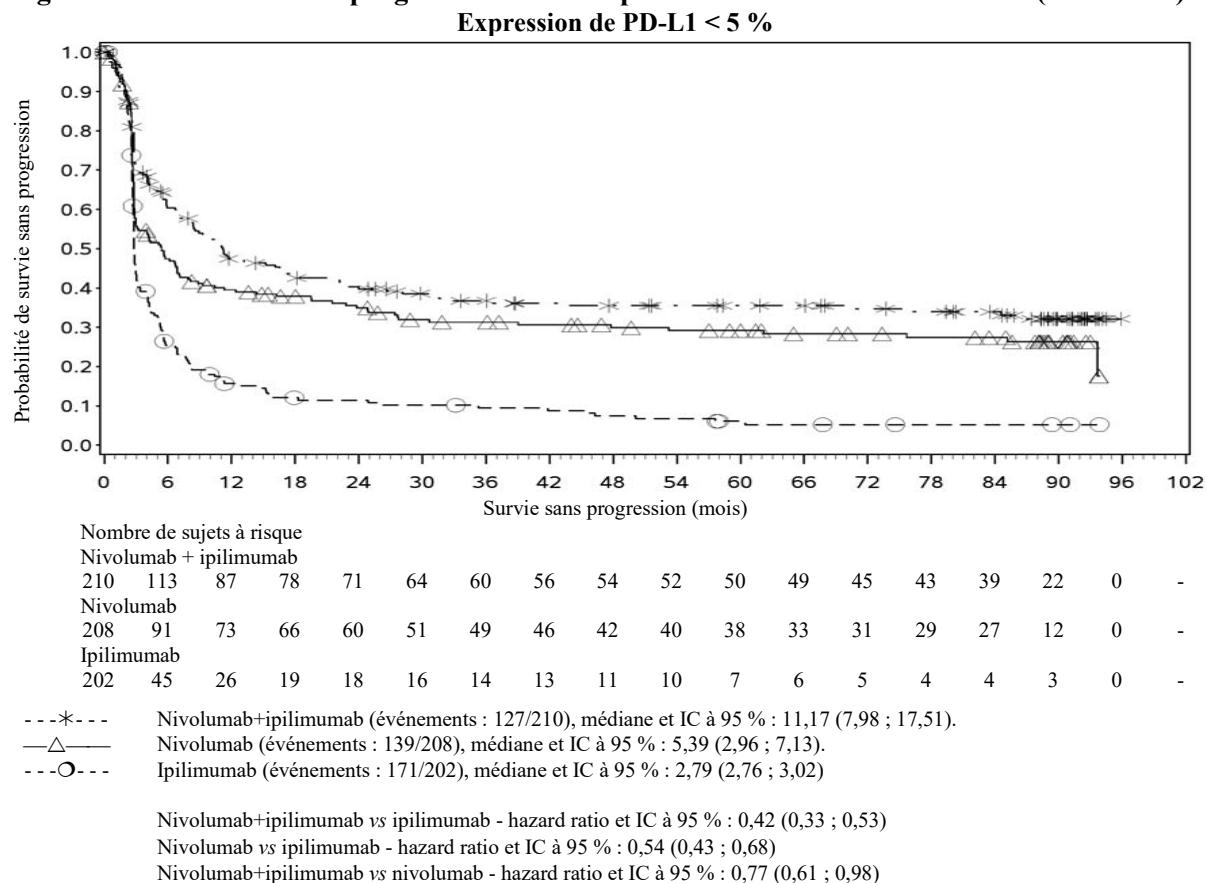
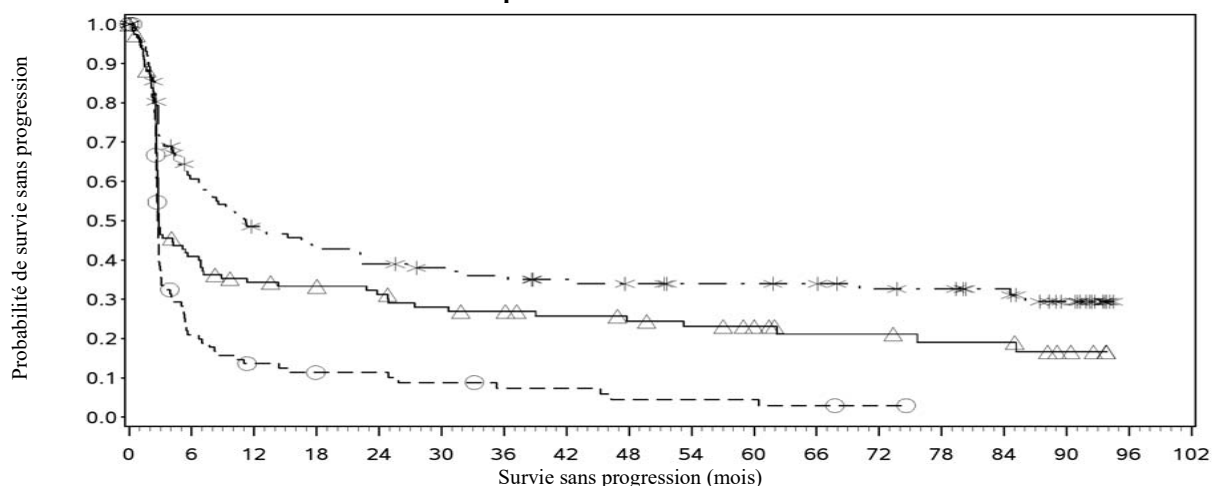


Figure 4 : Survie sans progression selon l'expression de PD-L1 : seuil de 1 % (CA209067)

Expression de PD-L1 < 1 %



Nombre de sujets à risque

Nivolumab + ipilimumab

123 65 51 46 41 38 36 33 31 29 29 28 25 24 21 13 0 -

Nivolumab

117 44 35 33 30 26 24 21 19 17 15 11 11 9 9 5 0 -

Ipilimumab

113 20 12 9 9 7 5 5 3 3 3 2 1 0 0 0 0 -

---*--- Nivolumab+ipilimumab (événements : 76/123), médiane et IC à 95 % : 11,17 (6,93 ; 22,18).

—△— Nivolumab (événements : 85/117), médiane et IC à 95 % : 2,83 (2,76 ; 5,62).

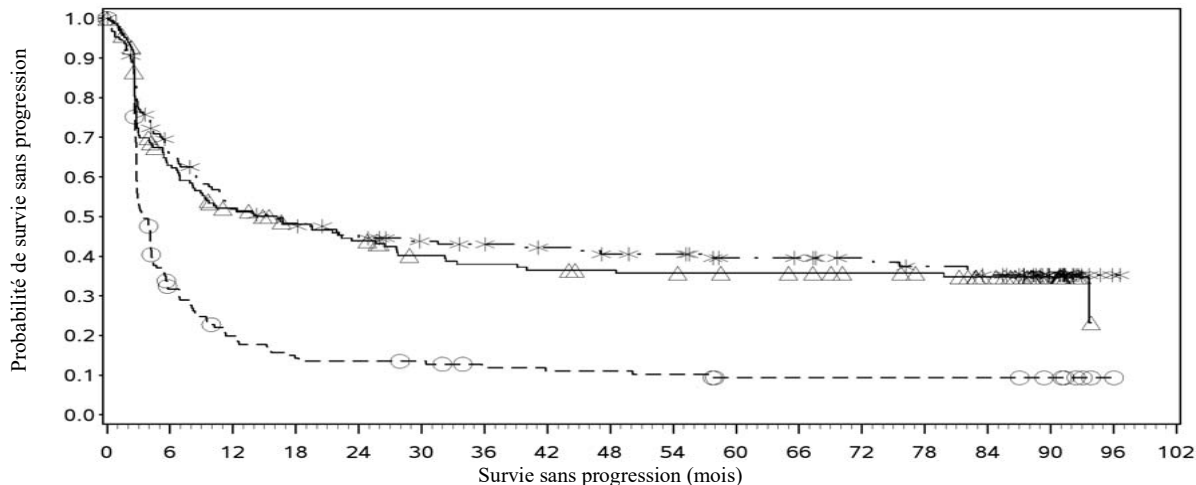
---○--- Ipilimumab (événements : 94/113), médiane et IC à 95 % : 2,73 (2,66 ; 2,83)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab - hazard ratio et IC à 95 % : 0,39 (0,28 ; 0,53)

Nivolumab vs ipilimumab - hazard ratio et IC à 95 % : 0,59 (0,44 ; 0,79)

Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab - hazard ratio et IC à 95 % : 0,66 (0,48 ; 0,90)

Expression de PD-L1 ≥ 1 %



Nombre de sujets à risque

Nivolumab + ipilimumab

155 93 73 67 60 55 53 50 47 46 41 40 37 34 31 17 1 -

Nivolumab

171 99 79 69 63 54 51 49 47 46 44 43 40 38 32 14 0 -

Ipilimumab

164 46 28 20 19 18 14 13 13 12 9 9 9 9 9 7 1 -

---*--- Nivolumab+ipilimumab (événements : 90/155), médiane et IC à 95 % : 16,13 (8,90 ; 45,08)

—△— Nivolumab (événements : 102/171), médiane et IC à 95 % : 16,20 (8,11 ; 27,60).

---○--- Ipilimumab (événements : 137/164), médiane et IC à 95 % : 3,48 (2,83 ; 4,17)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab - hazard ratio et IC à 95 % : 0,42 (0,32 ; 0,55)

Nivolumab vs ipilimumab - hazard ratio et IC à 95 % : 0,45 (0,35 ; 0,59)

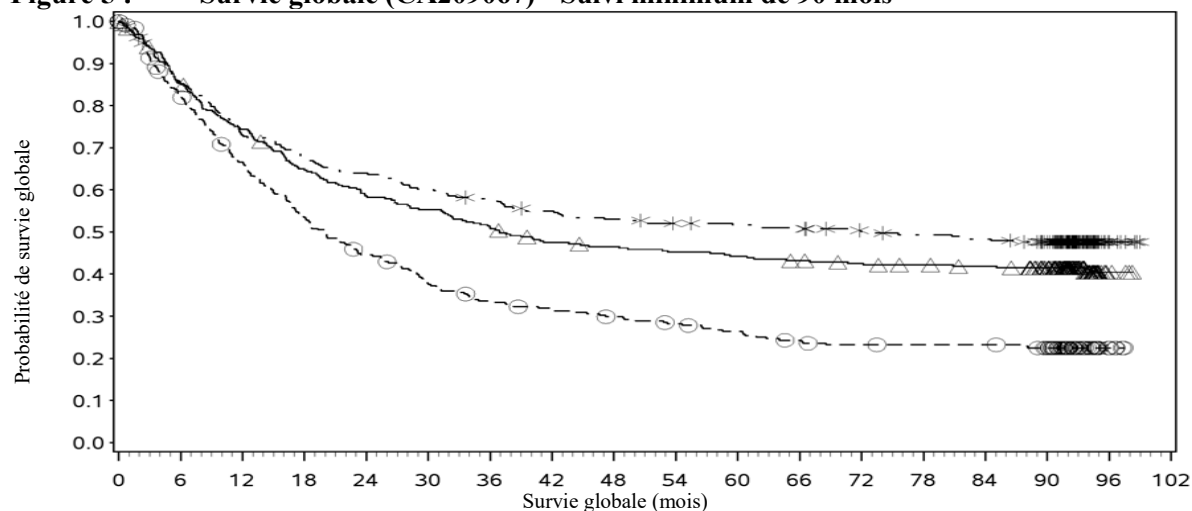
Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab - hazard ratio et IC à 95 % : 0,92 (0,69 ; 1,22)

L'analyse finale (primaire) de la SG a été effectuée lorsque tous les patients avaient un suivi minimum de-28 mois. A 28 mois, la médiane de SG n'était pas atteinte dans le bras nivolumab *versus* 19,98 mois dans le bras ipilimumab (HR = 0,63 ; IC à 98 % : 0,48 ; 0,81 ; p-value : < 0,0001). La médiane de SG n'était pas atteinte dans le bras ipilimumab en association avec le nivolumab comparé au bras ipilimumab (HR = 0,55 ; IC à 98 % : 0,42 ; 0,72 ; p-value : < 0,0001).

Les résultats de SG lors d'une analyse descriptive complémentaire avec un suivi minimum de 90 mois montrent des résultats cohérents avec l'analyse primaire initiale. Les résultats de SG de cette analyse de suivi sont présentés dans la Figure 5 (ensemble de la population randomisée), dans les Figures 6 et 7 (aux seuils de 5 % et 1 % 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, 36,0 %, 49,1 % et 66,3 % des patients ont reçu un traitement systémique ultérieur. Dans les bras ayant reçu l'association, nivolumab en monothérapie et ipilimumab, respectivement, 19,1 %, 34,2 % et 48,3 % 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 90 mois



Nombre de sujets à risque	
Nivolumab + ipilimumab	
314	265 227 210 199 187 179 169 163 158 156 153 147 144 141 129 7 -
Nivolumab	
316	266 231 201 181 171 158 145 141 137 134 130 126 123 120 107 4 -
Ipilimumab	
315	253 203 163 135 113 100 94 87 81 75 68 64 63 63 57 5 -

- *--- Nivolumab+ipilimumab (événements : 162/314), médiane et IC à 95 % : 72,08 (38,18 ; N.A.)
Taux de SG et IC à 95 % à 12 mois : 73 % (68 ; 78), à 24 mois : 64 % (59 ; 69), à 36 mois : 58 % (52 ; 63), à 60 mois : 52 % (46 ; 57) et à 90 mois : 48 % (42 ; 53)
- △— Nivolumab (événements : 182/316), médiane et IC à 95 % : 36,93 mois (28,25 ; 58,71)
Taux de SG et IC à 95 % à 12 mois : 74 % (69 ; 79), à 24 mois : 59 % (53 ; 64), à 36 mois : 52 % (46 ; 57), à 60 mois : 44 % (39 ; 50) et à 90 mois : 42 % (36 ; 47)
- Ipilimumab (événements : 235/315), médiane et IC à 95 % : 19,94 mois (16,85 ; 24,61)
Taux de SG et IC à 95 % à 12 mois : 67 % (61 ; 72), à 24 mois : 45 % (39 ; 50), à 36 mois : 34 % (29 ; 39), à 60 mois : 26 % (22 ; 31) et à 90 mois : 22 % (18 ; 27)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (IC à 95 %) : 0,53 (0,44 ; 0,65)
 Nivolumab vs ipilimumab - HR (IC à 95 %) : 0,63 (0,52 ; 0,77)
 Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab - HR (IC à 95 %) : 0,84 (0,68 ; 1,04)

Figure 6 : Survie globale selon l'expression de PD-L1 : seuil de 5 % (CA209067) - suivi minimum de 90 mois

