

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES
MÉDICAMENTS

PrOPDIVO^{MD}

Nivolumab

Perfusion intraveineuse, 10 mg de nivolumab/mL

Flacons à usage unique de 40 mg et 100 mg

Antinéoplasique

PrOPDIVO^{MD} bénéficie d'une autorisation de commercialisation **avec conditions**, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir de plus amples renseignements sur PrOPDIVO^{MD}, veuillez consulter le site Web de Santé Canada : Médicaments et produits de santé – [Avis de conformité avec conditions](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php) : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php>.

PrOPDIVO^{MD}, indiqué dans le traitement :

- des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique dont la maladie a progressé après un traitement par l'ipilimumab et, en présence d'une mutation *BRAF* V600, après un traitement par un inhibiteur de *BRAF*. On n'a pas encore établi s'il y a amélioration de la survie ou atténuation des symptômes liés à la maladie.
- du mélanome non résecable ou métastatique chez les adultes porteurs d'une mutation *BRAF* V600 qui n'ont reçu aucun traitement antérieur. On n'a pas encore établi s'il y a amélioration de la survie.
- du mélanome non résecable ou métastatique chez les adultes qui n'ont reçu aucun traitement antérieur, en association avec l'ipilimumab.

Comparativement à OPDIVO en monothérapie, OPDIVO en association avec l'ipilimumab a produit une amélioration de la survie sans progression (SSP) uniquement chez les patients présentant une faible expression tumorale de PD-L1 (taux d'expression de PD-L1 prédéfini de < 5%).

On n'a pas encore établi s'il y a amélioration de la survie.

PrOPDIVO^{MD} bénéficie d'une autorisation de mise en marché **sans conditions** pour le traitement :

- du mélanome non résecable ou métastatique à gène *BRAF* V600 de type sauvage chez les adultes qui n'ont reçu aucun traitement antérieur.
- du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique chez les adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine. Les patients porteurs d'aberrations génomiques tumorales touchant *EGFR* ou *ALK* doivent avoir présenté une progression de leur maladie pendant un traitement dirigé contre ces aberrations avant de recevoir OPDIVO.
- de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique chez les adultes qui ont reçu un traitement antiangiogénique antérieur.

Bristol-Myers Squibb Canada
Montréal, Canada

Numéro de contrôle de la présentation : 203415
Date d'approbation : Avril 03, 2017

MD de Bristol-Myers Squibb Company utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada.

Ce produit a été approuvé en vertu de la politique sur les Avis de conformité avec conditions (AC-C) pour une ou toutes ses utilisations

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une autorisation de commercialisation décernée à un produit sur la base de données cliniques **prometteuses**, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits approuvés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, fatale ou sévèrement débilitante. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base de l'évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bénéfices sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés, dans les délais convenus.

En quoi cette monographie de produit diffère-t-elle des autres?

La monographie du produit suivant contient des encadrés au début de chacune de ses principales sections qui précisent en termes clairs le caractère de l'autorisation de commercialisation dont il bénéficie. Les sections pour lesquelles l'AC-C revêt une importance particulière sont identifiées par le symbole AC-C dans la marge gauche. La liste non exhaustive de ces sections est la suivante :

- Indications et usage clinique;
- Mode d'action;
- Mises en garde et précautions;
- Effets indésirables;
- Posologie et mode d'emploi; et
- Essais cliniques.

Signalement des réactions indésirables au médicament et reformulation de la monographie de produit

Les professionnels de la santé sont invités à signaler tous les effets indésirables associés à l'utilisation normale de tous les produits au Programme Canada Vigilance de Santé Canada au 1-866-234-2345. La monographie du produit sera reformulée si de nouvelles préoccupations graves liées à l'innocuité du produit venaient à survenir ou lorsque le fabricant fournira les données nécessaires à l'appui du bénéfice escompté du produit. Ce n'est qu'à partir de ce moment-là, et conformément à la politique sur les avis de conformité avec conditions, que les conditions associées avec l'approbation du produit seront retirées de l'AC par Santé Canada.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	5
DESCRIPTION.....	5
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	5
CONTRE-INDICATIONS	6
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	40
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	40
SURDOSAGE.....	43
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	43
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	45
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	45
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	46
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	47
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	48
ESSAIS CLINIQUES	48
TOXICOLOGIE	74
RÉFÉRENCES	81
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	82

PrOPDIVO^{MD}
Nivolumab

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

PrOPDIVO^{MD} bénéficie d'une autorisation de commercialisation **avec conditions**, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir de plus amples renseignements sur PrOPDIVO^{MD}, veuillez consulter le site Web de Santé Canada : Médicaments et produits de santé – [Avis de conformité avec conditions](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php) : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php>.

PrOPDIVO^{MD}, indiqué dans le traitement :

- des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique dont la maladie a progressé après un traitement par l'ipilimumab et, en présence d'une mutation *BRAF* V600, après un traitement par un inhibiteur de *BRAF*. On n'a pas encore établi s'il y a amélioration de la survie ou atténuation des symptômes liés à la maladie.
- du mélanome non résecable ou métastatique chez les adultes porteurs d'une mutation *BRAF* V600 qui n'ont reçu aucun traitement antérieur. On n'a pas encore établi s'il y a amélioration de la survie.
- du mélanome non résecable ou métastatique chez les adultes qui n'ont reçu aucun traitement antérieur, en association avec l'ipilimumab.

Comparativement à OPDIVO en monothérapie, OPDIVO en association avec l'ipilimumab a produit une amélioration de la survie sans progression (SSP) uniquement chez les patients présentant une faible expression tumorale de PD-L1 (taux d'expression de PD-L1 prédéfini de < 5%).

On n'a pas encore établi s'il y a amélioration de la survie.

PrOPDIVO^{MD} bénéficie d'une autorisation de mise en marché **sans conditions** pour le traitement :

- du mélanome non résecable ou métastatique à gène *BRAF* V600 de type sauvage chez les adultes qui n'ont reçu aucun traitement antérieur.
- du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique chez les adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine. Les patients porteurs d'aberrations génomiques tumorales touchant *EGFR* ou *ALK* doivent avoir présenté une progression de leur maladie pendant un traitement dirigé contre ces aberrations avant de recevoir OPDIVO.
- de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique chez les adultes qui ont reçu un traitement antiangiogénique antérieur.

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Perfusion intraveineuse	40 mg de nivolumab/4 mL (10 mg/mL) 100 mg de nivolumab/10 mL (10 mg/mL)	Aucun <i>Consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

DESCRIPTION

OPDIVO (nivolumab) est un anticorps monoclonal entièrement humain de la sous-classe des immunoglobulines G4 (IgG4) élaboré par la technique de l'acide désoxyribonucléique (ADN) recombinant. Le nivolumab est exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois et est produit par culture sur cellules mammaliennes et purification chromatographique standards. La masse moléculaire calculée du nivolumab est de 146 221 Da.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Mélanome non résecable ou métastatique :

OPDIVO (nivolumab) est indiqué dans le traitement du mélanome non résecable ou métastatique à gène *BRAF* V600 de type sauvage chez les adultes qui n'ont reçu aucun traitement antérieur.

AC-C OPDIVO est indiqué dans le traitement du mélanome non résecable ou métastatique chez les adultes porteurs d'une mutation *BRAF* V600 qui n'ont reçu aucun traitement antérieur.

On n'a pas encore établi s'il y a amélioration de la survie.

AC-C OPDIVO est indiqué en association avec l'ipilimumab dans le traitement du mélanome non résecable ou métastatique chez les adultes qui n'ont reçu aucun traitement antérieur.

Comparativement à OPDIVO en monothérapie, OPDIVO en association avec l'ipilimumab a produit une amélioration de la survie sans progression (SSP) uniquement chez les patients présentant une faible expression tumorale de PD-L1 (taux d'expression de PD-L1 prédéfini de < 5%).

On n'a pas encore établi s'il y a amélioration de la survie.

AC-C OPDIVO est indiqué dans le traitement du mélanome non résecable ou métastatique chez les patients dont la maladie a progressé après un traitement par l'ipilimumab et, en cas de présence d'une mutation *BRAF* V600, après un traitement par un inhibiteur de BRAF.

On n'a pas encore établi s'il y a amélioration de la survie ou atténuation des symptômes liés à la maladie.

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique :

OPDIVO est indiqué dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique chez les adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine. Les patients porteurs d'aberrations génomiques tumorales touchant *EGFR* ou *ALK* doivent avoir présenté une progression de leur maladie pendant un traitement dirigé contre ces aberrations avant de recevoir OPDIVO.

Adénocarcinome rénal métastatique :

OPDIVO est indiqué pour le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique chez les adultes qui ont reçu un traitement antiangiogénique antérieur.

Gériatrie (> 65 ans)

On n'a signalé aucune différence globale en matière d'innocuité ou d'efficacité entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du nivolumab dans la population pédiatrique n'ont pas été établies.

AC-C CONTRE-INDICATIONS

OPDIVO (nivolumab) est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité au nivolumab, à l'un des ingrédients du produit ou à l'un des composants du contenant (voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).

AC-C MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

OPDIVO (nivolumab) doit être administré sous la supervision de médecins expérimentés dans le traitement du cancer.

Réactions indésirables à médiation immunitaire :

Lorsque le nivolumab est administré en association avec l'ipilimumab, consulter la monographie de l'ipilimumab avant la mise en route du traitement. Les effets indésirables observés avec les immunothérapies, comme le nivolumab, peuvent différer de ceux observés avec les autres thérapies et peuvent exiger un traitement immunosuppresseur. L'utilisation sûre du nivolumab repose en grande partie sur la détection et le traitement précoces des effets indésirables. Des réactions indésirables à médiation immunitaire sont survenues à des fréquences plus élevées lorsque le nivolumab était administré en association avec l'ipilimumab que lorsqu'il était administré en monothérapie. La plupart des réactions indésirables à médiation immunitaire se sont

atténuées ou ont disparu avec une prise en charge appropriée, y compris l'instauration d'une corticothérapie et des modifications du traitement.

Des cas d'effets indésirables cardiaques et d'embolie pulmonaire ont également été signalés chez des patients recevant le traitement d'association. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance continue pour déceler les réactions indésirables cardiaques et pulmonaires, ainsi que les signes cliniques, les symptômes et les anomalies des constantes biologiques évoquant des perturbations électrolytiques ou une déshydratation avant le traitement et à intervalles réguliers pendant le traitement. Le traitement par le nivolumab en association avec l'ipilimumab doit être interrompu en cas de réaction indésirable cardiaque ou pulmonaire récurrente ou qui met en jeu le pronostic vital.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance continue (pendant au moins 5 mois après la dernière dose), puisqu'une réaction indésirable au nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab peut survenir à tout moment durant ou après le traitement. Si un traitement immunosuppresseur à base de corticostéroïdes est utilisé pour traiter un effet indésirable, la dose doit être graduellement réduite sur une période d'au moins 1 mois une fois que l'état du patient s'est amélioré. Une réduction rapide de la dose pourrait entraîner une aggravation de l'effet indésirable. Des médicaments immunosuppresseurs autres que des corticostéroïdes devraient être ajoutés en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration des signes malgré l'administration de corticostéroïdes.

Il ne faut pas reprendre l'administration du nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab pendant que le patient reçoit des doses immunosuppressives de corticostéroïdes ou d'autres médicaments immunosuppresseurs. Une antibioprophylaxie devrait être employée pour prévenir les infections opportunistes chez les patients recevant des médicaments immunosuppresseurs.

Cesser définitivement le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab en cas de réaction indésirable à médiation immunitaire grave récurrente et de toute réaction indésirable à médiation immunitaire qui met en jeu le pronostic vital.

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Des cas d'endocrinopathies graves, notamment d'hypothyroïdie, d'hyperthyroïdie, d'insuffisance surrénale (y compris d'insuffisance corticosurrénale secondaire), d'hypophysite (y compris d'hypopituitarisme), de diabète sucré et d'acidocétose diabétique, ont été observés durant le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. Faire le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes d'endocrinopathies, tels que la fatigue, les variations de poids, les maux de tête, les altérations des fonctions mentales, la douleur abdominale, une activité intestinale inhabituelle ou une hypotension, ou encore des symptômes non spécifiques qui peuvent ressembler à ceux d'autres affections, comme des métastases au cerveau ou une maladie sous-jacente, ainsi que les variations de la glycémie et de la fonction thyroïdienne. En présence de signes ou de symptômes, procéder à une évaluation complète de la fonction endocrinienne (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

En cas d'hypothyroïdie de grade 2 ou 3, interrompre le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer une hormonothérapie substitutive. En cas d'hyperthyroïdie de grade 2 ou 3, interrompre le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer un traitement antithyroïdien. En cas d'hypothyroïdie de grade 4 ou d'hyperthyroïdie de grade 4, cesser définitivement le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. Envisager l'administration de corticostéroïdes à raison de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone en cas de symptômes graves. Si l'état du patient s'améliore, dans les cas de grade 2 ou 3, reprendre l'administration du nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab après avoir réduit progressivement la dose de corticostéroïdes. La surveillance de la fonction thyroïdienne doit se poursuivre pour s'assurer que l'homonothérapie substitutive est adéquate.

En cas d'insuffisance surrénale symptomatique de grade 2, interrompre le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et entreprendre une corticothérapie physiologique substitutive. En cas d'insuffisance surrénale de grade 3 ou 4 (mettant en jeu le pronostic vital), cesser définitivement le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. La surveillance de la fonction surrénale et des taux d'hormones doit se poursuivre pour s'assurer que la corticothérapie substitutive est adéquate.

En cas d'hypophysite symptomatique de grade 2, interrompre le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer une hormonothérapie appropriée. En cas d'hypophysite de grade 3 ou 4, cesser définitivement le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. Envisager l'administration de corticostéroïdes à raison de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone en cas de symptômes graves. Si l'état du patient s'améliore, dans les cas de grade 2, reprendre l'administration du nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab après avoir réduit progressivement la dose de corticostéroïdes. La surveillance de la fonction hypophysaire et des taux d'hormones doit se poursuivre pour s'assurer que l'homonothérapie substitutive est adéquate.

En présence de diabète symptomatique, interrompre le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer une insulinothérapie au besoin. La surveillance de la glycémie doit se poursuivre pour s'assurer que l'insulinothérapie est adéquate. En cas de diabète de grade 4, cesser définitivement le traitement par le nivolumab.

Effets indésirables gastro-intestinaux à médiation immunitaire

De graves cas de diarrhée ou de colite ont été observés durant le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. Faire le suivi des patients pour déceler les cas de diarrhée et les autres symptômes de colite, comme les douleurs abdominales ou la présence de mucus ou de sang dans les selles. Exclure les causes liées à une infection ou à une maladie (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

En présence de diarrhée ou de colite de grade 4, cesser définitivement le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec le nivolumab et instaurer une corticothérapie à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone.

En présence de diarrhée ou de colite de grade 3, interrompre le traitement par le nivolumab et instaurer une corticothérapie à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone. Si l'état du patient s'améliore, reprendre l'administration du nivolumab après avoir réduit progressivement la dose de corticostéroïdes. Si l'effet indésirable s'aggrave ou ne s'atténue pas en dépit de la corticothérapie, cesser définitivement le traitement par le nivolumab. Si une diarrhée de grade 3 se manifeste pendant le traitement par le nivolumab en association avec l'ipilimumab, il faut également cesser définitivement le traitement et instaurer une corticothérapie à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone.

En présence de diarrhée ou de colite de grade 2, interrompre le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer immédiatement une corticothérapie à une dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone. Si l'état du patient s'améliore, reprendre l'administration du nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab après avoir réduit progressivement la dose de corticostéroïdes, s'il y a lieu. Si l'effet indésirable s'aggrave ou ne s'atténue pas en dépit de la corticothérapie, augmenter la dose à 1 ou 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone et cesser définitivement le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab.

Effets indésirables hépatiques à médiation immunitaire

Des cas d'hépatotoxicité grave, y compris d'hépatite, ont été observés durant le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. Faire le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes d'hépatotoxicité, tels qu'une augmentation des taux de transaminases et de bilirubine totale. Exclure les causes liées à une infection ou à une maladie (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

En présence d'une augmentation des taux de transaminases ou de bilirubine totale de grade 3 ou 4, cesser définitivement le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer une corticothérapie à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone.

En présence d'une augmentation des taux de transaminases ou de bilirubine totale de grade 2, interrompre le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer immédiatement une corticothérapie à une dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone. Si l'état du patient s'améliore, reprendre l'administration du nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab après avoir réduit progressivement la dose de corticostéroïdes, s'il y a lieu. Si l'effet indésirable s'aggrave ou ne s'atténue pas en dépit de la corticothérapie, augmenter la dose à 1 ou 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone et cesser définitivement le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab.