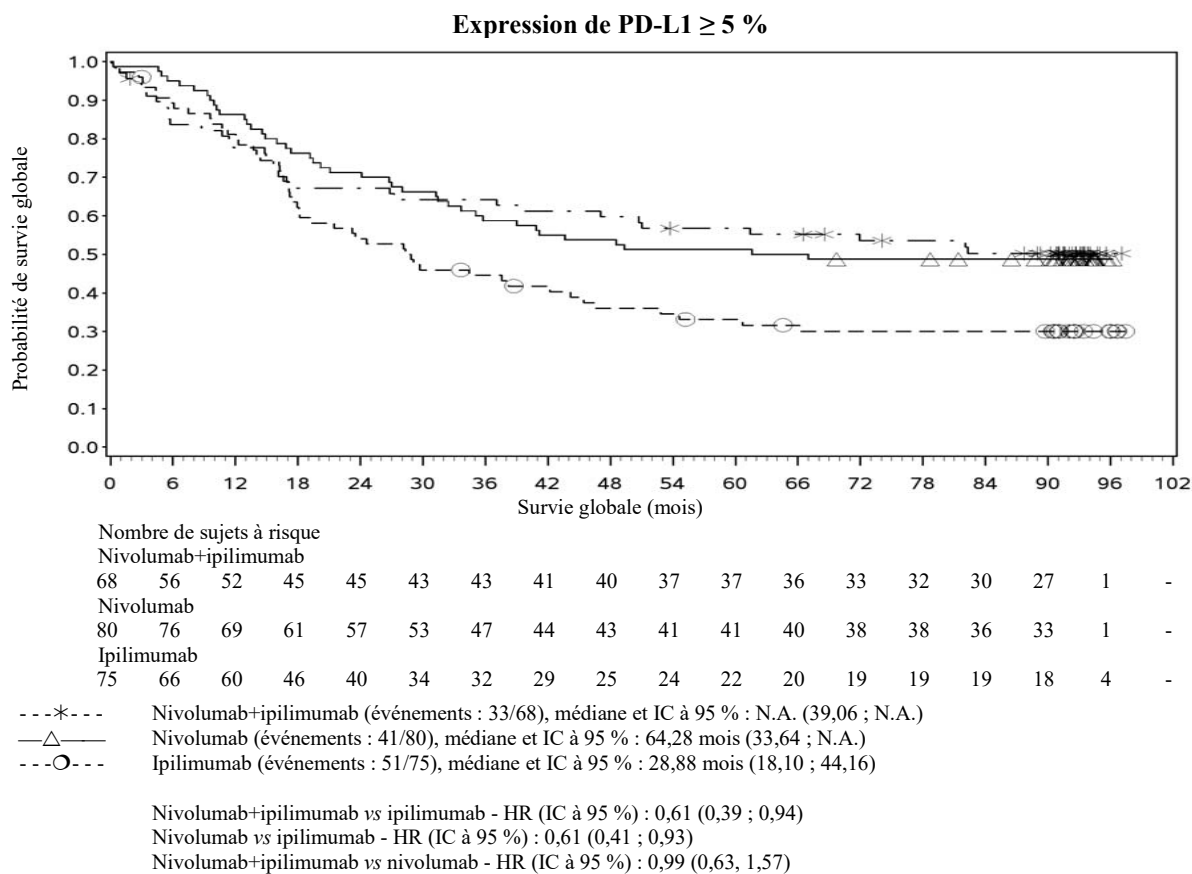
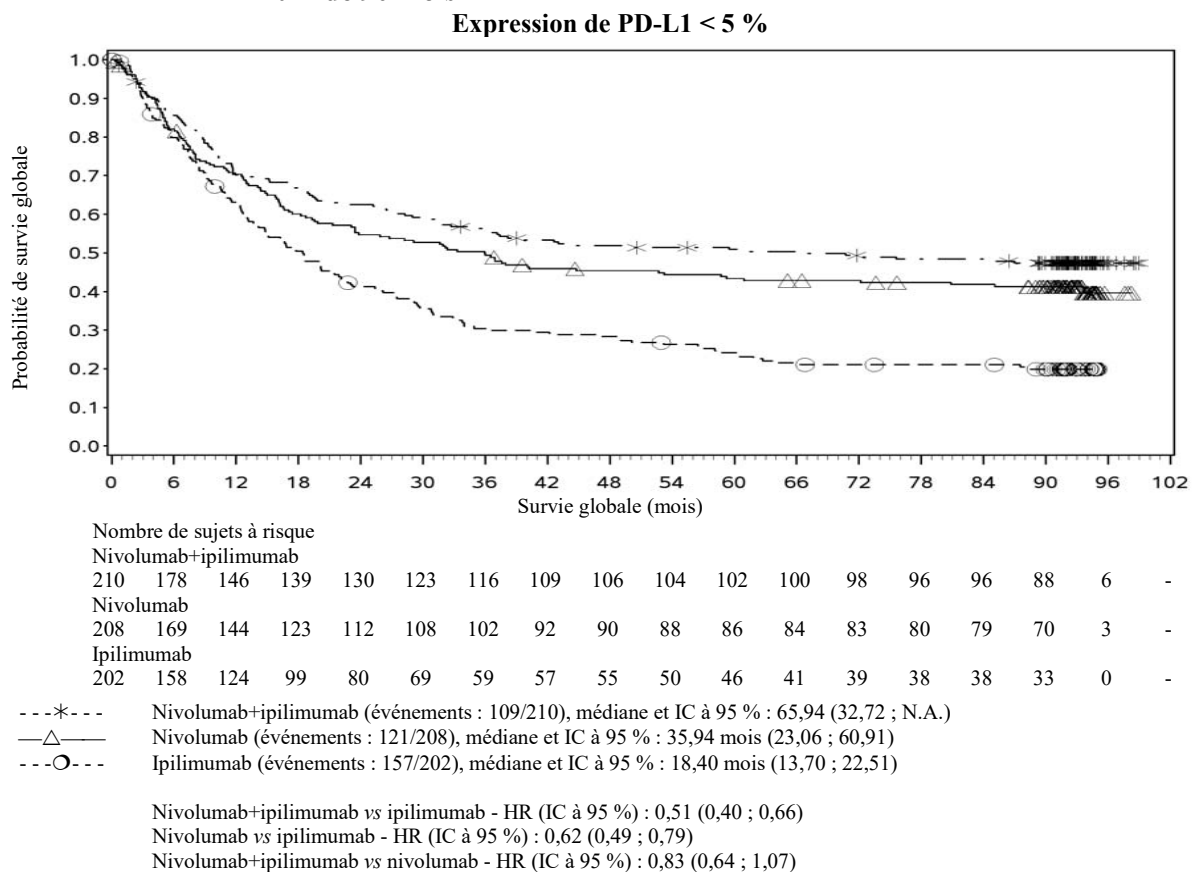
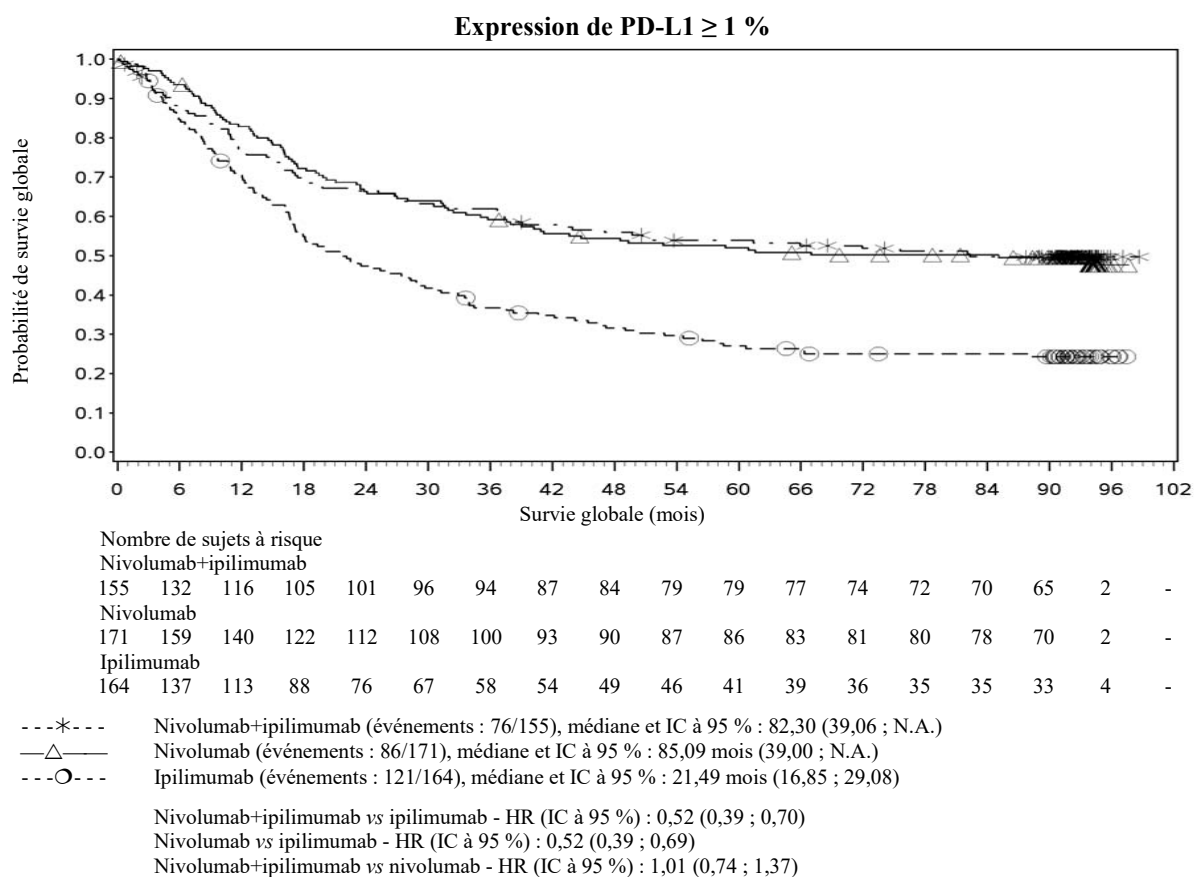
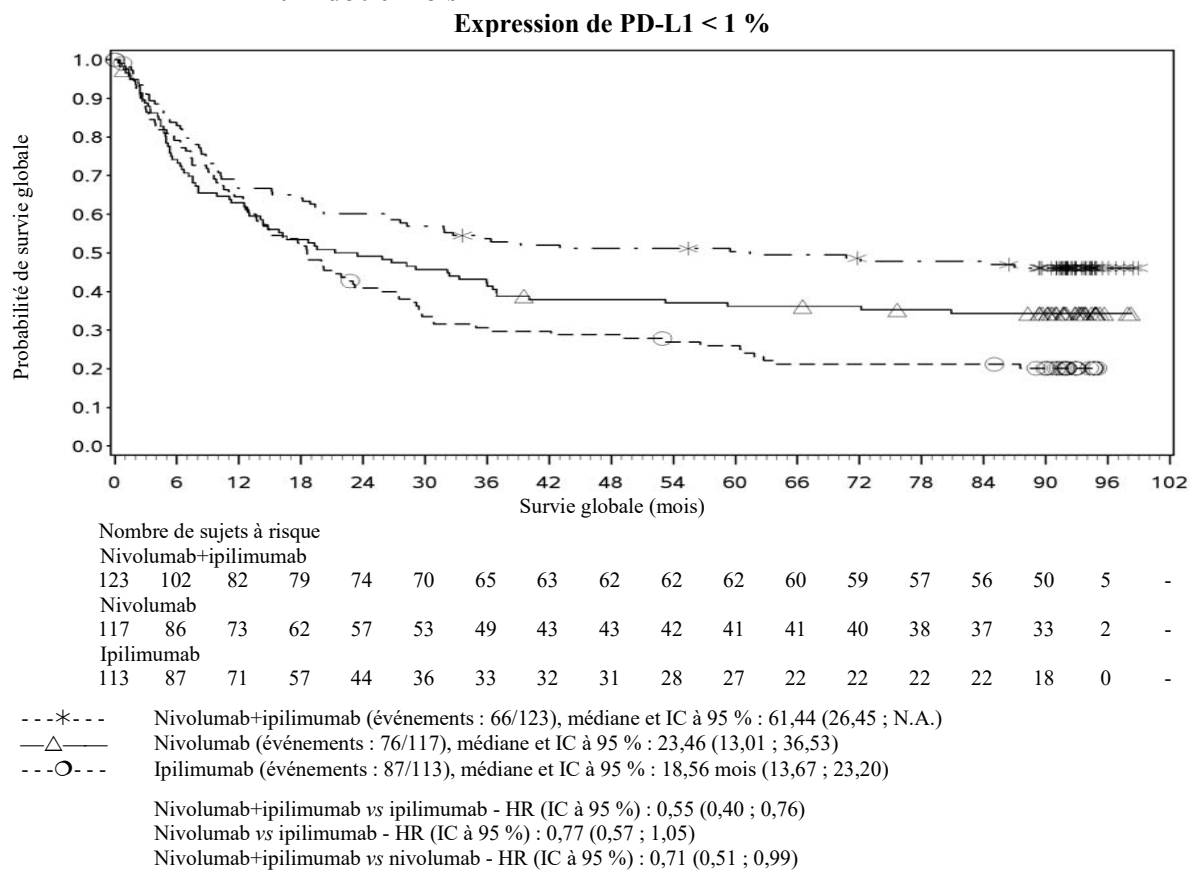


Figure 7 : Survie globale selon l'expression de PD-L1 : seuil de 1 % (CA209067) - suivi minimum de 90 mois



Le suivi minimum pour l'analyse de l'ORR était de 90 mois. Les réponses sont résumées dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Réponse objective (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Réponse objective	183 (58 %)	142 (45 %)	60 (19 %)
(IC à 95 %)	(52,6 ; 63,8)	(39,4 ; 50,6)	(14,9 ; 23,8)
Odds ratio (vs ipilimumab)	6,35	3,5	
(IC à 95 %)	(4,38 ; 9,22)	(2,49 ; 5,16)	
Réponse complète (RC)	71 (23 %)	59 (19 %)	19 (6 %)
Réponse partielle (RP)	112 (36 %)	83 (26 %)	41 (13 %)
Maladie stable (MS)	38 (12 %)	29 (9 %)	69 (22 %)
Durée de réponse			
Médiane (intervalle), mois	N.A. (69,1-N.A.)	90,8 (45,7-N.A.)	19,3 (8,8-47,4)
Proportion ≥ 12 mois en durée	68 %	73 %	44 %
Proportion ≥ 24 mois en durée	58 %	63 %	30 %
ORR (IC à 95 %) selon l'expression tumorale de PD-L1			
< 5 %	56 % (48,7 ; 62,5) n = 210	43 % (36 ; 49,8) n = 208	18 % (12,8 ; 23,8) n = 202
≥ 5 %	72 % (59,9 ; 82,3) n = 68	59 % (47,2 ; 69,6) n = 80	21 % (12,7 ; 32,3) n = 75
< 1 %	54 % (44,4 ; 62,7) n = 123	36 % (27,2 ; 45,3) n = 117	18 % (11,2 ; 26,0) n = 113
≥ 1 %	65 % (56,4 ; 72) n = 155	55 % (47,2 ; 62,6) n = 171	20 % (13,7 ; 26,4) n = 164

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 90 mois.

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 10) après 90 mois de suivi, avec une meilleure réponse globale de la réponse complète coïncidant avec un meilleur taux de survie.

Après 90 mois de suivi, les durées médianes de réponse pour les patients avec un niveau d'expression tumorale de PD-L1 ≥ 5 % étaient de 78,19 mois (de 18,07 à N.A.) dans le bras en association, de

77,21 mois (de 26,25 à N.A.) dans le bras nivolumab en monothérapie et de 31,28 mois (de 6,08 à N.A.) dans le bras ipilimumab. Pour une expression tumorale de PD-L1 < 5 %, les durées médianes de réponse n'étaient pas atteintes (de 61,93 à N.A.) dans le bras en association, étaient de 90,84 mois (de 50,43 à N.A.) dans le bras nivolumab en monothérapie et de 19,25 mois (de 5,32 à 47,44) 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 90 mois de suivi, les patients avec une mutation BRAF [V600] positive et les patients avec un statut BRAF sauvage ayant reçu de l'ipilimumab en association avec le nivolumab présentaient une SSP médiane de 16,76 mois (IC à 95 % : 8,28 ; 32,0) et 11,17 mois (IC à 95 % : 7,0 ; 19,32), tandis que les patients du bras nivolumab en monothérapie présentaient une SSP médiane de 5,62 mois (IC à 95 % : 2,79 ; 9,46) et de 8,18 mois (IC à 95 % : 5,13 ; 19,55), respectivement. Les patients avec une mutation BRAF [V600] positive et les patients avec un statut BRAF sauvage randomisés dans le bras ipilimumab en monothérapie avaient une médiane de PFS de 3,09 mois (IC à 95 % : 2,79 ; 5,19) et de 2,83 mois (IC à 95 % : 2,76 ; 3,06), respectivement.

Après 90 mois de suivi, les patients avec une mutation BRAF [V600] positive et les patients avec un statut BRAF sauvage ayant reçu de l'ipilimumab en association avec le nivolumab présentaient un ORR de 67,0 % (IC à 95 % : 57,0 ; 75,9 ; n = 103) et 54,0 % (IC à 95 % : 47,1 ; 60,9 ; n = 211), alors que ceux du bras nivolumab en monothérapie présentaient un ORR de 37,87 % (IC à 95 % : 28,2 ; 48,1 ; n = 98) et 48,2 % (IC à 95 % : 41,4 ; 55,0 ; n = 218), respectivement. Les patients avec une mutation BRAF [V600] positive et les patients avec un statut BRAF-sauvage randomisés dans le bras ipilimumab en monothérapie avaient un ORR de 23,0 % (IC à 95 % : 15,2 ; 32,5 ; n = 100) et de 17,2 % (IC à 95 % : 12,4 ; 22,9 ; n = 215).

Après 90 mois de suivi, chez les patients avec une mutation BRAF [V600] positive, la médiane de SG n'était pas atteinte dans le bras en association et de 45,5 mois dans le bras nivolumab en monothérapie. La médiane de SG pour les patients avec une mutation BRAF [V600] positive dans le bras ipilimumab en monothérapie était de 24,6 mois. Chez les patients avec un statut BRAF sauvage, la médiane de SG était de 39,06 mois dans le bras en association, de 34,37 mois dans le bras nivolumab en monothérapie et de 18,5 mois dans le bras ipilimumab en monothérapie. Les HR de SG pour ipilimumab en association avec le nivolumab *vs* nivolumab en monothérapie étaient de 0,66 (IC à 95 % : 0,44 ; 0,98) pour les patients avec une mutation BRAF [V600] positive, et de 0,95 (IC à 95 % : 0,74 ; 1,22) pour les patients avec un statut BRAF sauvage.

Etude de phase 2 randomisée avec ipilimumab en association avec le nivolumab et ipilimumab (CA209069)

L'étude CA209069 était une étude randomisée, de Phase 2, en double-aveugle comparant l'association de nivolumab et d'ipilimumab avec l'ipilimumab seul chez 142 patients atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) avec des critères d'inclusion similaires à ceux de l'étude CA209067 et l'analyse principale chez les patients atteints d'un mélanome de type BRAF sauvage (77 % des patients). L'ORR évalué par l'investigateur était de 61 % (IC à 95 % : 48,9 ; 72,4) dans le bras en association (n = 72) *versus* 11 % (IC à 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 à 95 % : 56 ; 78) et 61 % (IC à 95 % : 49 ; 71), respectivement pour l'association (n = 73) et de 53 % (IC à 95 % : 36 ; 68) et 44 % (IC à 95 % : 28 ; 60), respectivement pour ipilimumab (n = 37).

Carcinome à cellules rénales (CCR)

Etude de phase 3 randomisée avec ipilimumab en association avec le nivolumab *versus* sunitinib (CA209214)

La tolérance et l'efficacité d'ipilimumab 1 mg/kg en association avec le nivolumab 3 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 ipilimumab 1 mg/kg (n = 425) administré par voie intraveineuse sur 30 minutes en association avec le nivolumab administré par voie intraveineuse sur 60 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 % \geq 65 ans et 8 % \geq 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 ipilimumab 1 mg/kg en association avec le nivolumab 3 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 ipilimumab et nivolumab 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 ipilimumab en association avec le nivolumab ont poursuivi leur traitement au-delà de la progression.

Les résultats d'efficacité chez les patients de pronostic intermédiaire/défavorable sont illustrés dans le Tableau 11 (analyse principale avec un suivi minimum de 17,5 mois et avec un suivi minimum de 60 mois) et dans la Figure 8 (suivi minimum de 60 mois).

Les résultats de SG de l'analyse descriptive additionnelle réalisée avec un suivi minimum de 60 mois montrent des résultats cohérents avec l'analyse principale initiale.