Effets indésirables pulmonaires à médiation immunitaire

De graves cas de pneumonite ou de pneumopathie interstitielle, dont des cas mortels, ont été observés durant le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. Faire le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes de pneumonite,

comme des anomalies radiologiques (p. ex. opacités focales en verre dépoli, infiltrations en plaques), une dyspnée ou une hypoxie. Exclure les causes liées à une infection ou à une maladie (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

En présence d'une pneumonite de grade 3 ou 4, cesser définitivement le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer une corticothérapie à une dose de 2 à 4 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone.

En présence d'une pneumonite (symptomatique) de grade 2, interrompre le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer une corticothérapie à une dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone. Si l'état du patient s'améliore, reprendre l'administration du nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab après avoir réduit progressivement la dose de corticostéroïdes. Si l'effet indésirable s'aggrave ou ne s'atténue pas en dépit de la corticothérapie, augmenter la dose à 2 à 4 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone et cesser définitivement le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab.

Effets indésirables rénaux à médiation immunitaire

Des cas graves de néphrotoxicité, notamment de néphrite et d'insuffisance rénale, ont été observés durant le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. Faire le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes de néphrotoxicité. La plupart des patients présentent une élévation asymptomatique du taux de créatinine sérique. Exclure les causes liées à une maladie (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

En présence d'une augmentation de grade 3 ou 4 du taux de créatinine sérique, cesser définitivement le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer une corticothérapie à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone.

En présence d'une augmentation de grade 2 du taux de créatinine sérique, interrompre le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer une corticothérapie à une dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone. Si l'état du patient s'améliore, reprendre l'administration du nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab après avoir réduit progressivement la dose de corticostéroïdes. Si l'effet indésirable s'aggrave ou ne s'atténue pas en dépit de la corticothérapie, augmenter la dose à 1 ou 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone et cesser définitivement le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab.

Réactions indésirables cutanées à médiation immunitaire

Des cas graves de rash ont été observés durant le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab.

Faire le suivi des patients pour déceler toute présence de rash. Interrompre l'administration du nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab en présence d'un rash de grade 3 et cesser définitivement l'administration en cas de rash de grade 4. Administrer des

corticostéroïdes à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone dans les cas de rash grave ou mettant en jeu le pronostic vital.

De rares cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de nécrolyse épidermique toxique (NET), certains d'issue fatale, ont été observés. En présence de symptômes ou de signes de SSJ ou de NET, interrompre le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et orienter le patient vers un service spécialisé à des fins d'évaluation et de traitement. Si le SSJ ou la NET sont confirmés, il est recommandé de cesser définitivement le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab.

Encéphalite à médiation immunitaire

Des cas d'encéphalite à médiation immunitaire ont été observés chez moins de 1 % des patients traités par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab lors des essais cliniques, toutes doses et tous types de tumeurs confondus, dont un cas mortel d'encéphalite limbique.

Interrompre le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab chez les patients présentant des signes ou des symptômes neurologiques modérés ou graves d'apparition récente et procéder à une évaluation afin d'exclure les causes infectieuses et les autres causes de détérioration neurologique modérée ou grave. L'évaluation peut comprendre, sans toutefois s'y limiter, une consultation auprès d'un neurologue, un examen d'IRM du cerveau et une ponction lombaire.

Si les autres causes ont été exclues, administrer aux patients atteints d'une encéphalite à médiation immunitaire une corticothérapie à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, avant de réduire graduellement la dose. Cesser définitivement le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab chez les patients qui présentent une encéphalite à médiation immunitaire (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Autres réactions indésirables à médiation immunitaire

D'autres réactions indésirables à médiation immunitaire cliniquement significatives ont été observées. Lors des essais cliniques sur le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab évaluant différentes doses dans le traitement de divers types de tumeurs, les réactions indésirables à médiation immunitaire suivantes ont été signalées chez moins de 1 % des patients : uvéite, syndrome de Guillain-Barré, pancréatite, neuropathie auto-immune (dont parésie du nerf facial et du nerf moteur oculaire externe), démyélinisation, syndrome myasthénique, gastrite, sarcoïdose, duodénite, myosite, myocardite et rhabdomyolyse.

Dans les cas où l'on soupçonne une réaction indésirable à médiation immunitaire, il faut effectuer une évaluation adéquate pour confirmer l'étiologie ou exclure d'autres causes. En fonction de la gravité de la réaction indésirable, interrompre le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et administrer des corticostéroïdes. Si l'état du patient s'améliore, reprendre l'administration du nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab après avoir réduit progressivement la dose de corticostéroïdes. Cesser définitivement le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab en cas de réaction

indésirable à médiation immunitaire grave récurrente et de toute réaction indésirable à médiation immunitaire qui met en jeu le pronostic vital.

De rares cas de myotoxicité (myosite, myocardite et rhabdomyolyse), certains d'issue fatale, ont été associés au traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. Si un patient présente des signes et des symptômes de myotoxicité, il doit faire l'objet d'une surveillance étroite et doit être orienté sans attendre vers un spécialiste à des fins d'évaluation et de traitement. En fonction de la gravité de la myotoxicité, on doit interrompre ou abandonner le traitement par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer un traitement approprié (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Carcinogénèse et mutagenèse

Le pouvoir mutagène ou carcinogène du nivolumab n'a pas été évalué. Aucune étude sur la fertilité n'a été menée avec le nivolumab.

Réactions à la perfusion

De graves réactions à la perfusion ont été signalées durant les essais cliniques sur le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. En présence d'une réaction à la perfusion grave ou mettant en jeu le pronostic vital (grade 3 ou 4), cesser la perfusion de nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et administrer un traitement médical approprié. Les patients qui présentent une réaction légère ou modérée à la perfusion peuvent recevoir le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab, mais doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et recevoir une prémédication conforme aux lignes directrices locales relatives à la prophylaxie des réactions à la perfusion.

Patients soumis à un régime pauvre en sodium

Ce produit médicamenteux contient 0,1 mmol (ou 2,30 mg) de sodium par millilitre. Il faut en tenir compte lors du traitement des patients soumis à un régime pauvre en sodium.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Aucune étude adéquate et bien contrôlée sur l'administration de nivolumab aux femmes enceintes n'a été menée. Dans les études sur la reproduction chez les animaux, l'administration du nivolumab à des singes *Cynomolgus* dès le début de l'organogénèse jusqu'à la mise bas s'est traduite par une augmentation du nombre d'avortements et de la mortalité chez les petits prématurés (voir **PARTIE II, TOXICOLOGIE**). On sait que l'IgG4 humaine traverse la barrière placentaire; par conséquent, le nivolumab pourrait être transmis de la mère au fœtus puisque c'est une IgG4. Le nivolumab n'est pas recommandé pendant la grossesse à moins que les bienfaits cliniques l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus. Aviser les femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par le nivolumab et pendant au moins cinq mois après l'administration de la dernière dose du médicament.

Femmes qui allaitent :

On ne sait pas si le nivolumab est sécrété dans le lait maternel. Étant donné que des anticorps sont sécrétés dans le lait maternel et qu'il y a un risque de réactions indésirables graves au nivolumab chez les nourrissons allaités, il faut décider si la mère cesse l'allaitement ou abandonne le traitement, en tenant compte de l'importance du nivolumab pour la mère.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité du nivolumab dans la population pédiatrique n'ont pas été établies.

Gériatrie (> 65 ans) :

On n'a signalé aucune différence globale en matière d'innocuité ou d'efficacité entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans).

Mélanome non résecable ou métastatique :

Parmi les 210 patients répartis au hasard pour recevoir le nivolumab lors de l'étude CA209066, 50 % étaient âgés de 65 ans ou plus. Parmi les 272 patients répartis au hasard pour recevoir le nivolumab lors de l'étude CA209037, 35 % étaient âgés de 65 ans ou plus. Au cours de l'étude CA209067, 37 % des 316 patients répartis aléatoirement pour recevoir le nivolumab étaient âgés de 65 ans ou plus, alors que 41 % des 314 patients répartis aléatoirement pour recevoir le nivolumab en association avec l'ipilimumab étaient âgés de 65 ans ou plus.

CPNPC métastatique :

Parmi les 427 patients atteints de CPNPC répartis aléatoirement pour recevoir le nivolumab au cours des études CA209057 et CA209017, 38 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 7 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Les données portant sur les patients âgés de 75 ans ou plus sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population.

Adénocarcinome rénal métastatique :

Parmi les 410 patients répartis aléatoirement pour recevoir le nivolumab au cours de l'étude CA209025, 37 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 8 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Les données portant sur les patients âgés de 75 ans ou plus sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population.

Insuffisance rénale

Selon une analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients qui présentent une insuffisance rénale légère ou modérée. Il n'existe pas suffisamment de données pour permettre de tirer une conclusion dans le cas des patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Insuffisance hépatique

Selon une analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine totale > 1,0 à 1,5 fois la limite supérieure de la normale [LSN] ou taux d'AST > LSN). Le nivolumab n'a pas été évalué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (taux de bilirubine totale > 1,5 à 3,0 fois la LSN peu importe le taux d'AST) ou grave (taux de bilirubine totale > 3 fois la LSN peu importe le taux d'AST) (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Surveillance et essais de laboratoire

Avant d'instaurer un traitement par le nivolumab chez un patient atteint de mélanome, il faut effectuer un test validé pour confirmer ou exclure la présence de la mutation *BRAF* V600.

Les fonctions hépatique et thyroïdienne, ainsi que les électrolytes, doivent être évalués au début du traitement et périodiquement pendant le traitement. Pendant le traitement, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler les signes et les symptômes de réactions indésirables à médiation immunitaire, y compris, sans s'y limiter, les suivants : dyspnée, hypoxie; augmentation de la fréquence des selles, diarrhée; élévation des taux de transaminases et de bilirubine; élévation du taux de créatinine; rash, prurit; maux de tête, fatigue, hypotension, altération des fonctions mentales; troubles visuels, douleur ou faiblesse musculaire; et paresthésie.

AC-C EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Mélanome non résecable ou métastatique :

Dans l'étude CA209066, des patients atteints d'un mélanome au stade avancé (non résecable ou métastatique) à gène *BRAF* V600 de type sauvage qui n'avaient jamais été traités ont reçu le nivolumab à raison de 3 mg/kg toutes les 2 semaines (n = 206) ou la dacarbazine à 1000 mg/m² toutes les 3 semaines (n = 205) (voir **ESSAIS CLINIQUES**). Les patients traités par le nivolumab lors de cette étude ont reçu un nombre médian de 12 doses. La durée médiane du traitement était de 6,51 mois (IC à 95 % : 4,86, n.d.) pour le nivolumab et de 2,10 mois (IC à 95 % : 1,87, 2,40) pour la chimiothérapie. Dans cet essai, 47 % des patients ont reçu le nivolumab pendant plus de 6 mois et 12 % l'ont reçu pendant plus de 1 an.

Au cours de l'étude CA209067, on a administré le nivolumab en monothérapie à une dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines (n = 313) ou l'association nivolumab à 1 mg/kg et ipilimumab à 3 mg/kg toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses, suivis du nivolumab en monothérapie à une dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines (n = 313) ou de l'ipilimumab en monothérapie à une dose de 3 mg/kg toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses (n = 311) à des patients atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique) qui n'avaient jamais été traités (voir **ESSAIS CLINIQUES**). La durée médiane du traitement par le nivolumab en association avec l'ipilimumab a été de 2,8 mois (IC à 95 % : 2,40-3,91) et le nombre médian de doses reçues a été de

4 (intervalle : de 1 à 39 pour le nivolumab et de 1 à 4 pour l'ipilimumab). La durée médiane du traitement par le nivolumab en monothérapie a été de 6,6 mois (IC à 95 % : 5,16-9,69) et le nombre médian de doses reçues a été de 15 (intervalle : de 1 à 38). La durée médiane du traitement par l'ipilimumab a été de 3,0 mois (IC à 95 % : 2,56-3,71) et le nombre médian de doses reçues a été de 4 (intervalle : de 1 à 4). Dans le groupe recevant le nivolumab en association avec l'ipilimumab, 39 % des patients ont été traités pendant plus de 6 mois et 24 %, pendant plus de 1 an. Dans le groupe recevant le nivolumab en monothérapie, 53 % des patients ont été traités pendant plus de 6 mois et 32 %, pendant plus de 1 an.

Dans l'étude CA209037, des patients atteints d'un mélanome au stade avancé (non résécable ou métastatique) ont reçu le nivolumab à raison de 3 mg/kg toutes les 2 semaines (n = 268) ou une chimiothérapie choisie par l'investigateur (n = 102), soit la dacarbazine à 1000 mg/m² toutes les 3 semaines ou l'association carboplatine (ASC 6) et paclitaxel à 175 mg/m² toutes les 3 semaines (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)). Étaient inclus les patients dont la maladie avait évolué pendant ou après un traitement par l'ipilimumab et, en présence d'une mutation *BRAF* V600, pendant ou après un traitement par un inhibiteur de *BRAF*. Les patients traités par le nivolumab lors de cette étude ont reçu un nombre médian de 8 doses. La durée médiane du traitement était de 5,3 mois (intervalle : de 1 jour à 13,8 mois et plus) pour le nivolumab et de 2 mois (intervalle : de 1 jour à 9,6 mois et plus) pour la chimiothérapie. Dans cette étude toujours en cours, 24 % des patients ont reçu le nivolumab pendant plus de 6 mois et 3 % l'ont reçu pendant plus de 1 an.

CPNPC métastatique :

Le nivolumab à 3 mg/kg a été administré à environ 535 patients atteints d'un CPNPC métastatique, dans le cadre de deux essais de phase III à répartition aléatoire menés chez des patients atteints d'un CPNPC squameux métastatique (CA209017) ou d'un CPNPC non squameux métastatique (CA209057) et d'une étude de phase II à groupe unique menée auprès de patients atteints d'un CPNPC squameux (CA209063).

L'essai CA209017 a été mené chez des patients atteints d'un CPNPC squameux métastatique dont la maladie avait progressé pendant ou après une bichimiothérapie antérieure à base de platine (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)). Les patients ont reçu soit le nivolumab à une dose de 3 mg/kg (n = 131) administrée par voie intraveineuse pendant 60 minutes toutes les 2 semaines, soit le docetaxel à une dose de 75 mg/m² (n = 129) administrée par voie intraveineuse toutes les 3 semaines. La durée médiane du traitement était de 3,3 mois (intervalle : de 1 jour à 21,65 mois et plus) avec un nombre médian de 8 doses (intervalle : de 1 à 48) chez les patients traités par le nivolumab, et elle était de 1,4 mois (intervalle : de 1 jour à 20,01 mois et plus) chez les patients traités par le docetaxel. Le traitement a été interrompu en raison de réactions indésirables chez 3 % des patients recevant le nivolumab et chez 10 % des patients recevant le docetaxel.

L'essai CA209057 a été mené chez des patients atteints d'un CPNPC non squameux métastatique dont la maladie avait progressé pendant ou après une chimiothérapie antérieure à base de platine (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)). Les patients ont reçu soit le nivolumab à une dose de 3 mg/kg (n = 287) administrée par voie intraveineuse pendant 60 minutes toutes les 2 semaines, soit le docetaxel à une dose de 75 mg/m² (n = 268) administrée par voie intraveineuse toutes les

3 semaines. La durée médiane du traitement était de 2,6 mois (intervalle : de 0 à 24,0 mois et plus) avec un nombre médian de 6 doses (intervalle : de 1 à 52) chez les patients traités par le nivolumab, et elle était de 2,3 mois (intervalle : de 0 à 15,9 mois) chez les patients traités par le docetaxel. Le traitement a été interrompu en raison de réactions indésirables chez 5 % des patients recevant le nivolumab et chez 15 % des patients recevant le docetaxel.

L'étude CA209063 était un essai multinational, multicentrique et à groupe unique mené chez 117 patients atteints d'un CPNPC squameux métastatique dont la maladie avait progressé pendant une chimiothérapie antérieure à base de platine et au moins un autre traitement à action générale (voir **ESSAIS CLINIQUES**). La durée médiane du traitement a été de 2,3 mois (intervalle : de 1 jour à 16,1 mois et plus). Les patients ont reçu un nombre médian de 6 doses (intervalle : de 1 à 34).