Tableau 11 : Résultats d'efficacité chez les patients de pronostic intermédiaire/défavorable (CA209214)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Analyse principale suivi minimum de 17,5 mois		
Survie Globale		
Événements	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		
Événements	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)
Analyse actualisée* suivi minimum : 60 mois		
Survie globale		
Événements	242 (57 %)	282 (67 %)
Hazard ratio ^a		0,68
IC à 95 %		(0,58 ; 0,81)
Médiane (IC à 95 %)	46,95 (35,35 ; 57,43)	26,64 (22,08 ; 33,54)
Taux (IC à 95 %)		
A 24 mois	66,3 (61,5 ; 70,6)	52,4 (47,4 ; 57,1)
A 36 mois	54,6 (49,7 ; 59,3)	43,7 (38,7 ; 48,5)
A 48 mois	49,9 (44,9 ; 54,6)	35,8 (31,1 ; 40,5)
A 60 mois	43,0 (38,1 ; 47,7)	31,3 (26,8 ; 35,9)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Survie sans progression		
Événements	245 (57,6 %)	253 (60,0 %)
Hazard ratio ^a		0,73
IC à 95 %		(0,61 ; 0,87)
Médiane (IC à 95 %)	11,6 (8,44 ; 16,63)	8,3 (7,03 ; 10,41)
Réponse objective confirmée (RCIA)		
	179 (42,1 %)	113 (26,8 %)
(IC à 95 %)	(37,4 ; 47,0)	(22,6 ; 31,3)
Différence d'ORR (IC à 95 %) ^{d,e}		16,2 (10,0 ; 22,5)
Réponse complète (RC)	48 (11,3 %)	9 (2,1 %)
Réponse partielle (RP)	131 (30,8 %)	104 (24,6 %)
Maladie stable (MS)	131 (30,8 %)	187 (44,3 %)
Durée médiane de réponse^g		
Mois (intervalle)	NE (50,89 ; NE)	19,38 (15,38 ; 25,10)
Délai médian de réponse		
Mois (intervalle)	2,8 (0,9 ; 35,0)	3,1 (0,6 ; 23,6)

^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.

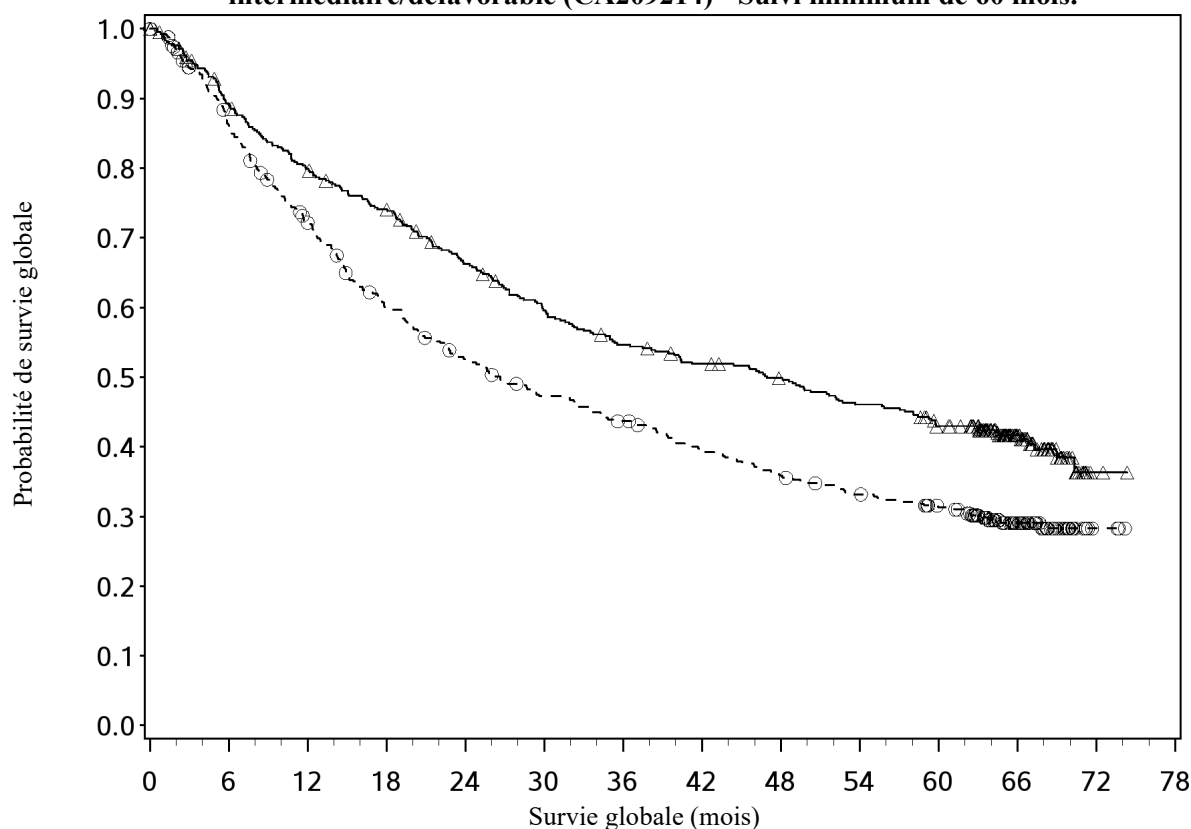
^h La p-value est comparée à l'alpha 0,009 pour atteindre la significativité statistique.

"+" indique une donnée censurée.

NE = non estimable

* Analyse descriptive (cut-off des données 26 février 2021).

Figure 8 : Courbes de Kaplan-Meier de la SG chez les patients de pronostic intermédiaire/défavorable (CA209214) - Suivi minimum de 60 mois.



Nombre de patients à risque														
Nivolumab + ipilimumab														
0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	
425	372	332	306	270	241	220	207	196	181	163	79	2	0	
Sunitinib														
422	353	291	237	206	184	169	151	137	125	112	58	3	0	

—△— Nivolumab + ipilimumab (événements : 242/425), médiane et IC à 95,0 % : 46,95 (35,35 ; 57,43)
 ---○--- Sunitinib (événements : 282/422), médiane et IC à 95,0 % : 26,64 (22,08 ; 33,54)

Une analyse descriptive actualisée de la SG a été réalisée quand tous les patients avaient atteint un suivi minimum de 24 mois. 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 événements dans le bras en association et 209/422 événements dans le bras sunitinib. Chez les patients de pronostic intermédiaire/ défavorable, un bénéfice en termes de SG a été observé dans le bras ipilimumab en association avec le nivolumab *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 $\geq 1\%$ n'était pas atteinte dans le bras ipilimumab en association avec le nivolumab 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 ipilimumab en association avec le nivolumab 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 ipilimumab plus nivolumab (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. Avec un suivi minimum de 24 mois, le *hazard ratio* de la SG chez les patients de pronostic favorable recevant ipilimumab plus nivolumab, par comparaison au bras sunitinib, était de 1,13 (IC à 95 % de 0,64 à 1,99 ; p = 0,6710). Avec un suivi minimum de 60 mois, le *hazard ratio* de la SG était de 0,94 (IC à 95 % de 0,65 à 1,37).

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

Les patients ayant ≥ 75 ans représentaient 8 % des patients de pronostic intermédiaire/défavorable dans l'étude CA209214, et l'association de ipilimumab et nivolumab 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 avec un suivi minimum de 17,5 mois. En raison du faible effectif de ce sous-groupe, aucune conclusion définitive ne peut être tirée de ces données.

Traitement de première ligne du cancer bronchique non à petites cellules

Étude randomisée de phase 3 comparant ipilimumab en association avec le nivolumab et 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine versus 4 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine (CA2099LA).

La tolérance et l'efficacité d'ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines en association avec le nivolumab 360 mg toutes les 3 semaines et 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine ont été évaluées dans une étude, randomisée de phase 3, en ouvert (CA2099LA). L'étude a inclus des patients (âgés de 18 ans et plus) atteints d'un CBNPC non épidermoïde ou épidermoïde histologiquement confirmé, de stade IV ou récurrent (selon la 7^e classification de l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)), présentant un statut de performance ECOG de 0 ou 1, et n'ayant reçu aucun traitement anticancéreux antérieur (y compris inhibiteurs de l'EGFR et d'ALK). Les patients ont été inclus indépendamment du statut PD-L1 de leur tumeur.

Les patients présentant des mutations sensibilisantes de l'EGFR ou des translocations ALK, des métastases cérébrales actives (non traitées), une méningite carcinomateuse, une maladie auto-immune active ou des conditions médicales nécessitant une immunosuppression systémique 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 2 semaines au moins avant l'inclusion, et que soit ils ne recevaient plus de corticoïdes soit ils étaient en phase de stabilisation ou de décroissance de la corticothérapie à une dose de < 10 mg de prednisolone par jour ou équivalent. La randomisation a été stratifiée en fonction de l'histologie (épidermoïde ou non épidermoïde), du taux d'expression de PD-L1 de la tumeur (≥ 1 % *versus* < 1 %) et du sexe (masculin *versus* féminin).

Un total de 719 patients a été randomisé pour recevoir soit ipilimumab en association avec le nivolumab et une chimiothérapie à base de sels de platine (n = 361) ou une chimiothérapie à base de sels de platine (n = 358). Les patients du bras ipilimumab en association avec le nivolumab et une chimiothérapie à base de sels de platine ont reçu ipilimumab 1 mg/kg, administré par voie intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 6 semaines en association avec le nivolumab 360 mg, administré par voie intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 3 semaines et une chimiothérapie à base de sels de platine administrée toutes les 3 semaines pour 2 cycles. Les patients du bras chimiothérapie ont reçu une chimiothérapie à base de sels de platine administrée toutes les 3 semaines pour 4 cycles ; les patients atteints de CBNPC non épidermoïde pouvaient recevoir, de façon optionnelle, un traitement de maintenance par pémétréxed.

La chimiothérapie à base de sels de platine comprenait : carboplatine (ASC de 5 ou 6) et pémétréxed 500 mg/m², ou cisplatine 75 mg/m² et pémétréxed 500 mg/m² dans le CBNPC non épidermoïde, ou carboplatine (ASC de 6) et paclitaxel 200 mg/m² dans le CBNPC épidermoïde.

Le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, ou jusqu'à 24 mois. Le traitement pouvait se poursuivre après progression de la maladie si le patient était cliniquement stable et que l'investigateur considérait qu'il en tirait un bénéfice clinique. Les patients qui ont arrêté le traitement en association en raison d'un événement indésirable attribué à ipilimumab ont été autorisés à poursuivre le nivolumab en monothérapie. Les évaluations tumorales ont été réalisées toutes les 6 semaines après la première dose du traitement à l'étude pendant les 12 premiers mois, puis toutes les 12 semaines et ce jusqu'à progression de la maladie ou arrêt du traitement à l'étude.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude CA2099LA étaient généralement équilibrées entre les différents bras de traitement. L'âge médian était de 65 ans (de 26 à 86 ans), dont 51 % ≥ 65 ans et 10 % ≥ 75 ans. La majorité des patients étaient de type caucasien (89 %) et de sexe

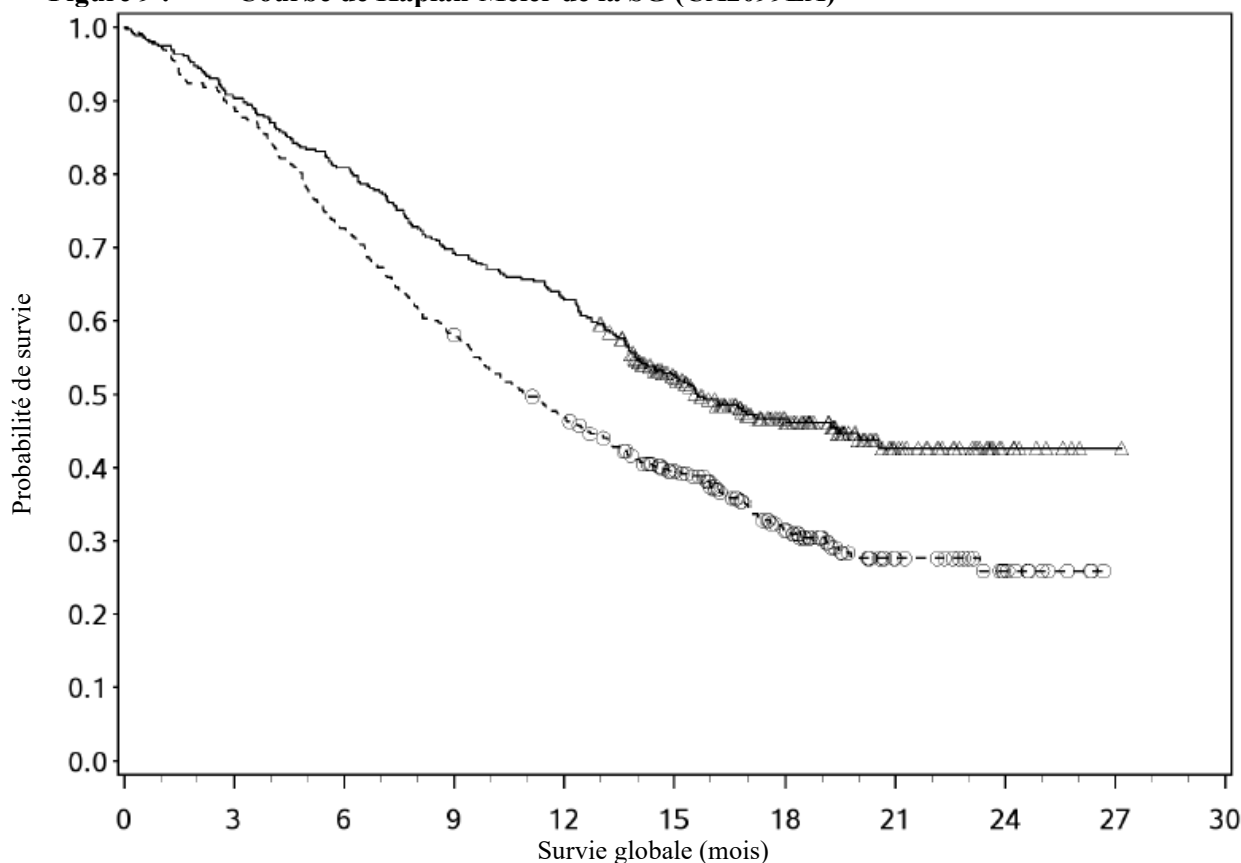
masculin (70 %). Le statut de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (31 %) ou de 1 (68 %), 57 % des patients présentaient un statut PD-L1 ≥ 1 % et 37 % des patients présentaient un statut PD-L1 < 1 %, 31 % présentaient une histologie épidermoïde et 69 % présentaient une histologie non épidermoïde, 17 % présentaient des métastases cérébrales et 86 % étaient d'anciens ou d'actuels fumeurs. Aucun patient n'avait reçu d'immunothérapie antérieure.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité de l'étude CA2099LA était la SG. Les critères additionnels d'évaluation de l'efficacité étaient la SSP, l'ORR et la durée de la réponse évalués par une revue centralisée indépendante en aveugle (RCIA).

L'étude a démontré un bénéfice statistiquement significatif pour la SG, la SSP et l'ORR chez les patients randomisés dans le bras ipilimumab en association avec le nivolumab et une chimiothérapie à base de sels de platine par rapport au bras chimiothérapie à base de sels de platine seule lors de l'analyse intermédiaire prédéfinie, lorsque 351 événements ont été observés (87 % du nombre d'événements prévus pour l'analyse finale). Le suivi minimal pour la SG était de 8,1 mois.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans la Figure 9 (analyse de la SG mise à jour avec un suivi minimal de 12,7 mois) et dans le Tableau 12 (analyse principale avec un suivi minimal de 8,1 mois). Une analyse actualisée de l'efficacité a été réalisée quand tous les patients avaient atteint un suivi minimum de 12,7 mois (voir Figure 9). Au moment de l'analyse, le hazard ratio pour la SG était de 0,66 (IC à 95 % : 0,55 ; 0,80) et le hazard ratio pour la SSP était de 0,68 (IC à 95 % : 0,57 ; 0,82).

Figure 9 : Courbe de Kaplan-Meier de la SG (CA2099LA)



Nombre de Sujets à Risque

Nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie										
361	326	292	250	227	153	86	33	10	1	0
Chimiothérapie										
358	319	260	208	166	116	67	26	11	0	0

—△— Nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie (événements : 190/361), médiane et IC à 95 % : 15,64 (13,93 ; 19,98).

--○-- Chimiothérapie (événements : 242/358), médiane et IC à 95 % : 10,91 (9,46 ; 12,55).

Tableau 12 : Résultats d'efficacité (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie (n = 361)	chimiothérapie (n = 358)
Survie Globale		
Événements	156 (43,2 %)	195 (54,5 %)
Hazard ratio (IC à 96.71 %) ^a		0,69 (0,55 ; 0,87)
Valeur de p log-rank stratifié ^b		0,0006
Médiane (mois) (IC à 95 %)	14,1 (13,24 ; 16,16)	10,7 (9,46 ; 12,45)
Taux (IC à 95 %) à 6 mois	80,9 (76,4 ; 84,6)	72,3 (67,4 ; 76,7)
Survie sans progression		
Événements	232 (64,3 %)	249 (69,6 %)
Hazard ratio (IC à 97.48 %) ^a		0,70 (0,57 ; 0,86)
Valeur de p log-rank stratifié ^c		0,0001
Médiane (mois) ^d (IC à 95 %)	6,83 (5,55 ; 7,66)	4,96 (4,27 ; 5,55)
Taux (IC à 95 %) à 6 mois	51,7 (46,2 ; 56,8)	35,9 (30,5 ; 41,3)
Taux de réponse global^e		
(IC à 95 %)	136 (37,7 %) (32,7 ; 42,9)	90 (25,1 %) (20,7 ; 30,0)
Valeur de p test CMH stratifié ^f		0,0003
Réponse complète (RC)	7 (1,9 %)	3 (0,8 %)
Réponse partielle (RP)	129 (35,7 %)	87 (24,3 %)
Durée de réponse		
Médiane (mois) (IC à 95 %) ^d	10,02 (8,21 ; 13,01)	5,09 (4,34 ; 7,00)
% avec durée ≥ 6 mois ^g	74	41

^a Sur la base du modèle de risque proportionnel de Cox stratifié.

^b La valeur p est comparée à l'alpha attribué de 0,0329 pour cette analyse intermédiaire.

^c La valeur p est comparée à l'alpha attribué de 0,0252 pour cette analyse intermédiaire.

^d Estimation de Kaplan-Meier.

^e Proportion avec réponse complète ou partielle ; IC basé sur la méthode de Clopper et Pearson.

^f La valeur p est comparée à l'alpha attribué de 0,025 pour cette analyse intermédiaire.

^g Sur la base des estimation de Kaplan-Meier de la durée de la réponse.

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Un traitement systémique subséquent a été administré à 28,8 % et 41,1 % des patients du bras d'association et du bras chimiothérapie, respectivement. Une immunothérapie subséquente (notamment anti-PD-1, anti-PD-L1 et anti-CTLA4) a été administrée à 3,9 % et 27,9 % des patients du bras d'association et du bras chimiothérapie, respectivement.

Dans l'analyse descriptive en sous-groupes relative à la chimiothérapie de l'étude CA2099LA, un bénéfice en SG a été démontré chez les patients traités par ipilimumab en association avec le nivolumab et une chimiothérapie avec une histologie épidermoïde (HR [IC à 95 %] 0,65 [0,46 ; 0,93], n = 227) et chez les patients avec une histologie non épidermoïde (HR [IC à 95 %] 0,72 [0,55 ; 0,93], n = 492).

Le tableau 13 résume les résultats d'efficacité de SG, de SSP et d'ORR selon l'expression tumorale de PD-L1 dans les analyses de sous-groupe pré-spécifiées au protocole.

Tableau 13 : Résultats d'efficacité selon l'expression tumorale de PD-L1 (CA2099LA)

	ipilimumab + Nivolumab + Chimio- thérapie	Chimio- thérapie	ipilimumab + Nivolumab + Chimio- thérapie	Chimio- thérapie	ipilimumab + Nivolumab + Chimio- thérapie	Chimio- thérapie	ipilimumab + Nivolumab + Chimio- thérapie	chimio- thérapie
	PD-L1 < 1 % (n = 264)		PD-L1 ≥ 1 % (n = 406)		PD-L1 ≥ 1 % à 49 % (n = 233)		PD-L1 ≥ 50 % (n = 173)	
Hazard Ratio de SG (IC à 95 %) ^a	0.65 (0.46, 0.92)		0.67 (0.51, 0.89)		0.69 (0.48, 0.98)		0.64 (0.41, 1.02)	
Hazard Ratio de SSP (IC à 95 %) ^a	0.77 (0.57, 1.03)		0.67 (0.53, 0.85)		0.71 (0.52, 0.97)		0.59 (0.40, 0.86)	
ORR %	31,1	20,9	41,9	27,6	37,8	24,5	48,7	30,9

^a Hazard ratio basé sur un modèle de Cox proportionnel non stratifié.

Un total de 70 patients atteints d'un CBNPC âgés de ≥ 75 ans a été inclus dans l'étude CA2099LA (37 patients dans le bras ipilimumab en association avec le nivolumab et une chimiothérapie et 33 patients dans le bras chimiothérapie). Un HR de 1,36 en SG (IC à 95 % : 0,74, 2,52) et un HR de 1,12 en SSP (IC à 95 % : 0,64, 1,96) ont été observés pour ipilimumab en association avec le nivolumab et une chimiothérapie *versus* chimiothérapie dans ce sous-groupe de patients. L'ORR était de 27,0 % dans le bras ipilimumab en association avec le nivolumab et une chimiothérapie et de 15,2 % dans le bras chimiothérapie. Quarante-trois pour-cent des patients âgés de ≥ 75 ans ont arrêté le traitement par ipilimumab en association avec le nivolumab et une chimiothérapie. Les données d'efficacité et de tolérance d'ipilimumab en association avec le nivolumab et une chimiothérapie étaient limitées pour cette population de patients.

Dans une analyse en sous-groupe, un bénéfice en survie moindre a été observé pour ipilimumab en association avec le nivolumab et une chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie pour les patients qui n'ont jamais fumé. Toutefois, en raison du faible nombre de patients, aucune conclusion définitive ne peut être tirée de ces données.

Mésothéliome pleural malin

Etude randomisée de phase 3 avec ipilimumab en association avec le nivolumab versus chimiothérapie (CA209743)

La tolérance et l'efficacité d'ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines en association avec le nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines ont été évaluées dans une étude de phase 3, randomisée, en ouvert (CA209743). L'étude a inclus des patients (âgés de 18 ans ou plus) avec un mésothéliome pleural malin histologiquement confirmé et non préalablement traité, d'histologie épithélioïde ou non-épithélioïde, avec un statut de performance ECOG de 0 ou 1, et sans radiothérapie palliative dans les 14 jours précédant le premier traitement à l'étude. Les patients ont été inclus indépendamment du statut PD-L1 de leur tumeur.

Les patients présentant un mésothéliome primitif péritonéal, péricardique, des testicules ou de la tunique vaginale, une maladie pulmonaire interstitielle, une maladie auto-immune active, des conditions médicales nécessitant une immunosuppression systémique, et des métastases cérébrales (à moins d'une résection chirurgicale ou d'une radiothérapie stéréotaxique, et sans évolution dans les 3 mois précédant l'inclusion dans l'étude) ont été exclus de l'étude. La randomisation a été stratifiée en fonction de l'histologie (sous-types épithélioïdes *vs* sarcomatoïdes ou histologie mixte) et du sexe (masculin *vs* féminin).

Un total de 605 patients a été randomisé pour recevoir ipilimumab en association avec le nivolumab (n = 303) ou une chimiothérapie (n = 302). Les patients du bras ipilimumab en association avec le nivolumab ont reçu ipilimumab 1 mg/kg, administré par voie intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 6 semaines en association avec le nivolumab 3 mg/kg, administré par voie intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 2 semaines pour une durée maximale de 2 ans. Les patients du bras

chimiothérapie ont reçu une chimiothérapie pendant un maximum de 6 cycles (chaque cycle était de 21 jours). La chimiothérapie comprenait du cisplatine 75 mg/m² et du pémétréxed 500 mg/m², ou du carboplatine (ASC de 5) et du pémétréxed 500 mg/m².

Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, ou jusqu'à 24 mois. Le traitement pouvait se poursuivre après progression de la maladie si le patient était cliniquement stable et que l'investigateur considérait qu'il en tirait un bénéfice clinique. Les patients qui ont arrêté la double immunothérapie en raison d'un événement indésirable attribué à l'ipilimumab ont été autorisés à poursuivre le nivolumab en monothérapie. Les évaluations tumorales ont été réalisées toutes les 6 semaines après la première dose du traitement à l'étude pendant les 12 premiers mois, puis toutes les 12 semaines et ce jusqu'à progression de la maladie ou arrêt du traitement à l'étude.

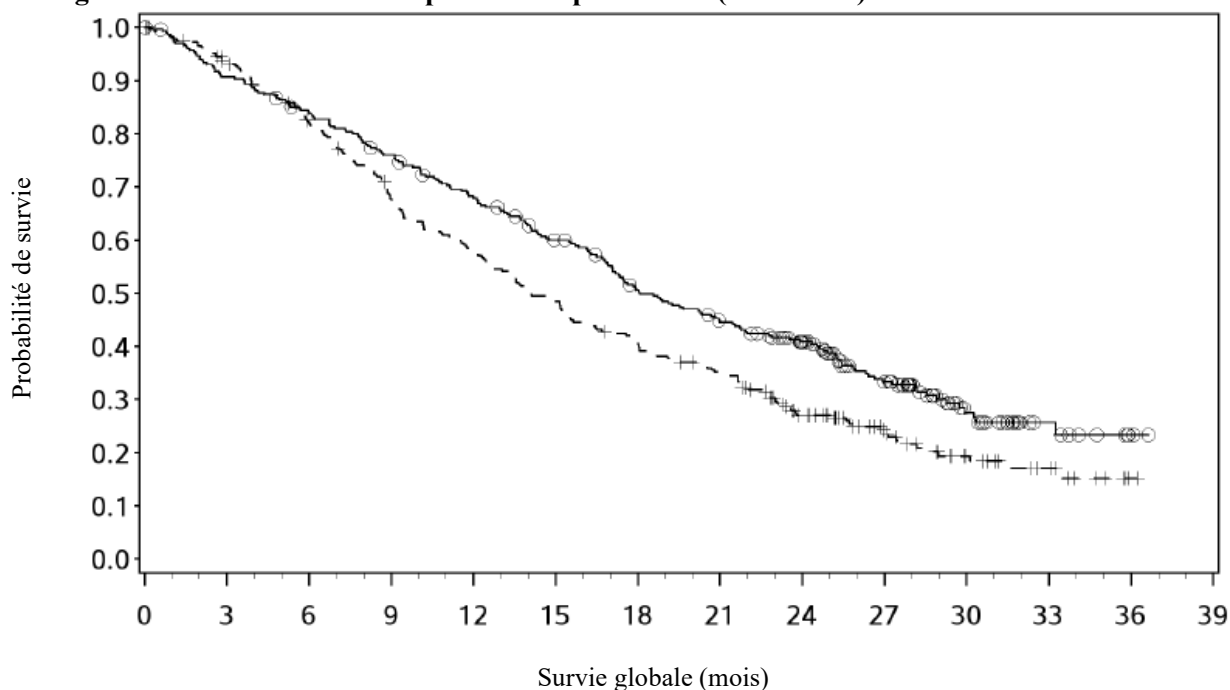
Les caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude CA209743 étaient généralement équilibrées entre les différents bras de traitement. L'âge médian était de 69 ans (de 25 à 89 ans), dont 72 % \geq 65 ans et 26 % \geq 75 ans. La majorité des patients était de type caucasien (85 %) et de sexe masculin (77 %). Le statut de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (40 %) ou de 1 (60 %), 80 % des patients présentaient un statut PD-L1 \geq 1 % et 20 % un statut PD-L1 < 1 %, 75 % présentaient une histologie épithélioïde et 25 % non épithélioïde.

Le critère d'évaluation principal d'efficacité de l'étude CA209743 était la SG. Les principaux critères secondaires d'efficacité étaient la SSP, l'ORR, et la durée de réponse, évalués par un comité de revue centralisé indépendant en aveugle (RCIA), en utilisant les critères RECIST modifiés pour le mésothéliome pleural. Des analyses descriptives de ces critères secondaires sont présentées dans le Tableau 14.

L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la SG des patients randomisés dans le bras ipilimumab en association avec le nivolumab comparé à la chimiothérapie, lors de l'analyse intermédiaire pré-spécifiée, après l'observation d'au moins 419 événements (89 % du nombre prévu d'événements pour l'analyse finale). Le suivi minimum pour la SG était de 22 mois.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans la Figure 10 et dans le Tableau 14.

Figure 10 : Courbes de Kaplan-Meier pour la SG (CA209743)



Nombre de sujets à risque															
Nivolumab + ipilimumab		303	273	251	226	200	173	143	124	101	65	30	11	2	0
Chimiothérapie		302	268	233	190	162	136	113	95	62	38	20	11	1	0

—○— Nivolumab + ipilimumab (événements : 200/303), médiane et IC à 95 % : 18,07 (16,82 ; 21,45)
 ---+--- Chimiothérapie (événements : 219/302), médiane et IC à 95 % : 14,09 (12,45 ; 16,23)

Tableau 14 : Résultats d'efficacité (CA209743)

	ipilimumab + nivolumab (n = 303)	chimiothérapie (n = 302)
Survie Globale		
Événements	200 (66 %)	219 (73 %)
Hazard ratio (IC 96.6 %) ^a		0,74 (0,60 ; 0,91)
Valeur de p log-rank stratifié ^b		0,002
Médiane (mois) ^c (IC à 95 %)	18,1 (16,8 ; 21,5)	14,1 (12,5 ; 16,2)
Taux (IC à 95 %) à 24 mois ^c	41 % (35,1 ; 46,5)	27 % (21,9 ; 32,4)
Survie sans progression		
Événements	218 (72 %)	209 (69 %)
Hazard ratio (IC à 95 %) ^a		1,0 (0,82 ; 1,21)
Médiane (mois) ^c (IC à 95 %)	6,8 (5,6 ; 7,4)	7,2 (6,9 ; 8,1)
Taux de réponse objective		
(IC à 95 %)	40 % (34,1 ; 45,4)	43 % (37,1 ; 48,5)
Réponse complète (RC)	1,7 %	0
Réponse partielle (RP)	38 %	43 %

	ipilimumab + nivolumab (n = 303)	chimiothérapie (n = 302)
Durée de réponse		
Médiane (mois) ^c (IC à 95 %)	11,0 (8,1 ; 16,5)	6,7 (5,3 ; 7,1)

^a Modèle à risques proportionnels de Cox stratifié.

^b La valeur p est comparée à l'alpha attribué de 0,0345 pour cette analyse intermédiaire.

^c Estimation de Kaplan-Meier.

44,2 % et 40,7 % des patients ont reçu un traitement systémique ultérieur dans les bras en association et chimiothérapie, respectivement. Une immunothérapie ultérieure (incluant anti-PD-1, anti-PD-L1 et anti-CTLA-4) a été reçue par 3,3 % et 20,2 % des patients dans les bras en association et chimiothérapie, respectivement.

Le tableau 15 résume les résultats d'efficacité de SG, la SSP et l'ORR par histologie dans les analyses pré-spécifiées en sous-groupes.

Tableau 15 : Résultats d'efficacité par histologie (CA209743)

	Epithélioïde (n = 471)		Non-épithélioïde (n = 134)	
	ipilimumab + Nivolumab (n = 236)	chimiothérapie (n = 235)	ipilimumab + Nivolumab (n = 67)	chimiothérapie (n = 67)
Survie Globale				
Événements	157	164	43	55
Hazard ratio (IC à 95 %) ^a		0,85 (0,68 ; 1,06)		0,46 (0,31 ; 0,70)
Médiane (mois) (IC à 95 %)	18,73 (17,05 ; 21,72)	16,23 (14,09 ; 19,15)	16,89 (11,83 ; 25,20)	8,80 (7,62 ; 11,76)
Taux (IC à 95 %) à 24 mois	41,2 (34,7 ; 47,6)	31,8 (25,7 ; 38,1)	39,5 (27,5 ; 51,2)	9,7 (3,8 ; 18,9)
Survie sans progression				
Hazard ratio (IC à 95 %) ^a		1,14 (0,92 ; 1,41)		0,58 (0,38 ; 0,90)
Médiane (mois) (IC à 95 %)	6,18 (5,49 ; 7,03)	7,66 (7,03 ; 8,31)	8,31 (3,84 ; 11,01)	5,59 (5,13 ; 7,16)
Taux de réponse objective (IC à 95 %) ^b	38,6 % (32,3 ; 45,1)	47,2 % (40,7 ; 53,8)	43,3 % (31,2 ; 56,0)	26,9 % (16,8 ; 39,1)
Durée de réponse				
Médiane (mois) (IC à 95 %) ^c	8,44 (7,16 ; 14,59)	6,83 (5,59 ; 7,13)	24,02 (8,31 ; N.A.)	4,21 (2,79 ; 7,03)

^a Rapport des risques basé sur le modèle à risques proportionnels de Cox non stratifié

^b Intervalle de confiance basé sur la méthode de Clopper et Pearson

^c Médiane calculée selon la méthode de Kaplan-Meier

Le tableau 16 résume les résultats d'efficacité de SG, la SSP et l'ORR selon l'expression tumorale de PD-L1 à l'inclusion dans les analyses pré-spécifiées en sous-groupes.

Tableau 16 : Résultats d'efficacité selon l'expression tumorale de PD-L1 (CA209743)

	PD-L1 < 1 % (n = 135)		PD-L1 ≥ 1 % (n = 451)	
	ipilimumab + Nivolumab (n = 57)	chimiothérapie (n = 78)	ipilimumab + Nivolumab (n = 232)	chimiothérapie (n = 219)
Survie Globale				
Événements	40	58	150	157
Hazard ratio (IC à 95 %) ^a	0,94 (0,62 ; 1,40)		0,69 (0,55 ; 0,87)	
Médiane (mois) (IC à 95 %) ^b	17,3 (10,1 ; 24,3)	16,5 (13,4 ; 20,5)	18,0 (16,8 ; 21,5)	13,3 (11,6 ; 15,4)
Taux (IC à 95 %) à 24 mois	38,7 (25,9 ; 51,3)	24,6 (15,5 ; 35,0)	40,8 (34,3 ; 47,2)	28,3 (22,1 ; 34,7)
Survie sans progression				
Hazard ratio (IC à 95 %) ^a	1,79 (1,21 ; 2,64)		0,81 (0,64 ; 1,01)	
Médiane (mois) (IC à 95 %) ^b	4,1 (2,7 ; 5,6)	8,3 (7,0 ; 11,1)	7,0 (5,8 ; 8,5)	7,1 (6,2 ; 7,6)
Taux de réponse objective (IC à 95 %) ^c	21,1 % (11,4 ; 33,9)	38,5 % (27,7 ; 50,2)	43,5 % (37,1 ; 50,2)	44,3 % (37,6 ; 51,1)

^a Rapport des risques basé sur le modèle à risques proportionnels de Cox non stratifié

^b Médiane calculée selon la méthode de Kaplan-Meier.

^c Intervalle de confiance basé sur la méthode de Clopper et Pearson.

Un total de 157 patients atteints de MPM et âgés de ≥ 75 ans ont été inclus dans l'étude CA209743 (78 dans le bras ipilimumab en association avec le nivolumab et 79 dans le bras chimiothérapie). Un HR de 1,02 (IC à 95 % : 0,70 ; 1,48) en SG a été observé pour ipilimumab en association avec le nivolumab vs chimiothérapie au sein de ce sous-groupe d'étude. Un taux plus élevé d'effets indésirables graves et d'arrêt de traitement dû à des effets indésirables a été montré chez les patients âgés de 75 ans ou plus comparé à l'ensemble des patients ayant reçu de l'ipilimumab en association avec le nivolumab (voir rubrique 4.8). Cependant, compte tenu de la nature exploratoire de cette analyse en sous-groupe, aucune conclusion définitive ne peut être tirée.

Cancer colorectal dMMR ou MSI-H

La tolérance et l'efficacité de l'ipilimumab 1 mg/kg en association avec le nivolumab 3 mg/kg dans le traitement du CRC métastatique dMMR ou MSI-H ont été évaluées dans une étude de phase 2, multicentrique, en ouvert avec un seul bras de traitement (CA209142).