Adénocarcinome rénal métastatique :

L'innocuité du nivolumab a été évaluée dans le cadre d'un essai ouvert de phase III à répartition aléatoire (étude CA209025). Au cours de cet essai, 803 patients atteints d'adénocarcinome rénal métastatique au stade avancé dont la maladie avait progressé pendant ou après 1 ou 2 traitements antiangiogéniques antérieurs ont reçu le nivolumab à 3 mg/kg administré par voie intraveineuse toutes les 2 semaines (n = 406) ou l'évérolimus à 10 mg/kg une fois par jour par voie orale (n = 397) (voir **ESSAIS CLINIQUES**). La durée médiane du traitement était de 5,5 mois (intervalle : de 0 à 29,6 mois et plus) avec un nombre médian de 12 doses (intervalle : de 1 à 65) chez les patients traités par le nivolumab, et elle était de 3,7 mois (intervalle : de 6 jours à 25,7 mois et plus) chez les patients traités par l'évérolimus.

Le traitement à l'étude a été abandonné en raison d'effets indésirables chez 8 % des patients traités par le nivolumab et 13 % des patients traités par l'évérolimus. Des effets indésirables graves sont survenus chez 12 % des patients recevant le nivolumab et 13 % des patients recevant l'évérolimus. Les effets indésirables graves les plus fréquents, signalés chez au moins 1 % des patients recevant le nivolumab, étaient les suivants : pneumonite et diarrhée.

Aucun décès lié au traitement n'a été associé au nivolumab, contre deux pour l'évérolimus.

Effets indésirables du médicament au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Le nivolumab est associé le plus fréquemment à des réactions indésirables résultant d'une activité immunitaire accrue ou excessive (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** pour la prise en charge des réactions indésirables à médiation immunitaire). La plupart de ces réactions indésirables, y compris les réactions graves, ont disparu après l'instauration d'un traitement

médical approprié ou l'interruption du traitement par le nivolumab (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Mélanome non résecable ou métastatique :

Lors des études CA209066 et CA209037 (nivolumab en monothérapie), les effets indésirables les plus fréquemment signalés (taux $\geq 15\%$) ont été la fatigue, les nausées, la diarrhée, le prurit et le rash. La majorité des effets indésirables étaient légers ou modérés (grade 1 ou 2). Dans l'étude CA209066, le traitement par le nivolumab a été abandonné en raison d'effets indésirables chez 2,4 % des patients. L'administration du médicament a été retardée en raison d'un effet indésirable chez 15 % des patients traités par le nivolumab. Dans l'étude CA209037, le traitement à l'étude a été interrompu en raison d'effets indésirables chez 2 % des patients recevant le nivolumab et 8 % des patients recevant une chimiothérapie. L'administration du médicament a été retardée en raison d'un effet indésirable chez 10 % des patients traités par le nivolumab.

Lors de l'étude CA209067 (nivolumab en monothérapie ou en association avec ipilimumab), les effets indésirables les plus fréquents (signalés chez au moins 20 % des patients) dans le groupe recevant le nivolumab en association avec l'ipilimumab ou dans celui recevant le nivolumab en monothérapie étaient la fatigue, le rash, la diarrhée, les nausées et le prurit. La fréquence globale des effets indésirables graves (EIG) a été plus élevée dans le groupe recevant le nivolumab en association avec l'ipilimumab (69,3 %) que dans les groupes recevant le nivolumab en monothérapie (36,1 %) et l'ipilimumab en monothérapie (52,1 %). La fréquence globale des EIG liés au médicament a été plus élevée dans le groupe recevant le nivolumab en association avec l'ipilimumab (47,9 %) que dans les groupes recevant le nivolumab en monothérapie (8,0 %) et l'ipilimumab en monothérapie (22,2 %). La fréquence globale des EI ayant entraîné l'abandon du traitement a été plus élevée dans le groupe recevant le nivolumab en association avec l'ipilimumab (43,1 %) que dans les groupes recevant le nivolumab en monothérapie (13,7 %) et l'ipilimumab en monothérapie (22,5 %).

Au total, 85 (27,2 %), 86 (27,5 %) et 114 (36,7 %) décès ont été signalés dans les groupes recevant le nivolumab en monothérapie, le nivolumab en association avec l'ipilimumab et l'ipilimumab en monothérapie, respectivement, avant le verrouillage de la base de données. La progression de la maladie a été la cause la plus courante de décès dans les trois groupes (72 [23,0 %], 70 [22,4 %] et 102 [32,8 %]). Aucun décès lié au traitement n'est survenu chez les patients recevant le nivolumab en association avec l'ipilimumab. Un patient du groupe nivolumab en monothérapie est décédé d'une neutropénie et un patient du groupe ipilimumab en monothérapie est décédé d'un arrêt cardiaque. Treize sujets du groupe nivolumab en association avec l'ipilimumab sont décédés d'une cause classifiée comme « autre » par l'investigateur, dont les suivantes : embolie pulmonaire (3 cas), dyspnée attribuable à l'emphysème, pneumonie (2 cas), maladie intercurrente, probablement une infection ayant entraîné une insuffisance polyviscérale, euthanasie, insuffisance respiratoire (2 cas), accident, mort subite d'origine cardiaque et aggravation de l'état général.

Parmi les patients recevant le nivolumab en association avec l'ipilimumab, 193/313 (62 %) ont présenté la première réaction indésirable de grade 3 ou 4 durant la phase initiale du traitement d'association. Parmi les 147 patients de ce groupe qui sont ensuite passés à la monothérapie,

53 (36 %) ont présenté au moins une réaction indésirable de grade 3 ou 4 durant la phase de traitement en monothérapie.

Comparativement à l'ensemble de la population à l'étude, aucune différence significative quant à l'innocuité n'a été observée en fonction du statut mutationnel *BRAF* ou du taux d'expression de PD-L1.

Étude CA209066 :

Le [Tableau 1](#) présente la liste des effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients lors de l'étude CA209066.

Tableau 1 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude CA209066

Classe de système organique/terme privilégié	OPDIVO (n = 206)		Dacarbazine (n = 205)	
	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4
Pourcentage (%) de patients ^a				
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Fatigue	30,1	0	25,4	1,5
Pyrexie	7,3	0	5,4	0,5
Œdème	3,4	0,5	1,0	0
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	16,5	0	41,5	0
Diarrhée	16,0	1,0	15,6	0,5
Constipation	10,7	0	12,2	0
Vomissements	6,3	0,5	21,0	0,5
Douleur abdominale	4,4	0	2,4	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Rash	20,9	1,0	4,9	0
Prurit	17,0	0,5	5,4	0
Vitiligo	10,7	0	0,5	0
Érythème	6,3	0	2,0	0
Sécheresse de la peau	4,4	0	1,0	0
Alopécie	3,4	0	1,0	0
Troubles du système nerveux				
Maux de tête	4,4	0	7,3	0
Neuropathie périphérique	2,9	0	5,4	0
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Douleur musculosquelettique	8,7	0,5	2,9	0
Arthralgie	5,8	0	1,5	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	5,3	0	9,3	0
Hyperglycémie	1,5	1,0	0	0
Troubles endocriniens				
Hypothyroïdie	4,4	0	0,5	0
Hyperthyroïdie	3,4	0,5	0	0
Hypopituitarisme	1,5	0	0	0

Tableau 1 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude CA209066

Classe de système organique/terme privilégié	OPDIVO (n = 206)		Dacarbazine (n = 205)	
	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4
Pourcentage (%) de patients^a				
Blessure, empoisonnement et complications liées à une intervention				
Réactions liées à la perfusion	4,4	0	3,9	0
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures	1,9	0	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	2,9	0	1,0	0
Dyspnée	1,9	0	2,0	0
Pneumonite	1,5	0	0	0
Troubles rénaux et urinaires				
Insuffisance rénale	1,5	0,5	0	0

^a Les données relatives à l'incidence présentées dans ce tableau sont fondées sur les déclarations d'effets indésirables liés au médicament.

Les effets indésirables additionnels suivants ont été signalés chez moins de 1 % des patients traités par le nivolumab à raison de 3 mg/kg en monothérapie toutes les 2 semaines dans le cadre de l'étude CA209066. Les effets indésirables présentés dans une autre partie de cette section ont été exclus.

Effets indésirables moins courants notés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : psoriasis, rosacée.

Troubles gastro-intestinaux : stomatite, colite.

Troubles du système nerveux : étourdissements, syndrome de Guillain-Barré.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète sucré, acidocétose diabétique.

Troubles endocriniens : hypophysite.

Troubles de la vue : uvéite.

Troubles vasculaires : hypertension.