L'étude a inclus des patients (âgés de 18 ans ou plus) avec un statut dMMR ou MSI-H localement déterminé, présentant une progression de la maladie pendant ou après un traitement antérieur associant la fluoropyrimidine et l'oxaliplatine ou l'irinotécan, ou qui ont été intolérants à ce traitement. Les patients ayant reçu leur traitement antérieur le plus récent en situation adjuvante devaient avoir progressé pendant ou dans les 6 mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante. Les 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 actives, une maladie auto-immune active, ou toute maladie nécessitant le recours à une immunosuppression systémique ont été exclus de l'étude.

Un total de 119 patients a été traité par ipilimumab 1 mg/kg administré par voie intraveineuse pendant 90 minutes en association avec nivolumab 3 mg/kg administré par voie intraveineuse pendant 60 minutes toutes les 3 semaines pour 4 doses, suivi par nivolumab 3 mg/kg en monothérapie toutes les 2 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, toutes les 6 semaines pendant les 24 premières semaines, et toutes les 12 semaines par la suite. Le critère principal était l'ORR évalué par l'investigateur. Les critères secondaires étaient l'ORR évalué par un comité de revue indépendant centralisé en aveugle (Blinded Independent Central Review BICR) et le taux de contrôle de la maladie. L'analyse de l'ORR incluait la durée et le temps de réponse. Les critères exploratoires incluaient la SSP et la SG.

L'âge médian était de 58 ans (de 21 à 88 ans) dont 32 % \geq 65 ans et 9 % \geq 75 ans, 59 % étaient de sexe masculin et 92 % étaient de type caucasien. Le score de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (45 %) ou 1 (55 %), 25 % des patients présentaient des mutations BRAF, 37 % des mutations KRAS, et 12 % avaient un statut inconnu. Parmi les 119 patients traités, 109 ont reçu une chimiothérapie antérieure à base de fluoropyrimidine en situation métastatique et 9 en situation adjuvante. Avant leur inclusion dans l'étude, parmi les 119 patients traités 118 (99 %) avaient reçu du fluorouracile, 111 (93 %) avaient reçu de l'oxaliplatine, 87 (73 %) avaient reçu de l'irinotécan lors de traitements antérieurs ; 82 (69 %) avaient reçu un traitement antérieur par fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan. Vingt trois pourcent, 36 %, 24 % et 16 % avaient reçu respectivement 1, 2, 3 ou 4 ou plus de traitements antérieurs, et 29 % des patients avaient reçu un traitement par inhibiteur de l'EGFR.

Les résultats d'efficacité (suivi minimum de 46,9 mois, suivi médian de 51,1 mois) sont présentés dans le Tableau 17.

Tableau 17 : Résultats d'efficacité (CA209142) chez les patients atteints de CRC dMMR ou MSI-H *

	ipilimumab + nivolumab
	(n = 119)
Réponse objective confirmée, n (%)	77 (64,7)
(IC à 95 %)	(55,4 ; 73,2)
Réponse complète (RC), n (%)	15 (12,6)
Réponse partielle (RP), n (%)	62 (52,1)
Maladie stable (MS), n (%)	25 (21,0)
Durée de réponse	
Médiane (intervalle), mois	NA (1,4 ; 58,0+)
Délai médian de réponse	
Mois (intervalle)	2,8 (1,1 ; 37,1)

* selon l'évaluation de l'investigateur

“+” indique une donnée censurée.

NA = non atteint

L'ORR évalué par le BICR était de 61,3 % (IC à 95 % : 52,0 ; 70,1), incluant un taux de réponse complète de 20,2 % (IC à 95 % : 13,4 ; 28,5), un taux de réponse partielle de 41,2 % (IC à 95 % : 32,2 ; 50,6) et une maladie stable rapportée dans 22,7 % des cas. Les évaluations du BICR étaient généralement cohérentes avec celles de l'investigateur. Des réponses confirmées ont été observées indépendamment du statut de mutation BRAF ou KRAS, et des niveaux d'expression tumorale de PD-L1.

Parmi les 119 patients, 11 (9,2 %) étaient âgés de \geq 75 ans. L'ORR évalué par l'investigateur chez les patients âgés de \geq 75 ans était de 45,5 % (IC à 95 % : 16,7 ; 76,6).

Carcinome épidermoïde de l'œsophage

Étude de phase 3 randomisée avec ipilimumab en association avec le nivolumab versus chimiothérapie en première ligne (CA209648)

La tolérance et l'efficacité d'ipilimumab en association avec le nivolumab ont été évaluées dans une étude randomisée, contrôlée *versus* traitement actif, en ouvert (CA209648). L'étude a inclus des patients adultes (âgés de 18 ans ou plus) atteints d'un CEO avancé non résécable, récurrent ou métastatique, non précédemment traités. Les patients étaient inclus indépendamment du statut PD-L1

de leur tumeur, et l'expression de PD-L1 des cellules tumorales était déterminée en utilisant le test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Les patients devaient présenter un carcinome épidermoïde ou un carcinome adénosquameux de l'œsophage, non éligible à une radiochimiothérapie et/ou une chirurgie. Un traitement antérieur adjuvant, néoadjuvant, ou une chimiothérapie définitive, une radiothérapie ou une radiochimiothérapie étaient permis s'ils avaient été administrés dans le cadre d'un schéma à visée curative avant l'inclusion dans l'essai. Les patients qui avaient un score de performance ECOG initial ≥ 2 , des métastases cérébrales symptomatiques, une maladie auto-immune active, utilisaient des corticoïdes ou des immunosuppresseurs systémiques, ou les patients ayant un risque élevé de saignement ou de fistule due à une invasion tumorale apparente dans les organes adjacents à la tumeur œsophagienne ont été exclus de l'étude. La randomisation a été stratifiée selon le statut tumoral de PD-L1 ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$ ou indéterminé), selon la région (Asie de l'Est versus le reste de l'Asie versus le reste du monde), le statut de performance ECOG (0 versus 1), et le nombre d'organes présentant des métastases (≤ 1 versus ≥ 2).

Un total de 649 patients a été randomisé pour recevoir soit ipilimumab en association avec le nivolumab (n = 325), soit une chimiothérapie (n = 324), respectivement. Parmi ces patients, 315 présentaient une expression tumorale de PD-L1 $\geq 1\%$, 158 dans le bras ipilimumab plus nivolumab et 157 dans le bras chimiothérapie. Les patients du bras ipilimumab plus nivolumab ont reçu ipilimumab à la dose de 1 mg/kg toutes les 6 semaines en association avec le nivolumab à la dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines. Les patients du bras chimiothérapie ont reçu le fluorouracile à la dose de 800 mg/m²/jour par voie intraveineuse aux jours 1 à 5 (pendant 5 jours), et le cisplatine à 80 mg/m² par voie intraveineuse le jour 1 (d'un cycle de 4 semaines). Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois. Les patients qui ont arrêté le traitement en association en raison d'un effet indésirable attribué à l'ipilimumab ont été autorisés à poursuivre le nivolumab en monothérapie.

Les caractéristiques à l'inclusion étaient généralement équilibrées entre les groupes de traitement. Parmi les patients avec une expression tumorale de PD-L1 $\geq 1\%$, l'âge médian était de 63 ans (de 26 à 85 ans), 8,2 % étaient âgés de ≥ 75 ans, 81,8 % étaient de sexe masculin, 73,1 % étaient asiatiques, et 23,3 % étaient de type caucasien. Les patients avaient une confirmation histologique de carcinome épidermoïde (98,9 %) ou de carcinome adénosquameux (1,1 %) de l'œsophage. Le statut de performance ECOG initial était de 0 (45,2 %) ou 1 (54,8 %).

Les critères primaires d'efficacité étaient la SSP (évaluée par le BICR) et la SG chez les patients présentant une expression tumorale de PD-L1 $\geq 1\%$. Les critères d'évaluation secondaires selon les tests hiérarchiques pré-spécifiés comprenaient la SG, la SSP (évaluée par le BICR), et l'ORR (évalué par le BICR) chez tous les patients randomisés. Les évaluations tumorales selon les critères RECIST v1.1 ont été réalisées toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 48 incluse, puis toutes les 12 semaines par la suite.

Lors de l'analyse primaire pré-spécifiée avec un minimum de suivi de 13,1 mois, l'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la SG chez les patients présentant une expression tumorale de PD-L1 $\geq 1\%$. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 18.

Tableau 18 : Résultats d'efficacité chez les patients présentant une expression tumorale de PD-L1 $\geq 1\%$ (CA209648)

	ipilimumab + nivolumab (n = 158)	chimiothérapie ^a (n = 157)
Survie globale		
Événements	106 (67,1 %)	121 (77,1 %)
Hazard ratio (IC 98,6 %) ^b		0,64 (0,46 ; 0,90)
p-value ^c		0,0010
Médiane (IC à 95 %) (mois) ^d	13,70 (11,24 ; 17,02)	9,07 (7,69 ; 9,95)
Taux (IC à 95 %) à 12 mois ^d	57,1 (49,0 ; 64,4)	37,1 (29,2 ; 44,9)

	ipilimumab + nivolumab (n = 158)	chimiothérapie^a (n = 157)
Survie sans progression^e		
Événements	123 (77,8 %)	100 (63,7 %)
Hazard ratio (IC 98,5 %) ^b		1,02 (0,73 ; 1,43)
p-value ^c		0,8958
Médiane (IC à 95 %) (mois) ^d	4,04 (2,40 ; 4,93)	4,44 (2,89 ; 5,82)
Taux (IC à 95 %) à 12 mois ^d	26,4 (19,5 ; 33,9)	10,5 (4,7 ; 18,8)
Taux de réponse globale, n(%)^e		
(IC à 95 %)	56 (35,4) (28,0 ; 43,4)	31 (19,7) (13,8 ; 26,8)
Réponse complète	28 (17,7)	8 (5,1)
Réponse partielle	28 (17,7)	23 (14,6)
Durée de réponse^e		
Médiane (IC à 95 %) (mois) ^d	11,83 (7,10 ; 27,43)	5,68 (4,40 ; 8,67)
Intervalle	1,4 ⁺ ; 34,5 ⁺	1,4 ⁺ ; 31,8 ⁺

^a Fluorouracile et cisplatine.

^b Hazard ratio calculé à partir d'un modèle de Cox à risque proportionnel.

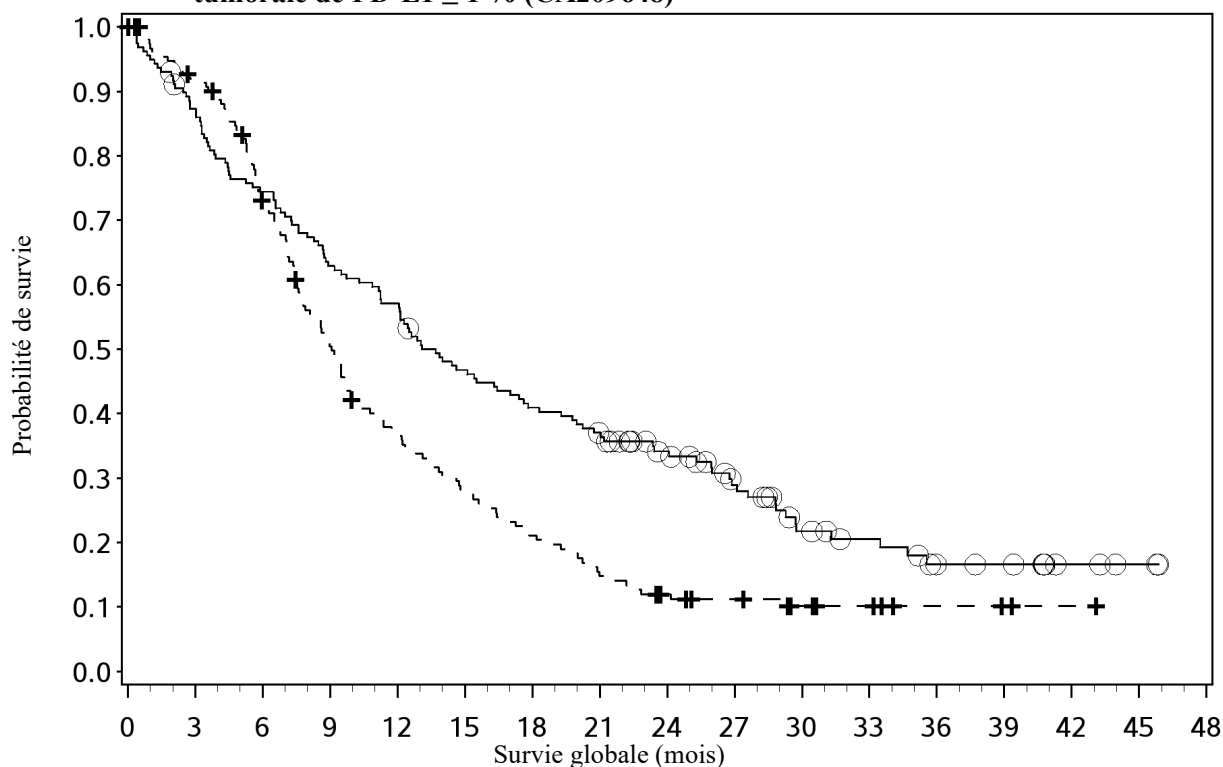
^c Sur la base d'un test de rang bilatéral stratifié du log-rank.

^d Sur la base des estimations de Kaplan-Meier.

^e Évalué par le BICR.

Lors d'une analyse descriptive actualisée avec un suivi minimum de 20 mois, les améliorations de la SG étaient cohérentes avec l'analyse primaire. La médiane de SG était de 13,70 mois (IC à 95 % : 11,24 ; 17,41) pour ipilimumab plus nivolumab *versus* 9,07 mois (IC à 95 % : 7,69 ; 10,02) pour la chimiothérapie (HR = 0,63 ; IC à 95 % : 0,49 ; 0,82). La médiane de la SSP était de 4,04 mois (IC à 95 % : 2,40 ; 4,93) pour ipilimumab plus nivolumab *versus* 4,44 mois (IC à 95 % : 2,89 ; 5,82) pour la chimiothérapie (HR = 1,02 ; IC à 95 % : 0,77 ; 1,34). L'ORR était de 35,4 % (IC à 95 % : 28,0 ; 43,4) pour ipilimumab plus nivolumab *versus* 19,7 % (IC à 95 % : 13,8 ; 26,8) pour la chimiothérapie. Les courbes de Kaplan-Meier pour la SG avec un suivi minimum de 20 mois sont présentées dans la Figure 11.

Figure 11 : Courbes de Kaplan-Meier pour la SG chez les patients présentant une expression tumorale de PD-L1 $\geq 1\%$ (CA209648)



Nombre de patients à risque																	
Nivolumab + ipilimumab																	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Nivolumab + ipilimumab	158	136	116	98	89	72	63	55	43	31	20	16	10	9	4	2	0
Chimiothérapie																	
Chimiothérapie	157	137	107	73	53	40	30	21	15	12	8	6	3	2	1	0	0

—○— Nivolumab + ipilimumab (événements : 119/158), médiane et IC à 95 % : 13,70 (11,24 ; 17,41)

---+--- Chimiothérapie (événements : 130/157), médiane et IC à 95 % : 9,07 (7,69 ; 10,02)

Basée sur le gel des données du 23-août-2021, suivi minimum de 20 mois

Population pédiatrique

Ipilimumab en monothérapie

L'étude CA184-070 était une étude de phase 1, multicentrique, en ouvert, d'escalade de doses d'ipilimumab chez les patients pédiatriques de ≥ 1 an à ≤ 21 ans ayant une tumeur solide maligne mesurable, non traitable, récidivante ou réfractaire, sans option curative avec une thérapie standard. L'étude a inclus 13 patients de moins de 12 ans et 20 patients de 12 ans et plus. Ipilimumab a été administré toutes les 3 semaines pour 4 doses et toutes les 12 semaines par la suite, en l'absence de dose toxique limitante (DLT) et de progression de la maladie. Les critères primaires portaient sur la tolérance et la pharmacocinétique (PK). Parmi les patients de 12 ans et plus avec un mélanome avancé, ipilimumab à 5 mg/kg a été administré à 3 patients et ipilimumab à 10 mg/kg a été administré à 2 patients. Une maladie stable a été observée chez 2 patients traités par ipilimumab 5 mg/kg, dont l'une a duré plus de 22 mois.

L'étude CA184-178 était une étude de phase 2 non randomisée, multicentrique, en ouvert, chez des patients adolescents âgés de 12 à < 18 ans précédemment traités ou non, présentant un mélanome malin non résectable de stade III ou IV. Ipilimumab a été administré toutes les 3 semaines pour 4 doses. Le critère primaire d'efficacité était le taux de survie à 1 an. Les critères secondaires d'efficacité de la meilleure réponse objective (BORR), de la maladie stable, du taux de contrôle de la maladie (DCR), du taux de survie sans progression (PFS) étaient basés sur les critères WHO et déterminés par l'évaluation de l'investigateur. La survie globale a été aussi évaluée. L'évaluation de la tumeur était mesurée à la semaine 12. Tous les patients étaient suivis pour au moins 1 an. Ipilimumab à 3 mg/kg était administré à quatre patients et ipilimumab à 10 mg/kg était administré à huit patients.

La plupart des patients était des hommes (58 %) et blancs (92 %). L'âge médian était de 15 ans. La maladie stable a été observée sur 260 jours chez un patient sous ipilimumab 3 mg/kg et approximativement sur 14 mois chez un patient sous ipilimumab à 10 mg/kg. Deux patients traités avec ipilimumab à 10 mg/kg ont présenté une réponse partielle, dont l'une était une réponse durable sur plus d'un an. Les résultats d'efficacité additionnels sont présentés dans le Tableau 19.