Anomalies des résultats hématologiques et biologiques

L'incidence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre de l'étude CA209066 est présentée au [Tableau 2](#).

Tableau 2 : Anomalies des constantes biologiques (étude CA209066)

Analyse	Nombre (%) de patients chez qui on a observé une dégradation des résultats des analyses de laboratoire par rapport au départ					
	OPDIVO			Dacarbazine		
	N ^a	Grades 1-4	Grades 3-4	N ^a	Grades 1-4	Grades 3-4
Baisse de l'hémoglobine ^b	195	72 (36,9)	3 (1,5)	189	78 (41,3)	12 (6,3)
Diminution de la numération plaquettaire	203	23 (11,3)	1 (0,5)	195	65 (33,3)	13 (6,7)
Baisse du nombre de lymphocytes	195	56 (28,7)	11 (5,6)	186	87 (46,8)	13 (7,0)
Baisse du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles	196	15 (7,7)	1 (0,5)	190	47 (24,7)	17 (8,9)
Hausse du taux de phosphatase alcaline ^c	194	41 (21,1)	5 (2,6)	186	26 (14,0)	3 (1,6)
Hausse du taux d'AST ^c	195	47 (24,1)	7 (3,6)	191	37 (19,4)	1 (0,5)
Hausse du taux d'ALT ^c	197	49 (24,9)	6 (3,0)	193	37 (19,2)	1 (0,5)
Augmentation de la bilirubine totale ^c	194	26 (13,4)	6 (3,1)	190	12 (6,3)	0
Hausse du taux de créatinine	199	21 (10,6)	1 (0,5)	197	19 (9,6)	1 (0,5)

^a Nombre total de patients pour qui on disposait d'une valeur au départ et d'une valeur mesurée au cours de l'étude.

^b Selon les critères relatifs à l'anémie de la classification CTCAE (v 4.0), le grade 4 ne s'applique pas dans le cas de l'hémoglobine.

^c Anomalies des constantes biologiques observées chez ≥ 10 % des patients traités par OPDIVO et dont l'incidence était supérieure à celle observée dans le groupe recevant la dacarbazine (différence entre les groupes ≥ 5 % [grades 1 à 4] ou ≥ 2 % [grades 3-4]).

Étude CA209067 :

Le [Tableau 3](#) présente la liste des effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients ayant reçu OPDIVO ou l'ipilimumab au cours de l'étude CA209067.

Tableau 3 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude CA209067

Classe de système organique Terme privilégié	OPDIVO + ipilimumab (n = 313)		OPDIVO (n = 313)		Ipilimumab (n = 311)	
	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4
Pourcentage (%) de patients^a						
Troubles généraux et réactions au point d'administration						
Fatigue	42,5	4,2	39,3	1,6	32,5	1,6
Pyrexie	18,5	0,6	6,1	0	6,8	0,3
Frissons	6,4	0	3,5	0	3,2	0
Syndrome pseudo-grippal	2,6	0	3,2	0	3,5	0,3
Edème ^b	3,2	0	2,2	0	3,5	0,3
Malaise	1,9	0,3	1,0	0,3	0,6	0
Douleur	1,6	0	0,6	0	1,6	0
Détérioration de l'état physique général	1,0	0,3	0	0	0,3	0,3
Soif	1,0	0	0	0	0	0
Troubles gastro-intestinaux						
Diarrhée	44,1	9,3	19,2	2,2	33,1	6,1
Nausées	25,9	2,2	13,1	0	16,1	0,6
Vomissements	15,3	2,6	6,4	0,3	7,4	0,3
Douleur abdominale	11,8	0,3	7,3	0	10,3	1,0
Colite	11,8	7,7	1,3	0,6	11,6	8,7
Sécheresse de la bouche	5,1	0	4,2	0	2,3	0
Constipation	3,8	0	6,1	0	5,1	0
Stomatite	3,5	0,3	2,2	0	1,6	0
Dyspepsie	2,6	0	2,6	0	1,6	0
Gastrite	1,6	1,0	0	0	0,3	0
Distension abdominale	1,3	0	1,3	0	1,0	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés						
Rash	46,3	5,1	30,0	1,3	36,7	2,9
Prurit	33,2	1,9	18,8	0	35,4	0,3
Vitiligo	6,7	0	7,3	0,3	3,9	0
Sécheresse de la peau	3,2	0	4,8	0	3,2	0
Hyperhidrose	3,8	0	0,6	0	1,0	0
Sueurs nocturnes	2,6	0	1,0	0	1,6	0
Eczéma	1,9	0	1,6	0	0,6	0
Alopécie	1,6	0	1,9	0	0	0
Hypopigmentation cutanée	1,6	0	1,9	0	0,6	0
Altération de la couleur des cheveux	1,3	0	1,3	0	0	0
Photosensibilité	1,0	0	0,3	0	0,3	0
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif						
Arthralgie	10,5	0,3	8,0	0	6,4	0
Douleur musculosquelettique	7,3	0,3	9,6	0,3	7,4	0
Faiblesse musculaire	1,9	0,3	1,3	0	0,6	0
Spasmes musculaires	1,6	0,3	1,3	0	1,0	0
Raideur musculosquelettique	1,0	0	0,6	0	0,3	0

Tableau 3 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude CA209067

Classe de système organique Terme privilégié	OPDIVO + ipilimumab (n = 313)		OPDIVO (n = 313)		Ipilimumab (n = 311)	
	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4
Pourcentage (%) de patients^a						
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution de l'appétit	17,9	1,3	10,9	0	12,5	0,3
Déshydratation	4,2	1,3	0,3	0	1,6	0,6
Hyperglycémie	2,6	1,0	0,3	0,3	0,6	0
Hyponatrémie	2,6	1,0	0,6	0,3	1,0	0,6
Hypoalbuminémie	1,9	0	0,6	0	1,0	0,3
Hypokaliémie	1,9	0,3	0,3	0,3	0,6	0,3
Hypomagnésémie	1,0	0	0,3	0	0,6	0
Troubles endocriniens						
Hypothyroïdie	15,0	0,3	8,9	0	4,2	0
Hyperthyroïdie	9,9	1,0	4,2	0	1,0	0
Hypophysite	7,7	1,6	0,6	0,3	3,9	1,9
Thyroïdite	4,5	1,0	1,0	0	0,3	0
Insuffisance surrénale	2,6	1,6	0,6	0,3	1,3	0,3
Hypopituitarisme	1,6	1,0	0,3	0,3	1,3	0,6
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Dyspnée	10,2	0,6	5,8	0,3	4,8	0
Toux	7,0	0	5,4	0,3	4,8	0
Pneumonite	7,0	1,0	1,6	0,3	1,9	0,3
Respiration sifflante	1,0	0	0,6	0	0,3	0
Troubles du système nerveux						
Maux de tête	10,2	0,3	7,3	0	7,7	0,3
Étourdissements	4,8	0	4,5	0	3,2	0
Neuropathie périphérique	4,8	0,6	2,9	0,3	1,6	0
Dysgueusie	4,5	0	5,4	0	2,9	0
Léthargie	2,9	0	1,3	0	1,9	0
Paresthésie	1,3	0	2,2	0	2,3	0
Syncope	1,3	0,3	0	0	0	0
Somnolence	1,0	0,3	0	0	0	0
Tremblements	1,0	0	0	0	0,3	0
Blessure, empoisonnement et complications liées à une intervention						
Réactions liées à la perfusion	2,9	0	2,2	0,3	2,3	0,3
Troubles sanguins et lymphatiques						
Éosinophilie	2,2	0	0,3	0	0,3	0
Thrombocytopénie	1,9	0,6	1,6	0,3	0	0
Neutropénie	1,3	0,3	1,3	1,0^c	0,6	0,3
Troubles hépatobiliaires						
Hépatite	4,5	4,2	0,6	0,6	0,6	0,3
Hyperbilirubinémie	3,2	0	0,6	0	1,0	0
Hépatotoxicité	3,2	2,6	0,3	0,3	0,3	0
Lésion hépatocellulaire	1,0	0,6	0,6	0,3	0	0