Tableau 19 : Résultats d'efficacité dans l'étude CA184-178

	Ipilimumab 3 mg/kg N = 4	Ipilimumab 10 mg/kg N = 8
SG à 1 an (%) (IC à 95 %)	75 % (12.8, 96.1)	62,5 % (22.9, 86.1)
BORR (%) (IC à 95 %)	0 % (0, 60.2)	25 % (3,2, 65.1)
SD (n/N) ^a	1/4	1/8
DCR (%) (IC à 95 %)	25 % (0.6, 80.6)	37,5 % (8.5, 75.5)
Médiane de survie sans progression (mois) (IC à 95 %)	2.6 (2.3, 8.5)	2.9 (0.7, NE ^a)
Médiane de survie globale (mois) (IC à 95 %)	18.2 (8.9, 18.2)	Non atteint (5.2, NE)

^a NE = non estimé

Ipilimumab en association avec le nivolumab

L'étude CA209070 était une étude en ouvert de phase 1/2, monobras, pour confirmation de la dose et extension de la dose, évaluant le nivolumab en monothérapie et en association avec l'ipilimumab chez des patients pédiatriques et de jeunes adultes présentant des tumeurs hématologiques ou solides récidivantes ou réfractaires, incluant le neuroblastome, l'ostéosarcome, le rhabdomyosarcome, le sarcome d'Ewing, le mélanome avancé, le LHc et le lymphome non hodgkinien (LNH). Parmi les 126 patients traités, 97 étaient des patients pédiatriques âgés de 12 mois à < 18 ans. Parmi ces 97 patients pédiatriques, 64 ont été traités par nivolumab en monothérapie (3 mg/kg administrés par voie intraveineuse pendant 60 minutes toutes les 2 semaines) et 33 ont été traités par ipilimumab en association avec le nivolumab (nivolumab 1 mg/kg ou 3 mg/kg administré par voie intraveineuse pendant 60 minutes en association avec l'ipilimumab 1 mg/kg administré par voie intraveineuse pendant 90 minutes toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses, suivi du nivolumab 3 mg/kg en monothérapie toutes les 2 semaines). Les patients ont reçu soit du nivolumab en monothérapie avec une médiane de 2 doses (intervalle : 1 ; 89) soit de l'ipilimumab en association avec du nivolumab avec une médiane de 2 doses (intervalle : 1 ; 24). Les critères d'évaluation principaux étaient la sécurité, la tolérance et l'activité antitumorale évaluée par l'analyse descriptive de l'ORR et de la SG.

Parmi les 64 patients pédiatriques traités par nivolumab en monothérapie, la réponse était évaluable chez 60 d'entre eux (mélanome n = 1, tumeurs solides n = 47 et tumeurs hématologiques n = 12). Chez les 48 patients pédiatriques présentant un mélanome ou des tumeurs solides pour lesquels la réponse était évaluable, aucune réponse objective n'a été observée. Chez les 12 patients pédiatriques présentant des tumeurs hématologiques pour lesquels la réponse était évaluable, l'ORR était de 25,0 % (IC à 95 % : 5,5 ; 57,2), avec 1 réponse complète pour un cas de LHc et 2 réponses partielles, une pour un cas de LHc et une autre pour un cas de LNH. Dans les analyses descriptives des 64 patients pédiatriques traités par nivolumab en monothérapie, la SG médiane était de 6,67 mois (IC à 95 % : 5,98 ; N.A.) ; de 6,14 mois (IC à 95 % : 5,39 ; 24,67) pour les patients présentant un mélanome ou des tumeurs solides, et elle n'a pas été atteinte pour les patients présentant des tumeurs hématologiques.

Parmi les 30 patients pédiatriques traités par ipilimumab en association avec le nivolumab (tumeurs solides autres que mélanome uniquement) pour lesquels la réponse était évaluable, aucune réponse objective n'a été observée. Chez les 33 patients pédiatriques traités par ipilimumab en association avec le nivolumab, la SG médiane était de 8,25 mois (IC à 95 % : 5,45 ; 16,95) d'après une analyse descriptive.

L'étude CA209908 était une étude en ouvert, à bras séquentiel, de phase 1b/2 évaluant nivolumab en monothérapie et ipilimumab en association avec le nivolumab chez les patients pédiatriques et les

jeunes patients adultes présentant des tumeurs primitives du SNC de haut grade, incluant le gliome pontique intrinsèque diffus (GPID), le gliome de haut grade, le médulloblastome, l'épendymome et autres sous-types récurrents de tumeurs du SNC de haut grade (par exemple : pinéoblastome, tumeur térétoïde/rhabdoïde atypique, et tumeurs embryonnaires du SNC). Parmi les 151 patients pédiatriques (âgés de ≥ 6 mois à < 18 ans) inclus dans l'étude, 77 ont été traités par nivolumab en monothérapie (3 mg/kg toutes les 2 semaines) et 74 ont été traités par ipilimumab 1 mg/kg en association avec le nivolumab 3 mg/kg, toutes les 3 semaines pour 4 doses, suivi de nivolumab en monothérapie 3 mg/kg toutes les 2 semaines. Les critères principaux d'efficacité étaient la SG pour la cohorte GPID et la SSP évaluée par l'investigateur, basée sur les critères RANO, pour tous les autres types de tumeur. La médiane de SG dans la cohorte GPID était de 10,97 mois (IC 80 % : 9,92 ; 12,16) chez les patients traités par nivolumab en monothérapie et 10,50 mois (IC 80 % : 9,10 ; 12,32) chez les patients traités par ipilimumab en association avec le nivolumab. Pour tous les autres types de tumeur pédiatrique du SNC étudiés, la médiane de SSP allait de 1,23 à 2,35 mois chez les patients traités par nivolumab en monothérapie et de 1,45 à 3,09 mois chez les patients traités par ipilimumab en association avec le nivolumab. Il n'y a pas eu de réponse objective observée dans l'étude, à l'exception d'un patient atteint d'épendymome traité par nivolumab en monothérapie qui a présenté une réponse partielle. Les résultats de SG, SSP, et de taux de réponse objective observés dans l'étude CA209908 ne suggèrent pas de bénéfice clinique significatif par rapport à celui pouvant être attendu dans ces populations de patients.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique d'ipilimumab a été étudiée chez 785 patients atteints de mélanome avancé ayant reçu 4 doses d'induction allant de 0,3 à 10 mg/kg administrées une fois toutes les 3 semaines. Les C_{max} , C_{min} et ASC d'ipilimumab étaient proportionnelles à la dose, dans la fourchette de doses étudiée. Après dosages répétés d'ipilimumab administré toutes les 3 semaines, la clairance est restée constante, et une accumulation systémique minimale a été observée comme en témoigne un indice d'accumulation de 1,5 fois ou moins. L'état d'équilibre d'ipilimumab a été atteint après la troisième injection. Dans une analyse pharmacocinétique de population, les paramètres de moyenne (pourcentage du coefficient de variation) suivants d'ipilimumab ont été observés : demi-vie de 15,4 jours (34,4 %) ; clairance systémique de 16,8 mL/h (38,1 %) ; et volume de distribution à l'état d'équilibre de 7,47 L (10,1 %). La moyenne (pourcentage du coefficient de variation) de C_{min} d'ipilimumab à l'état d'équilibre pour un traitement d'induction à 3 mg/kg était de 19,4 $\mu\text{g/mL}$ (76,6 %).

La clairance d'ipilimumab était augmentée lorsque le poids et le taux de LDH à l'inclusion étaient plus élevés. Cependant, aucune adaptation posologique n'est nécessaire selon les taux de LDH et le poids après administration en mg/kg. La clairance n'a pas été modifiée par l'âge (entre 23 et 88 ans), le sexe, l'utilisation concomitante de budésonide ou de dacarbazine, l'état général, le statut HLA-A2*0201, l'insuffisance hépatique légère, l'insuffisance rénale, l'immunogénicité et les traitements anticancéreux antérieurs. Les effets liés à la race n'ont pas été étudiés car les données provenant de groupes ethniques non-Caucasiens étaient insuffisantes. Aucune étude pharmacocinétique n'a été conduite pour évaluer la pharmacocinétique d'ipilimumab dans la population pédiatrique ou chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Dans une analyse dose réponse chez 497 patients atteints d'un mélanome avancé, la SG s'est montrée indépendante des traitements anticancéreux systémiques antérieurs et augmentée avec des concentrations plasmatiques d'ipilimumab C_{min} plus élevées.

Yervoy en association avec le nivolumab : Lorsque ipilimumab 1 mg/kg était administré en association avec le nivolumab 3 mg/kg, la clairance d'ipilimumab a diminué de 1,5 % et la clairance de nivolumab a été augmentée de 1 %, ce qui n'a pas été considéré comme cliniquement pertinent. Lorsque ipilimumab 3 mg/kg était administré en association avec le nivolumab 1 mg/kg, la clairance d'ipilimumab a diminué de 9 % et la clairance de nivolumab a été augmentée de 29 %, ce qui n'a pas été considéré comme cliniquement pertinent.

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

Yervoy en association avec le nivolumab et une chimiothérapie Lorsqu'ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines est administré en association avec le nivolumab 360 mg toutes les 3 semaines et 2 cycles de chimiothérapie, la clairance de l'ipilimumab est augmentée d'environ 22 % et la clairance du nivolumab est diminuée d'environ 10 %, ce qui n'est pas considéré comme étant cliniquement pertinents.

Insuffisance rénale

Dans l'analyse pharmacocinétique de population des données d'études cliniques chez des patients atteints de mélanome métastatique, la présence d'une insuffisance rénale préexistante légère et modérée n'a pas influencé la clairance d'ipilimumab. Les données cliniques et pharmacocinétiques avec une insuffisance rénale sévère préexistante sont limitées ; la nécessité d'un potentiel ajustement de dose ne peut être déterminée.

Insuffisance hépatique

Dans l'analyse pharmacocinétique de population des données d'études cliniques chez des patients atteints de mélanome métastatique, la présence d'une insuffisance hépatique préexistante légère n'a pas influencé la clairance d'ipilimumab. Les données cliniques et pharmacocinétiques avec une insuffisance hépatique modérée préexistante sont limitées ; la nécessité d'un ajustement de dose ne peut être déterminée. Aucun patient atteint d'insuffisance hépatique sévère préexistante n'a été identifié dans les études cliniques.

Population pédiatrique

Concernant l'ipilimumab en monothérapie, sur la base d'une analyse pharmacocinétique de la population utilisant les données poolées disponibles chez 565 patients issus de 4 études de phase 2 incluant des adultes (N = 521) et deux études pédiatriques (N = 44), la clairance de l'ipilimumab a augmenté avec une augmentation du poids corporel initial. L'âge (entre 2 et 87 ans) n'a eu aucun effet cliniquement important sur la clairance de l'ipilimumab. La clairance moyenne géométrique (CL) est de 8,72 mL/h chez les patients adolescents âgés de 12 ans et plus et moins de 18 ans. Les expositions chez les adolescents sont comparables à celles observées chez les adultes recevant la même dose par mg/kg. Sur la base d'une simulation chez l'adulte et l'enfant, une exposition comparable a été obtenue chez les adultes et chez les enfants à la dose recommandée de 3 mg/kg toutes les 3 semaines.

Concernant l'ipilimumab en association avec le nivolumab, les expositions à l'ipilimumab et au nivolumab chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus devraient être comparables à celles observées chez les patients adultes à la dose recommandée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Au cours des études d'administration IV répétée chez le singe, ipilimumab était généralement bien toléré. Des effets indésirables d'origine immunologique étaient peu fréquemment observés (environ 3 %) et comprenaient colites (dont un seul cas s'est avéré fatal), dermatites, et réactions liées à la perfusion (possiblement dues à la libération massive de cytokines consécutive à une vitesse de perfusion trop rapide). Une diminution de la masse de la thyroïde et des testicules a été observée au cours d'une étude sans être accompagnée d'observations histopathologiques ; la pertinence clinique de ce constat n'est pas connue.

Les effets de l'ipilimumab sur le développement pré et post-natal ont été étudiés dans une étude réalisée chez des singes *Cynomolgus*. Les singes gravides recevaient ipilimumab toutes les 3 semaines du début de l'organogénèse durant le premier trimestre jusqu'à la délivrance, à des niveaux

d'exposition (ASC) similaires ou supérieurs à ceux associés à la dose recommandée de 3 mg/kg d'ipilimumab. Aucun effet indésirable lié au traitement sur la reproduction n'a été détecté pendant les deux premiers trimestres de la grossesse. A partir du troisième trimestre, les 2 groupes ipilimumab ont présenté des incidences plus élevées d'avortement, de mortalité néonatale, d'accouchement prématuré (avec hypotrophie correspondante) et de mortalité infantile par rapport aux animaux contrôles ; ces résultats étaient dose-dépendants. De plus, 2 nouveau-nés exposés *in utero* à l'ipilimumab ont présenté des anomalies du développement externe ou des anomalies viscérales au niveau du système génito-urinaire. L'un de sexe féminin a présenté une agénésie rénale unilatérale du rein gauche et de l'uretère, et l'autre de sexe masculin présentait une imperforation de l'urètre avec une obstruction urinaire associée et un œdème scrotal sous-cutané. La relation entre ces malformations et le traitement n'est pas claire.

Des études pour évaluer le potentiel mutagène et carcinogène d'ipilimumab n'ont pas été menées. Des études de fertilité n'ont pas été menées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Tris hydrochlorure (2-amino-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol hydrochloride)
Chlorure de sodium
Mannitol (E421)
Acide pentétique (acide diéthylène-triamine-penta-acétique)
Polysorbate 80
Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)
Acide chlorhydrique (pour ajuster le 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.

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 puis perfusé immédiatement. La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution diluée ou non (entre 1 et 4 mg/mL) a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C et entre 2 °C et 8 °C. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution pour perfusion (diluée ou non) peut être conservée au réfrigérateur jusqu'à 24 heures (entre 2 °C et 8 °C) ou à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C).

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

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

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture ou dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de 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.

Calculer la dose :

Ipilimumab en monothérapie ou ipilimumab en association avec le nivolumab :

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

- Chaque flacon de 10 mL de solution à diluer de YERVOY donne 50 mg d'ipilimumab ; chaque flacon de 40 mL de solution à diluer de YERVOY donne 200 mg d'ipilimumab.
- Dose totale d'ipilimumab en mg = poids du patient en kg × la dose prescrite en mg/kg.
- Volume de solution à diluer de YERVOY pour préparer la dose (mL) = dose totale en mg divisée par 5 (la concentration de la solution à diluer de YERVOY est de 5 mg/mL).

Préparer la perfusion :

S'assurer d'opérer dans des conditions aseptiques lorsque vous préparez la perfusion.

YERVOY peut être utilisé par administration intraveineuse soit :

- sans dilution, après transfert dans un récipient pour perfusion en utilisant une seringue stérile appropriée
ou
- après une dilution jusqu'à 5 fois le volume initial de solution à diluer (jusqu'à 4 parties de diluant pour 1 partie de solution concentrée). La concentration finale sera comprise entre 1 et 4 mg/mL. Pour diluer la solution à diluer de YERVOY, vous pouvez utiliser 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

- Laisser la quantité nécessaire de flacons de YERVOY à température ambiante pendant approximativement 5 minutes.
- Inspecter la solution à diluer de YERVOY pour mettre en évidence la présence de particules étrangères ou d'un changement de coloration. La solution à diluer de YERVOY est claire à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle pouvant contenir quelques particules. Ne pas utiliser si une quantité anormale de particules et si des signes de changement de coloration sont présents.
- Retirer le volume nécessaire de solution à diluer de YERVOY en utilisant une seringue stérile appropriée.

ETAPE 2

- Transférer la solution à diluer dans une bouteille en verre stérile et évacuée ou une poche pour perfusion intraveineuse (PVC ou non-PVC) sous vide.
- Le cas échéant, diluer la solution concentrée avec le volume nécessaire de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou 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.

Administration :

La perfusion de YERVOY ne doit pas être administrée en IVD ni en bolus IV.
Administrer la perfusion de YERVOY en intraveineux sur une période de 30 minutes.

La solution de YERVOY 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 stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 µm à 1,2 µm).

La perfusion de YERVOY est compatible avec :

- Les sets de perfusion en PVC.
- Les filtres en ligne de polyethersulfone (0,2 µm à 1,2 µm) et de nylon (0,2 µm).

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

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/698/001-002

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

Date de première autorisation : 13 juillet 2011
Date de dernier renouvellement : 21 Avril 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) d'origine biologique

Lotte Biologics USA, LLC
6000 Thompson Road
East Syracuse, New York 13057
Etats Unis d'Amérique

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

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italie

Swords Laboratories Unlimited Company 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 DELIVRANCE 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 MARCHE

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

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

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

• Plan de gestion des risques (PGR)

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

De plus, 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 réduction du risque) est franchie.

• Mesures additionnelles de réduction du risque

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que tous les praticiens susceptibles de prescrire YERVOY reçoivent les documents / ont accès aux éléments suivants devant être fournis à leurs patients :

- Guide d'information destinée aux patients incluant une carte d'alerte

Points clés du guide patient et de la carte d'alerte :

- Brève introduction sur ipilimumab et l'objectif de cet outil de réduction du risque.
- Information sur le fait que l'ipilimumab peut causer des effets indésirables graves dans plusieurs parties du corps pouvant être fatals et qui nécessitent une prise en charge rapide.
- Rappel de la nécessité d'informer le médecin de tout problème médical avant de prendre le traitement.
- Description des principaux effets indésirables d'origine immunologique et rappel de l'importance de les rapporter immédiatement au médecin si des symptômes surviennent, persistent ou s'aggravent.
 - Gastro-intestinal : diarrhée, sang dans les selles, douleur abdominale, nausée, ou vomissement
 - Foie : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux
 - Peau : éruptions cutanées, ampoules et ou desquamation, aphtes
 - Oculaire : vision trouble, modifications visuelles, douleur oculaire,
 - Général : fièvre, maux de tête, fatigue, vertige ou évanouissement, urine sombre, saignement, faiblesse, jambes, bras ou visage engourdis, changement de comportement, tel que baisse de la libido, irritabilité, pertes de mémoire
- Importance de ne pas tenter de traiter soi-même tout symptôme sans avoir consulté au préalable son médecin.
- Emplacement incluant un lien vers la notice disponible sur le site internet de l'EMA
- Importance de conserver en permanence avec soi la carte d'alerte détachable pour pouvoir la présenter à tout professionnel de santé autre que le prescripteur (par exemple service d'urgences). La carte rappelle au patient les principaux symptômes qui doivent être immédiatement rapportés au médecin/personnel infirmier. Elle contient également un emplacement pour inscrire les coordonnées du prescripteur et pour informer les autres médecins que le patient est traité par l'ipilimumab.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir avec l'autorité compétente nationale du format et du contenu des documents cités ci-dessus avant toute commercialisation du produit dans l'Etat membre.