Tableau 3 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude CA209067

Classe de système organique Terme privilégié	OPDIVO + ipilimumab (n = 313)		OPDIVO (n = 313)		Ipilimumab (n = 311)	
	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4
Pourcentage (%) de patients^a						
Troubles oculaires						
Vision trouble	1,9	0	1,9	0	1,9	0
Sécheresse oculaire	1,0	0	2,2	0	1,6	0
Uvéite	1,0	0	0,6	0	1,0	0,3
Troubles psychiatriques						
Troubles du sommeil	2,2	0,3	2,9	0,3	1,9	0
Anxiété	1,3	0	0,3	0	0,3	0
Confusion mentale	1,0	0	0,6	0,3	0	0
Dépression	1,0	0	0,6	0	0,3	0
Infections et infestations						
Infection des voies respiratoires supérieures	1,3	0	0,6	0	0,6	0
Conjonctivite	1,3	0	0,3	0	0,6	0
Troubles vasculaires						
Hypotension	1,9	0,6	0,3	0,3	0,6	0
Hypertension	1,3	0,3	1,3	0,6	0,3	0,3
Bouffées de chaleur	1,0	0	1,0	0	1,9	0
Troubles rénaux et urinaires						
Insuffisance rénale	1,6	1,3	0,6	0,3	1,0	0
Néphrite	1,0	0,6	0	0	0,3	0,3
Troubles du système immunitaire						
Hypersensibilité	1,3	0	1,9	0	0,3	0
Troubles cardiaques						
Tachycardie	1,3	0	0	0	0,6	0
Palpitations	1,0	0	0,3	0	0,6	0

a Les données relatives à l'incidence présentées dans ce tableau sont fondées sur les déclarations d'effets indésirables liés au médicament.

b Inclut l'œdème périphérique.

c Inclut un cas de grade 5 (voir **Troubles sanguins et lymphatiques** - Neutropénie).

Les effets indésirables additionnels suivants ont été signalés chez moins de 1 % des patients traités par le nivolumab à raison de 3 mg/kg en monothérapie toutes les 2 semaines ou l'association nivolumab à 1 mg/kg et ipilimumab à 3 mg/kg toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses, suivis du nivolumab en monothérapie à une dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines dans le cadre de l'étude CA209067. Les effets indésirables présentés dans une autre partie de cette section ont été exclus.

Effets indésirables moins courants de l'association nivolumab et ipilimumab notés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Troubles gastro-intestinaux : perforation intestinale.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : pseudopolyarthrite rhizomélisque, syndrome de Sjogren, spondylarthropathie.

Troubles du système nerveux : névrite, paralysie du nerf péronier.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épanchement pleural.

Troubles cardiaques : fibrillation auriculaire.

Effets indésirables moins courants du nivolumab notés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : myopathie.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épanchement pleural.

Troubles cardiaques : fibrillation auriculaire.

Anomalies des résultats hématologiques et biologiques

Le [Tableau 4](#) présente certaines anomalies des constantes biologiques par rapport au départ observées chez $\geq 10\%$ des patients recevant OPDIVO ou ipilimumab au cours de l'étude CA209067.

Tableau 4 : Certaines anomalies des constantes biologiques par rapport au départ observées chez $\geq 10\%$ des patients traités par OPDIVO en monothérapie ou en association avec ipilimumab et dont l'incidence était supérieure à celle observée chez les patients du groupe ipilimumab (différence entre les groupes $\geq 5\%$ [tous grades] ou $\geq 2\%$ [grades 3-4]) (CA209067)

Analyse	Pourcentage (%) de patients ^a					
	OPDIVO + ipilimumab (n = 313)		OPDIVO (n = 313)		ipilimumab (n = 311)	
	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4
Baisse de l'hémoglobine ^b	50	2,7	39	2,6	40	5,6
Diminution de la numération plaquettaire	11	1,4	9	0,3	5	0,3
Leucopénie	12	0,3	16	0,3	6	0,3
Baisse du nombre de lymphocytes (nombre absolu)	35	4,8	39	4,3	27	3,4
Baisse du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles	12	0,7	14	0,3	6	0,3
Hausse du taux de phosphatase alcaline	40	5,5	24	2,0	22	2,0
Hausse du taux d'ALT	53	14,8	23	3,0	28	2,7
Hausse du taux d'AST	47	12,7	27	3,7	27	1,7
Bilirubine totale	12	1,0	10	1,3	5	0
Hausse du taux de créatinine	23	2,7	16	0,3	16	1,3
Hausse du taux d'amylase	25	9,1	15	1,9	14	1,6
Hausse du taux de lipase	41	19,9	29	8,6	23	7,0
Hyponatrémie	42	9,2	20	3,3	25	6,7
Hypocalcémie	29	1,1	13	0,7	21	0,7

Tableau 4 : Certaines anomalies des constantes biologiques par rapport au départ observées chez ≥ 10 % des patients traités par OPDIVO en monothérapie ou en association avec ipilimumab et dont l'incidence était supérieure à celle observée chez les patients du groupe ipilimumab (différence entre les groupes ≥ 5 % [tous grades] ou ≥ 2 % [grades 3-4]) (CA209067)

Analyse	Pourcentage (%) de patients ^a					
	OPDIVO + ipilimumab (n = 313)		OPDIVO (n = 313)		ipilimumab (n = 311)	
	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4
Hypokaliémie	17	4,4	7	1,0	10	1,0

a Chaque donnée sur l'incidence est fondée sur le nombre de patients pour qui on disposait d'une valeur au départ et d'au moins une valeur mesurée au cours de l'étude : OPDIVO + YERVOY (intervalle : de 241 à 297); OPDIVO en monothérapie (intervalle : de 260 à 306) et YERVOY (intervalle : de 253 à 304).

b Selon les critères relatifs à l'anémie de la classification CTCAE (v 4.0), le grade 4 ne s'applique pas dans le cas de l'hémoglobine.

Étude CA209037 :

Le [Tableau 5](#) présente la liste des effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients lors de l'étude CA209037.

Tableau 5: Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude CA209037

Classe de système organique Terme privilégié	OPDIVO (n = 268)		Chimiothérapie (n = 102)	
	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4
Pourcentage (%) de patients^a				
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Fatigue	29,5	0,7	40,2	3,9
Pyrexie	3,4	0	4,9	1,0
Edème	3,0	0	1,0	0
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	11,2	0,4	14,7	2,0
Nausées	9,3	0	37,3	2,0
Vomissements	3,4	0,4	19,6	2,0
Douleur abdominale	2,6	0,4	2,9	0
Constipation	2,2	0	13,7	1,0
Stomatite	1,1	0	2,9	0
Colite	1,1	0,7	0	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Rash	16,8	0,4	6,9	0
Prurit	16,0	0	2,0	0
Vitiligo	5,2	0	0	0
Sécheresse de la peau	4,9	0	0	0

Tableau 5: Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude CA209037

Classe de système organique Terme privilégié	OPDIVO (n = 268)		Chimiothérapie (n = 102)	
	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4
Pourcentage (%) de patients ^a				
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Arthralgie	5,6	0,4	11,8	1,0
Douleur musculosquelettique	5,2	0	9,8	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	5,2	0	15,7	0
Hyperglycémie	1,1	0,7	0	0
Troubles endocriniens				
Hypothyroïdie	5,6	0	0	0
Hyperthyroïdie	1,9	0	1,0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Dyspnée	3,7	0	7,8	0
Toux	2,6	0	0	0
Pneumonite	2,2	0	0	0
Troubles du système nerveux				
Neuropathie périphérique	2,6	0,4	22,5	2,0
Maux de tête	2,6	0	2,9	0
Étourdissements	1,5	0	2,9	0
Épreuves de laboratoire				
Hausse du taux de lipase	1,5	1,1	2,0	1,0
Hausse du taux d'amylase	1,1	0,7	0	0
Blessure, empoisonnement et complications liées à une intervention				
Réactions liées à la perfusion	1,1	0,4	6,9	0
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures	1,1	0	0	0
Troubles de la vue				
Uvéite	1,5	0,4	0	0

a Les données relatives à l'incidence présentées dans ce tableau sont fondées sur les déclarations d'effets indésirables liés au médicament.

Effets indésirables moins courants notés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : alopecie, urticaire, érythème polymorphe

Troubles endocriniens : thyroïdite

Troubles rénaux et urinaires : néphrite tubulo-interstitielle

Troubles cardiaques : arythmie ventriculaire

Anomalies des résultats hématologiques et biologiques

L'incidence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre de l'étude CA209037 est présentée au [Tableau 6](#).