- **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
Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Afin d'élucider 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 avec l'ipilimumab au 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.	31 octobre 2024

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

YERVOY 5 mg/mL, solution à diluer pour perfusion
Ipilimumab

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

Chaque mL de solution à diluer contient 5 mg d'ipilimumab.
Chaque flacon contient 50 mg d'ipilimumab.
Chaque flacon contient 200 mg d'ipilimumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Tris hydrochlorure, chlorure de sodium, mannitol (E421), acide pentétique, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparation injectable. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

50 mg/10 mL
200 mg/40 mL

1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Pour usage unique seulement.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlande

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/698/001

EU/1/11/698/002

13. NUMERO DU LOT<, DON ET CODES PRODUIT>

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**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 - DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
<NN>

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

FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

YERVOY 5 mg/mL solution stérile
Ipilimumab

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

Chaque mL de solution contient 5 mg d'ipilimumab.
Chaque flacon contient 50 mg d'ipilimumab.
Chaque flacon contient 200 mg d'ipilimumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Tris hydrochlorure, chlorure de sodium, mannitol (E421), acide pentétique, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparation injectable.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

solution stérile

50 mg/10 mL
200 mg/40 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie IV.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Pour usage unique seulement.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/698/001

EU/1/11/698/002

13. NUMERO DU LOT <, DON ET CODES PRODUIT>

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

YERVOY 5 mg/mL solution à diluer pour perfusion ipilimumab

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- 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 que YERVOY et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser YERVOY
3. Comment utiliser YERVOY
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver YERVOY
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que YERVOY et dans quel cas est-il utilisé ?

YERVOY contient comme substance active l'ipilimumab, une protéine qui aide votre système immunitaire à attaquer et à détruire les cellules cancéreuses par le biais de vos cellules immunitaires.

Ipilimumab en monothérapie est utilisé dans le traitement du mélanome avancé (un type de cancer de la peau) chez les patients adultes et les adolescents de 12 ans et plus.

Ipilimumab en association avec le nivolumab est utilisé pour traiter :

- des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints de mélanome avancé (un type de cancer de la peau)
- des patients adultes atteints de carcinome à cellules rénales avancé (cancer du rein avancé)
- des patients adultes atteints de mésothéliome pleural malin (un type de cancer qui affecte la paroi du poumon)
- des patients adultes atteints de cancer colorectal avancé (cancer du côlon ou du rectum)
- des patients adultes atteints de cancer de l'œsophage avancé.

Ipilimumab en association avec le nivolumab et une chimiothérapie est utilisé pour traiter le cancer bronchique non à petites cellules à un stade avancé (un type du cancer du poumon) chez l'adulte.

Comme YERVOY peut être administré en association avec d'autres médicaments anticancéreux, il est important que vous lisiez aussi la notice de ces autres médicaments. Si vous avez des questions sur ces médicaments, demandez à votre médecin.

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

N'utilisez jamais YERVOY

- si vous êtes **allergique** à l'ipilimumab 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 des doutes, **parlez-en à votre médecin.**

Avertissements et précautions

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

- **Des problèmes cardiaques**, tels qu'un changement du rythme cardiaque ou de la fréquence cardiaque ou un rythme cardiaque anormal.
- **Inflammation des intestins (colite)** susceptible de se compliquer en saignements ou perforation intestinale. Les signes et symptômes de colite peuvent inclure : diarrhée (des selles liquides, souples ou molles), accélération du transit intestinal (nombre d'émissions de selles augmenté par rapport à d'habitude), sang dans les selles ou assombrissement significatif de la couleur des selles, douleurs ou sensibilité dans la région de l'estomac.
- **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).
- **Inflammation du foie (hépatite)** pouvant provoquer une insuffisance hépatique. Les signes et symptômes d'hépatite peuvent inclure : une coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse), douleur dans le côté droit de l'estomac, fatigue.
- **Inflammation de la peau** pouvant provoquer une réaction cutanée sévère (connue sous le nom de nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse). Les signes et symptômes d'une réaction cutanée sévère peuvent inclure : éruption cutanée avec ou sans démangeaisons, desquamation de la peau, sécheresse de la peau, fièvre, fatigue, gonflement du visage ou des ganglions lymphatiques, augmentation des éosinophiles (un type de globules blancs) et effets sur le foie, les reins ou les poumons. Veuillez noter que cette réaction appelée DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) peut se développer plusieurs semaines ou plusieurs mois après votre dernière dose.
- **Inflammation du système nerveux** pouvant provoquer une paralysie. Les symptômes d'une atteinte nerveuse peuvent inclure : faiblesse musculaire, engourdissement ou fourmillement dans vos mains ou vos pieds, perte de conscience ou difficulté à se réveiller.
- **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.
- **Inflammation des glandes produisant des hormones** (en particulier l'hypophyse, la glande surrénale et la glande thyroïde) qui peut altérer le fonctionnement de ces glandes. Les signes et symptômes indiquant un dysfonctionnement de vos glandes peuvent inclure : maux de tête, vision trouble ou double, fatigue, baisse de la libido, changements de comportement.
- **Diabète de type 1, incluant l'acidocétose diabétique** (production d'acides dans le sang due au diabète).
- **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.
- **Inflammation oculaire.** Les signes et symptômes peuvent inclure : rougeur des yeux, douleur oculaire, problèmes de vision, vision floue ou perte temporaire de la vue.

- **Lymphohistiocytose hémophagocytaire.** Une maladie rare où notre système immunitaire fabrique un trop grand nombre de cellules combattantes contre l'infection, appelées histiocytes et lymphocytes. Les symptômes peuvent inclure une hypertrophie du foie et/ou de la rate, une éruption cutanée, une hypertrophie des ganglions lymphatiques, des problèmes respiratoires, une tendance aux ecchymoses, des anomalies rénales, et des problèmes cardiaques.
- **Rejet de greffe d'organe**

Prévenez immédiatement votre médecin, si l'un des signes ou symptômes mentionnés ci-dessus apparaît ou s'aggrave. **N'essayez pas de traiter ces symptômes par d'autres médicaments.** Votre médecin peut vous prescrire d'autres médicaments afin de prévenir l'apparition de complications plus graves et diminuer vos symptômes, suspendre la prochaine dose de YERVOY ou arrêter complètement votre traitement par YERVOY.

Veillez noter que l'apparition de ces symptômes est **parfois retardée**, leur développement peut 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 YERVOY

- si vous souffrez d'une **maladie auto-immune** (une maladie où le corps s'attaque à ses propres cellules) ;
- si vous avez ou avez déjà eu **une infection hépatique virale chronique**, y compris l'hépatite B (VHB) et l'hépatite C (VHC) ;
- si vous êtes porteur du **virus de l'immunodéficience humaine** (VIH) ou si vous êtes atteint du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).
- si vous avez présenté un effet indésirable cutané sévère lors d'un traitement antérieur du cancer.
- si vous avez des antécédents d'inflammation des poumons

Enfants et adolescents

YERVOY ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans, sauf chez les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome.

Autres médicaments et YERVOY

Avant de prendre YERVOY, informez votre médecin :

- si vous prenez un médicament qui "éteint" votre système immunitaire, tels que les corticostéroïdes. Ces médicaments peuvent altérer l'effet de YERVOY. Cependant, une fois que vous êtes traité par YERVOY, votre médecin peut vous prescrire des corticostéroïdes afin de diminuer les effets indésirables que vous pourriez rencontrer avec YERVOY.
- si vous prenez un médicament qui empêche votre sang de coaguler (un anticoagulant). Ces médicaments peuvent augmenter le risque de survenue d'un saignement dans l'estomac ou l'intestin qui est un des effets indésirables de YERVOY.
- si l'on vous a récemment prescrit du Zelboraf (vémurafénib, un autre médicament pour le traitement d'un cancer de la peau). Lorsque YERVOY est administré à la suite d'une prise antérieure de vémurafénib, il peut y avoir un risque accru d'effets indésirables cutanés.

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ne prenez aucun autre médicament pendant votre traitement sans en parler d'abord avec votre médecin. Sur base de données préliminaires, l'association de YERVOY (ipilimumab) et de vémurafénib n'est pas recommandée à cause de l'augmentation de la toxicité hépatique.

Grossesse et allaitement

Informez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous avez l'intention de le devenir ou si vous allaitez.

Vous ne devez pas utiliser YERVOY si vous êtes enceinte, à moins que votre médecin ne vous le recommande expressément. Les effets de YERVOY chez la femme enceinte ne sont pas connus, mais il est possible que la substance active, l'ipilimumab, puisse nuire au bébé à naître.

- Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser **une contraception efficace** pendant votre traitement par YERVOY.
- Si vous êtes enceinte durant le traitement par YERVOY **informez-en votre médecin**.

On ignore si ipilimumab passe dans le lait maternel. Cependant, une exposition importante du nourrisson à l'ipilimumab par l'intermédiaire du lait maternel n'est pas attendue et aucun effet sur le nourrisson allaité n'est envisagé. Demandez à votre médecin si vous pouvez allaiter pendant ou après le traitement par YERVOY.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas, ne roulez pas ou n'utilisez pas de machines après avoir reçu YERVOY, sauf si vous êtes certain d'aller bien. Fatigue et faiblesse sont des effets indésirables très fréquents sous YERVOY, ce qui pourrait affecter votre capacité à conduire, à rouler ou à utiliser des machines.

YERVOY contient du sodium

Avant de recevoir YERVOY, **informez votre médecin** si vous suivez un régime pauvre en sel.

Ce médicament contient 23 mg de sodium (principal composant du sel de cuisine/de table) par flacon de 10 mL. Ceci équivaut à 1,15 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

Ce médicament contient 92 mg de sodium (principal composant du sel de cuisine/de table) par flacon de 40 mL. Ceci équivaut à 4,60 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment utiliser YERVOY

Comment vous est administré YERVOY

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

Quand YERVOY est administré seul pour le traitement d'un cancer de la peau, YERVOY vous sera administré en perfusion (goutte-à-goutte) intraveineuse (dans les veines) pendant une durée de 30 minutes.

Lorsque YERVOY est administré en association avec le nivolumab pour le traitement d'un cancer de la peau, 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, nivolumab sera administré en perfusion sur une période de 30 ou 60 minutes, toutes les 2 semaines ou 4 semaines, selon la dose que vous recevrez (phase de monothérapie).

Lorsque YERVOY est administré en association avec le nivolumab pour le traitement d'un cancer avancé du rein, 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, nivolumab sera administré en perfusion sur une période de 30 ou 60 minutes, toutes les 2 semaines ou 4 semaines, selon la dose que vous recevrez (phase de monothérapie).

Lorsque YERVOY est administré en association avec le nivolumab dans le traitement d'un cancer avancé du côlon ou du rectum chez les adultes, 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, nivolumab sera administré en perfusion pendant une durée de 30 minutes, toutes les 2 semaines (phase en monothérapie).

Lorsque YERVOY est administré en association avec le nivolumab pour le traitement du mésothéliome pleural malin ou du cancer de l'œsophage avancé, vous recevrez une perfusion pendant une durée de 30 minutes toutes les 6 semaines.

Lorsque YERVOY est administré en association avec le nivolumab et une chimiothérapie dans le traitement à un stade avancé du cancer bronchique non à petites cellules, vous recevrez une perfusion pendant une durée de 30 minutes toutes les 6 semaines. Après 2 cycles de chimiothérapie, ipilimumab sera administré en association avec le nivolumab en perfusion de 30 minutes toutes les 6 semaines.

Quelle quantité de YERVOY est administrée

Quand YERVOY est administré seul pour le traitement d'un cancer de la peau, la dose recommandée est de 3 mg d'ipilimumab par kilogramme de votre poids.

La quantité de YERVOY qui vous sera administrée sera calculée en fonction de votre poids. En fonction de votre dose, une partie ou la totalité du flacon de YERVOY 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 %) avant son utilisation. Plus d'un flacon de YERVOY peut être nécessaire pour obtenir la dose requise.

Vous serez traité avec YERVOY une fois toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses. Vous remarquerez peut-être l'apparition de nouvelles lésions ou la croissance de lésions pré-existantes sur votre peau, ce qui peut arriver quand vous êtes traité par YERVOY. En fonction de votre tolérance au traitement, votre médecin continuera à vous administrer YERVOY pour un total de 4 doses.

Lorsque YERVOY est administré en association avec le nivolumab pour le traitement du cancer de la peau chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, la dose recommandée de YERVOY est de 3 mg d'ipilimumab par kilogramme de votre poids corporel toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses (phase en association). Par la suite, la dose recommandée de nivolumab (phase de monothérapie) est de 240 mg toutes les 2 semaines ou de 480 mg toutes les 4 semaines chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 50 kg, ou de 3 mg de nivolumab par kilogramme de votre poids corporel administrés toutes les 2 semaines, ou 6 mg de nivolumab par kilogramme de votre poids corporel administrés toutes les 4 semaines chez les adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant moins de 50 kg.

Lorsque YERVOY est administré en association avec le nivolumab pour le traitement d'un cancer avancé du rein, la dose recommandée de YERVOY est de 1 mg d'ipilimumab par kilogramme de votre poids corporel toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses (phase en association). Par la suite, la dose recommandée de nivolumab est de 240 mg toutes les 2 semaines ou de 480 mg toutes les 4 semaines (phase de monothérapie).

Lorsque YERVOY est administré en association avec le nivolumab dans le traitement du cancer avancé du côlon ou du rectum, la dose recommandée de YERVOY est de 1 mg d'ipilimumab par kilogramme de votre poids corporel toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses (phase en association). Par la suite, la dose recommandée de nivolumab est de 240 mg administrée toutes les 2 semaines (phase de monothérapie).

Lorsque YERVOY est administré en association avec le nivolumab pour le traitement du mésothéliome pleural malin ou du cancer de l'œsophage avancé, la dose recommandée de YERVOY est de 1 mg d'ipilimumab par kilogramme de votre poids corporel toutes les 6 semaines.

Lorsque YERVOY est administré en association avec le nivolumab et une chimiothérapie dans le traitement à un stade avancé du cancer bronchique non à petites cellules, la dose recommandée de YERVOY est de 1 mg d'ipilimumab par kilogramme de votre poids corporel. Vous recevrez une perfusion pendant une durée de 30 minutes toutes les 6 semaines.

Si une dose de YERVOY est oubliée

Il est très important pour vous de respecter tous vos rendez-vous prévus pour recevoir YERVOY. Si vous manquez un rendez-vous, demandez à votre médecin quand la dose suivante est programmée.

Si vous arrêtez de prendre YERVOY

Arrêter votre traitement peut arrêter l'efficacité du médicament. N'arrêtez pas le traitement par YERVOY, 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 plus d'informations à votre médecin.

Lorsque YERVOY est administré en association avec le nivolumab ou en association avec le nivolumab et une chimiothérapie, vous recevrez d'abord nivolumab suivi de YERVOY et ensuite la chimiothérapie.

Vous devez vous référer à la notice des autres médicaments anticancéreux afin de comprendre l'utilisation de ces médicaments. Si vous avez des questions sur ces médicaments, demandez à votre médecin.

4. 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

YERVOY 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 mettre en danger votre pronostic vital.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez les patients recevant 3 mg/kg d'ipilimumab en monothérapie :

Très fréquents (peut affecter plus d'1 personne sur 10)

- perte d'appétit
- diarrhée (selles liquides, souples ou molles), vomissements ou état nauséux, constipation, douleur à l'estomac
- éruption cutanée, démangeaison
- douleur dans les muscles, les os, les ligaments, les tendons et les nerfs

- sensation de fatigue ou de faiblesse, réaction au point d'injection, fièvre, œdème (gonflement), douleur

➔ **Prévenez immédiatement votre médecin**, si vous ressentez l'un de ces effets indésirables.
N'essayez pas de traiter ces symptômes par d'autres médicaments.

Fréquents (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- infection bactérienne grave du sang (sepsis), infection des voies urinaires, infection des voies respiratoires
- douleur tumorale
- 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)

- hypoactivité de la glande thyroïde pouvant aboutir à une fatigue ou à une prise de poids, hypoactivité (hypopituitarisme) ou inflammation (hypophysite) de l'hypophyse située à la base du cerveau
- déshydratation
- confusion, dépression
- accumulation excessive de fluides au niveau cérébral, atteintes des nerfs (provoquant des douleurs, des faiblesses et des crampes), vertiges, maux de tête
- vision trouble, douleur oculaire
- battements cardiaques irréguliers ou anormaux
- faible pression artérielle, rougeur temporaire du visage et du cou, sensation de chaleur intense avec sueur et accélération des battements cardiaques
- essoufflement (dyspnée), toux, rhume des foies
- saignement de l'estomac ou de l'intestin, inflammation des intestins (colite), brûlures d'estomac, ulcères buccaux et boutons de fièvre (stomatite)
- fonctionnement anormal du foie
- inflammation de la muqueuse de la surface interne de certains organes
- inflammation et rougeur de la peau, décoloration de la peau en plaques (vitiligo), urticaire (éruption cutanée bosselée avec démangeaisons), perte ou affinement des cheveux, sueurs nocturnes excessives, sécheresse de la peau
- douleurs musculaires et articulaires (arthralgie), spasmes musculaires, inflammation des articulations (arthrite)
- insuffisance de la fonction rénale
- frissonnement, manque d'énergie
- état pseudo-grippal
- diminution du poids

➔ **Prévenez immédiatement votre médecin**, si vous ressentez l'un de ces effets indésirables.
N'essayez pas de traiter ces symptômes par d'autres médicaments.

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

- infection bactérienne grave du sang (choc septique), inflammation autour du cerveau ou de la moelle épinière, inflammation de l'estomac et des intestins, inflammation de la paroi intestinale (donnant de la fièvre, des vomissements et des douleurs au niveau de l'estomac), infection du poumon (pneumonie)
- divers symptômes liés au cancer tels que des taux élevés de calcium et de cholestérol et des taux bas de sucre dans le sang (syndrome paranéoplasique)
- augmentation des éosinophiles (un type de globules blancs)
- réaction allergique
- diminution de la sécrétion des hormones produites par les glandes surrénales (glandes situées au dessus des reins), hyperactivité de la glande thyroïde pouvant provoquer une accélération des battements cardiaques, une transpiration et une perte de poids, altération des glandes produisant les hormones sexuelles
- diminution de la fonction des glandes surrénales liée à l'hypoactivité de l'hypothalamus (partie du cerveau)
- diverses complications métaboliques résultant du traitement anticancéreux se traduisant par des taux élevés de potassium et de phosphate et des taux bas de calcium dans le sang (syndrome de lyse tumorale)
- modification de la santé mentale, baisse de la libido
- inflammation des nerfs sévère et potentiellement fatale provoquant des douleurs, une faiblesse ou une paralysie des extrémités (syndrome de Guillain-Barré), évanouissement, inflammation des nerfs au niveau cérébral, difficulté de coordination des mouvements (ataxie), tremblements, contractions musculaires brèves et involontaires, difficulté à parler
- inflammation de l'œil (conjonctivite), saignement au niveau des yeux, inflammation de la partie colorée de l'œil, réduction de la vision, sensation de corps étranger au niveau de l'œil, yeux gonflés et larmoyants, gonflement des yeux, inflammation des paupières
- inflammation des vaisseaux sanguins, maladie des vaisseaux sanguins, diminution de l'arrivée du sang au niveau des extrémités, faible pression artérielle lors de la station debout

- difficulté extrême à respirer, accumulation de liquide dans les poumons, inflammation des poumons
- perforation de l'intestin, inflammation de l'intestin grêle, de l'intestin ou du pancréas (pancréatite), ulcère peptique, inflammation de l'œsophage, obstruction des intestins, inflammation de l'anus et de la paroi rectale (selles sanguinolentes et besoins fréquents d'aller à la selle)
- insuffisance hépatique, inflammation du foie, augmentation de la taille du foie, coloration jaune de la peau ou des yeux (jaunisse)
- desquamation de la peau sévère et potentiellement fatale (nécrolyse épidermique toxique)
- inflammation musculaire entraînant une douleur ou une raideur au niveau de la hanche ou de l'épaule
- inflammation du rein, ou du système nerveux central
- inflammation de plusieurs organes
- inflammation des muscles squelettiques
- faiblesse musculaire
- maladie des reins
- absence de menstruation (règles)
- dysfonctionnement de plusieurs organes, réaction liée à la perfusion du médicament
- modification de la couleur des cheveux
- inflammation de la vessie. Les signes et symptômes peuvent inclure une miction fréquente et/ou douloureuse, une envie pressante d'uriner, du sang dans les urines, des douleurs ou une pression dans la partie inférieure de l'abdomen

➔ **Prévenez immédiatement votre médecin**, si vous ressentez l'un de ces effets indésirables.
N'essayez pas de traiter ces symptômes par d'autres médicaments.

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- maladie inflammatoire des vaisseaux sanguins (particulièrement les artères de la tête)
- gonflement de la glande thyroïde (thyroïdite)
- maladie de la peau caractérisée par des lésions sèches et rouges couvertes de croûtes (psoriasis)
- inflammation et rougeur de la peau (érythème multiforme)
- un type de réaction cutanée sévère, caractérisée par une éruption cutanée, associée à une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : fièvre, gonflement du visage ou des ganglions lymphatiques, augmentation des éosinophiles (un type de globules blancs) et effets sur le foie, les reins ou les poumons (réaction appelée DRESS)
- un trouble inflammatoire (très probablement d'origine auto-immune) affectant les yeux, la peau et les membranes des oreilles, le cerveau et la moelle épinière (syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada) relâchement de la membrane à l'arrière de l'œil (détachement séreux de la rétine)
- les symptômes du diabète de type 1 ou de l'acidocétose diabétique incluent la sensation d'être plus affamé ou plus assoiffé que d'habitude, le besoin d'uriner plus souvent, la perte de poids, la sensation de fatigue, la sensation de malaise, une douleur à l'estomac, une respiration rapide et profonde, une confusion, une somnolence inhabituelle, une haleine avec une odeur sucrée, un goût sucré ou métallique dans votre bouche ou une odeur différente de votre urine ou de votre transpiration.
- faiblesse et fatigue musculaires sans atrophie (myasthénie grave)

➔ **Prévenez immédiatement votre médecin**, si vous ressentez l'un de ces effets indésirables.
N'essayez pas de traiter ces symptômes par d'autres médicaments.

Très rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- réaction allergique grave pouvant potentiellement menacer le pronostic vital

➔ **Prévenez immédiatement votre médecin**, si vous ressentez l'un de ces effets indésirables.
N'essayez pas de traiter ces symptômes par d'autres médicaments.

En outre, les effets indésirables suivants, peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100), ont été rapportés chez des patients ayant reçu des doses autres que 3 mg/kg de YERVOY lors des essais cliniques :

- syndrome méningé (ensemble de 3 symptômes) : raideur de la nuque, intolérance à la lumière vive et maux de tête, état pseudo-grippal
- inflammation du muscle cardiaque, faiblesse du muscle cardiaque, liquide autour du cœur
- inflammation du foie, ou du pancréas, nodules de cellules inflammatoires dans divers organes de votre corps
- infection à l'intérieur de l'abdomen
- lésions cutanées douloureuses des bras, des jambes et de la face (érythème noueux)
- hyperactivité de l'hypophyse
- diminution de la fonction des glandes parathyroïdes
- inflammation des yeux, inflammation du muscle de l'œil
- diminution de l'audition
- mauvaise circulation sanguine provoquant engourdissement ou pâleur des orteils et des doigts
- altération des tissus au niveau des mains et des pieds entraînant une rougeur, des gonflements et des ampoules

→ **Prévenez immédiatement votre médecin**, si vous ressentez l'un de ces effets indésirables.
N'essayez pas de traiter ces symptômes par d'autres médicaments.

Autres effets indésirables ayant été rapportés avec une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- rejet de greffe d'organe
- un type de maladie bulleuse de la peau (appelée pemphigoïde)
- un état où le système immunitaire fabrique trop de cellules combattantes contre l'infection appelées histiocytes et lymphocytes pouvant causer divers symptômes (appelée lymphohistiocytose hémophagocytaire). Les symptômes peuvent inclure une hypertrophie du foie et/ou de la rate, une éruption cutanée, une hypertrophie des ganglions lymphatiques, des problèmes respiratoires, une tendance aux ecchymoses, des anomalies rénales, et des problèmes cardiaques
- douleur, engourdissement, picotements ou faiblesse dans les bras ou les jambes ; des problèmes vésicaux ou intestinaux, y compris le besoin d'uriner plus fréquemment, une incontinence urinaire, une difficulté à uriner et une constipation (myélite).

→ **Prévenez immédiatement votre médecin**, si vous ressentez l'un de ces effets indésirables.
N'essayez pas de traiter ces symptômes par d'autres médicaments.

Modifications des résultats des examens biologiques

YERVOY peut modifier les résultats des examens biologiques prescrits par votre médecin, dont :

- une variation du nombre de globules rouges (transportant l'oxygène), globules blancs (importants dans la défense contre les infections) ou des plaquettes (éléments nécessaires à la coagulation du sang)
- une variation anormale du taux d'hormones et d'enzymes hépatiques dans le sang
- anomalies de la fonction hépatique
- des taux anormaux de calcium, sodium, phosphate ou potassium dans le sang
- présence de sang ou de protéines dans les urines
- une augmentation anormale de l'alcalinité du sang et d'autres tissus du corps
- incapacité des reins à éliminer normalement les acides du sang
- présence d'anticorps dans le sang dirigés contre certaines de vos propres cellules

Les effets indésirables suivants ont été rapportés **avec ipilimumab en association avec d'autres médicaments anticancéreux** (la fréquence et la sévérité des effets indésirables peuvent varier avec l'association de médicaments anticancéreux administrée) :

Très fréquents (peut affecter plus d'1 personne sur 10)

- infections des voies aériennes supérieures
- diminution de l'activité de la glande thyroïde (pouvant entraîner fatigue ou prise de poids)
- 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)
- perte d'appétit, taux de sucre dans le sang élevé (hyperglycémie) ou faible (hypoglycémie)
- céphalée, sensation vertigineuse
- essoufflement (dyspnée), toux
- diarrhées (selles liquides, souples ou molles), vomissement, nausées, douleur de l'estomac, constipation
- éruption cutanée, parfois avec vésicules, démangeaisons
- douleur dans les muscles et les os (douleur musculo-squelettique) et les articulations (arthralgie)
- sensation de fatigue ou de faiblesse, fièvre, œdème (gonflement)

➔ **Prévenez immédiatement votre médecin**, si vous ressentez l'un de ces effets indésirables.
N'essayez pas de traiter ces symptômes par d'autres médicaments.

Fréquents (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- infection du poumon (pneumonie), bronchite, inflammation de l'oeil (conjonctivite)
- augmentation de certains globules blancs (éosinophiles)
- réaction allergique, réactions liées à la perfusion du médicament
- augmentation de l'activité de la glande thyroïde (pouvant entraîner un rythme cardiaque rapide, de la transpiration et une perte de poids), 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, réduction des taux d'albumine et de phosphate dans le sang, perte de poids
- inflammation des nerfs (entraînant engourdissements, faiblesse, picotements ou sensations de brûlures au niveau des bras et des jambes)
- vision trouble, sécheresse des yeux
- accélération du rythme cardiaque, modification du rythme ou de la fréquence des battements cardiaques, rythme cardiaque irrégulier ou anormal
- pression artérielle élevée (hypertension)
- inflammation des poumons (pneumopathie inflammatoire, caractérisée par une toux et des difficultés à respirer), liquide autour des poumons
- inflammation des intestins (colite), aphtes et herpès labial (stomatite), inflammation du pancréas (pancréatite), sécheresse buccale, inflammation de l'estomac (gastrite)
- inflammation du foie
- changement de la couleur de la peau par plaques (vitiligo), rougeur de la peau, perte inhabituelle ou affinement des cheveux, urticaire (éruption cutanée bosselée avec démangeaisons), peau sèche
- inflammation des articulations (arthrite), spasmes musculaires, faiblesse musculaire
- insuffisance rénale (y compris perte brutale de la fonction rénale)
- douleur, douleur thoracique, frissons

➔ **Prévenez immédiatement votre médecin**, si vous ressentez l'un de ces effets indésirables.
N'essayez pas de traiter ces symptômes par d'autres médicaments.

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

- diminution des neutrophiles avec fièvre
- acidité dans le sang due au diabète (acidocétose diabétique)
- augmentation des taux d'acide dans le sang

- inflammation du cerveau ; atteinte des nerfs causant engourdissement et faiblesse (polyneuropathie) ; 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 et fatigue musculaires sans atrophie (myasthénie grave)
- inflammation des yeux provoquant douleur et rougeur
- rythme cardiaque irrégulier ou anormal, inflammation du muscle cardiaque, ralentissement du pouls
- 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)
- courbatures, sensibilité ou faiblesse musculaire, non liées à l'exercice physique (myopathie), inflammation des muscles (myosite), inflammation des muscles causant de la douleur ou de la raideur (pseudopolyarthrite rhizomélique)
- inflammation du rein

→ **Prévenez immédiatement votre médecin**, si vous ressentez l'un de ces effets indésirables.
N'essayez pas de traiter ces symptômes par d'autres médicaments.

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000)

- 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)
- diminution de la fonction de la glande parathyroïde
- inflammation temporaire des nerfs pouvant provoquer douleur, faiblesse et paralysie des extrémités (syndrome de Guillain-Barré), inflammation des nerfs
- perforation intestinale
- desquamation de la peau sévère et potentiellement fatale (nécrolyse épidermique toxique), modifications de la peau et/ou des parties génitales associées à un dessèchement, un amincissement, des démangeaisons et des douleurs (lichen scléro-atrophique ou autres formes de lichen)
- maladie chronique des articulations (spondyloarthropathie), maladie dans laquelle le système immunitaire attaque les glandes productrices de sécrétions humides du corps, telles que les larmes et la salive (syndrome de Sjögren), raideur dans les muscles et les articulations, spasme musculaire (rhabdomyolyse)
- trouble inflammatoire (très probablement d'origine auto-immune) affectant les yeux, la peau et les membranes des oreilles, le cerveau et la moelle épinière (syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada), relâchement de la membrane à l'arrière de l'œil (détachement séreux de la rétine)
- inflammation de la vessie. Les signes et symptômes peuvent inclure une miction fréquente et/ou douloureuse, une envie pressante d'uriner, du sang dans les urines, des douleurs ou une pression dans la partie inférieure de l'abdomen

→ **Prévenez immédiatement votre médecin**, si vous ressentez l'un de ces effets indésirables.
N'essayez pas de traiter ces symptômes par d'autres médicaments.

Autres effets indésirables ayant été rapportés avec une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- le rejet d'une greffe d'organe
- un groupe de complications métaboliques survenant après un traitement du cancer, caractérisé par des taux élevés de potassium et de phosphates dans le sang, et des taux faibles de calcium dans le sang (syndrome de lyse tumorale)

- inflammation de l'enveloppe du coeur et accumulation de liquide autour du coeur (affections du péricarde)
- un état où le système immunitaire fabrique trop de cellules combattantes contre l'infection appelées histiocytes et lymphocytes pouvant causer divers symptômes (appelée lymphohistiocytose hémophagocytaire). Les symptômes peuvent inclure une hypertrophie du foie et/ou de la rate, une éruption cutanée, une hypertrophie des ganglions lymphatiques, des problèmes respiratoires, une tendance aux ecchymoses, des anomalies rénales, et des problèmes cardiaques.
- douleur, engourdissement, picotements ou faiblesse dans les bras ou les jambes ; des problèmes vésicaux ou intestinaux, y compris le besoin d'uriner plus fréquemment, une incontinence urinaire, une difficulté à uriner et une constipation (myélite).

Modifications des résultats des examens biologiques

YERVOY en association peut modifier les résultats des examens biologiques prescrits par votre médecin, dont :

- anomalies des paramètres de la fonction hépatique (augmentation du taux d'enzymes hépatiques dans votre sang : aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase, gamma-glutamyltransférase 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)
- 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
- augmentation de la quantité de thyroïdostimuline

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 YERVOY

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 la boîte et le 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 son emballage d'origine à l'abri de la lumière.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient YERVOY

- La substance active est l'ipilimumab.
Chaque mL de concentré contient 5 mg d'ipilimumab.
Chaque flacon de 10 mL contient 50 mg d'ipilimumab.
Chaque flacon de 40 mL contient 200 mg d'ipilimumab.

- Les autres composants sont : Tris-hydrochlorure, chlorure de sodium (voir rubrique 2 "YERVOY contient du sodium"), mannitol (E421), acide pentétique, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparation injectable.

Qu'est-ce que YERVOY et contenu de l'emballage extérieur

YERVOY solution à diluer pour perfusion est claire à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle pouvant contenir quelques particules.

Ce médicament est disponible en boîte contenant 1 flacon en verre de 10 mL ou 1 flacon en verre de 40 mL.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Fabricant

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italie

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irlande

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 :

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.

Calculer la dose :

Ipilimumab en monothérapie ou ipilimumab en association avec le nivolumab :

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

- Chaque flacon de 10 mL de solution à diluer de YERVOY donne 50 mg d'ipilimumab ; chaque flacon de 40 mL de solution à diluer de YERVOY donne 200 mg d'ipilimumab.
- **Dose totale d'ipilimumab** en mg = poids du patient en kg × la dose prescrite en mg/kg.
- **Volume de solution à diluer de YERVOY** pour préparer la dose (mL) = dose totale en mg divisée par 5 (la concentration de la solution à diluer de YERVOY est de 5 mg/mL).

Préparer la perfusion :

S'assurer d'opérer dans des conditions aseptiques lorsque vous préparez la perfusion.

YERVOY peut être utilisé par administration intraveineuse soit :

- **sans dilution**, après transfert dans un récipient pour perfusion en utilisant une seringue stérile appropriée
ou
- **après une dilution** jusqu'à 5 fois le volume initial de solution à diluer (jusqu'à 4 parties de diluant pour 1 partie de solution concentrée). La concentration finale sera comprise entre 1 et 4 mg/mL. Pour diluer la solution à diluer de YERVOY, vous pouvez utiliser 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

- Laisser la quantité nécessaire de flacons de YERVOY à température ambiante pendant approximativement 5 minutes.
- Inspecter la solution à diluer de YERVOY pour mettre en évidence la présence de particules étrangères ou d'un changement de coloration. La solution à diluer de YERVOY est claire à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle pouvant contenir quelques particules. Ne pas utiliser si une quantité anormale de particules et si des signes de changement de coloration sont présents.
- Retirer le volume nécessaire de solution à diluer de YERVOY en utilisant une seringue stérile appropriée.

ETAPE 2

- Transférer la solution à diluer dans une bouteille en verre stérile et évacuée ou une poche pour perfusion IV (PVC ou non-PVC) sous vide.
- Le cas échéant, diluer la solution concentrée avec le volume nécessaire de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou 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.

Administration :

La perfusion de YERVOY ne doit pas être administrée en IVD ni en bolus IV. Administrer la perfusion de YERVOY en intraveineux **sur une période de 30 minutes**.

La solution de YERVOY 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 de YERVOY est compatible avec :

- Les sets de perfusion en PVC.
- Les filtres en ligne de polyethersulfone (0,2 µm à 1,2 µm) et de nylon (0,2 µm).

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

Conditions et durée de conservation :

Flacon non ouvert

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

Ne pas utiliser YERVOY après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

Perfusion de YERVOY

D'un point de vue microbiologique, une fois ouvert, le produit **doit être perfusé ou dilué puis perfusé immédiatement**. La stabilité physico-chimique de la solution pour perfusion diluée ou non (entre 1 et 4 mg/mL) a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) et au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution pour perfusion (diluée ou non) doit être utilisée dans les 24 heures à condition qu'elle soit conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C). Toute autre durée ou condition de conservation est de la responsabilité de l'utilisateur.

Elimination

Ne pas conserver de solution à diluer pour perfusion inutilisée en vue d'une réutilisation. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé en accord avec la réglementation en vigueur.