Tableau 6 : Anomalies des constantes biologiques (étude CA209037)

Analyse	Nombre (%) de patients chez qui on a observé une dégradation des résultats des analyses de laboratoire par rapport au départ					
	OPDIVO			Chimiothérapie		
	N ^a	Grades 1-4	Grades 3-4	N ^a	Grades 1-4	Grades 3-4
Baisse de l'hémoglobine ^b	259	94 (36,3)	16 (6,2)	99	59 (59,6)	9 (9,1)
Diminution de la numération plaquettaire	257	24 (9,3)	0	99	40 (40,4)	9 (9,1)
Leucopénie	257	22 (8,6)	1 (0,4)	100	53 (53,0)	14 (14,0)
Baisse du nombre de lymphocytes	256	112 (43,8)	17 (6,6)	99	52 (52,5)	15 (15,2)
Baisse du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles	256	20 (7,8)	3 (1,2)	99	44 (44,4)	21 (21,2)
Hausse du taux de phosphatase alcaline ^c	252	55 (21,8)	6 (2,4)	94	12 (12,8)	1 (1,1)
Hausse du taux d'AST ^c	253	70 (27,7)	6 (2,4)	96	11 (11,5)	1 (1,0)
Hausse du taux d'ALT ^c	253	41 (16,2)	4 (1,6)	96	5 (5,2)	0
Augmentation de la bilirubine totale	249	24 (9,6)	1 (0,4)	94	0	0
Hausse du taux de créatinine	254	34 (13,4)	2 (0,8)	94	8 (8,5)	0
Hyponatrémie ^c	256	63 (24,6)	13 (5,1)	95	17 (17,9)	1 (1,1)
Hyperkaliémie ^c	256	39 (15,2)	5 (2,0)	95	6 (6,3)	0

^a Nombre total de patients pour qui on disposait d'une valeur au départ et d'une valeur mesurée au cours de l'étude.

^b Selon les critères relatifs à l'anémie de la classification CTCAE (v 4.0), le grade 4 ne s'applique pas dans le cas de l'hémoglobine.

^c Anomalies des constantes biologiques observées chez ≥ 10 % des patients traités par OPDIVO et dont l'incidence était supérieure à celle observée dans le groupe recevant la dacarbazine (différence entre les groupes ≥ 5 % [grades 1 à 4] ou ≥ 2 % [grades 3-4]).

Dans l'ensemble, on n'a observé aucune différence quant au type ou à la fréquence des réactions indésirables signalées dans le cadre des études CA209066 et CA209037.

La fréquence des effets indésirables dans la classe de système organique des troubles cardiaques, sans égard à la causalité, a été plus élevée dans le groupe traité par le nivolumab (27/268; 10,1 %, tous grades confondus, 4,1 % pour les EI de grade 3 à 5) que dans le groupe recevant la chimiothérapie (1/102; 1 %, tous grades confondus) au sein de la population atteinte d'un

mélanome métastatique après le traitement par un inhibiteur de CTLA4/BRAF (étude CA209037). Le taux d'incidence des événements cardiaques par 100 années-personnes d'exposition a été de 13,4 dans le groupe traité par le nivolumab par rapport à 0 dans le groupe recevant la chimiothérapie. Des événements cardiaques graves ont été signalés chez 4,5 % des patients dans le groupe traité par le nivolumab par rapport à 0 dans le groupe recevant la chimiothérapie. Un effet indésirable cardiaque grave (arythmie ventriculaire) a été considéré comme lié au nivolumab par les investigateurs. La fréquence des effets indésirables cardiaques était plus faible dans le groupe nivolumab que dans le groupe dacarbazine au sein de la population atteinte d'un mélanome métastatique n'ayant reçu aucun traitement antérieur (CA209066).

Le profil d'innocuité du nivolumab à 3 mg/kg toutes les 2 semaines chez les patients atteints de mélanome ayant participé à l'étude ouverte MDX1106-03, laquelle comportait une période de suivi minimale d'environ 20 mois, a été conforme à celui observé lors des études CA209066 et CA209037.

Le profil d'innocuité du nivolumab administré en association avec l'ipilimumab lors de l'étude CA209069 était conforme au profil observé lors de l'étude CA209067.

CPNPC métastatique :

Chez les patients qui ont reçu le nivolumab en monothérapie à raison de 3 mg/kg lors des études CA209017 et CA209057, les réactions indésirables au médicament le plus fréquemment signalées (taux $\geq 10\%$) ont été la fatigue, les nausées, le rash et la diminution de l'appétit ([Tableau 7](#)). La majorité des réactions indésirables au médicament étaient légères ou modérées (grade 1 ou 2).

Le [Tableau 7](#) présente la liste des effets indésirables liés au médicament survenus chez au moins 1 % des patients traités par OPDIVO au cours des études CA209017 et CA209057.

Tableau 7 : Effets indésirables liés au médicament signalés chez au moins 1 % des patients des études CA209017 et CA209057

Effet indésirable	OPDIVO (n = 418)		Docetaxel (n = 397)	
	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4
Pourcentage (%) de patients				
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Fatigue ^a	26	1	45	8
Pyrexie	3	0	7	0,3
Œdème ^b	3	0	11	0,3
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	11	0,5	25	1
Diarrhée	8	0,5	22	2
Vomissements	5	0	9	0,3
Constipation	4	0	7	0,5
Stomatite	3	0	14	2

Tableau 7 : Effets indésirables liés au médicament signalés chez au moins 1 % des patients des études CA209017 et CA209057

Effet indésirable	OPDIVO (n = 418)		Docetaxel (n = 397)	
	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4
Pourcentage (%) de patients				
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Rash ^c	11	0,7	10	0,8
Prurit	7	0	1	0
Urticaire	1	0	0,5	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	11	0,2	17	1
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Douleur musculosquelettique ^d	6	0,2	18	1
Arthralgie ^e	6	0	6	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Pneumonite	4	1	0,5 ^f	0,3
Toux	4	0,2	1	0
Dyspnée	3	0,5	3	0,3
Troubles du système nerveux				
Neuropathie périphérique	4	0	22	2
Maux de tête	1	0	2	0
Troubles endocriniens				
Hypothyroïdie	6	0	0	0
Hyperthyroïdie	1	0	0	0
Blessure, empoisonnement et complications liées à une intervention				
Réactions liées à la perfusion	2	0	2	0,3

a Inclut l'asthénie.

b Inclut l'œdème du visage, l'œdème périphérique, l'enflure locale, l'œdème localisé, l'œdème orbitaire, l'œdème généralisé, l'enflure périphérique, l'enflure du visage.

c Inclut le rash maculopapuleux, le rash érythémateux, le rash maculaire, le rash papuleux, le rash pustuleux, le rash prurigineux, le rash généralisé, la dermatite, la dermatite exfoliative, la dermatite acnéiforme, la dermatite bulleuse, l'éruption médicamenteuse, l'éruption cutanée toxique et l'érythème.

d Inclut la dorsalgie, la douleur osseuse, la douleur thoracique musculosquelettique, le malaise musculosquelettique, la myalgie, la douleur cervicale, la douleur aux membres et la douleur à la colonne vertébrale.

e Inclut l'arthrite et l'arthrose.

f Inclut un cas de grade 5.

Effets indésirables moins courants notés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les autres effets indésirables liés au médicament importants sur le plan clinique ayant été signalés chez moins de 1 % des patients traités par le nivolumab en monothérapie à raison de 3 mg/kg au

cours des études CA209017 et CA209057 sont énumérés ci-dessous. Les effets indésirables présentés dans une autre partie de ce document ont été exclus.

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : pseudopolyarthrite rhizomélique.

Troubles endocriniens : hyperglycémie.

Troubles oculaires : vision trouble.

Néoplasmes bénins, malins et non précisés : lymphadénite histiocytaire nécrosante (maladie de Kikuchi).

Épreuves de laboratoire : hausse des taux de lipase et d'amylase.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épanchement pleural.

Infections et infestations : pneumonie.

Anomalies des résultats hématologiques et biologiques

L'incidence des anomalies des constantes biologiques est présentée au [Tableau 8](#).

Tableau 8 : Anomalies des constantes biologiques par rapport au départ observées chez ≥ 10 % des patients (essais CA209017 et CA209057)

Analyse	Pourcentage de patients présentant une hausse des résultats des analyses de laboratoire par rapport au départ ^a			
	OPDIVO		Docetaxel	
	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4
Biochimie				
Hyponatrémie	35	7	34	4,9
Hausse du taux d'AST	27	1,9	13	0,8
Hausse du taux de phosphatase alcaline	26	0,7	18	0,8
Hyperkaliémie	23	1,7	20	2,6
Hausse du taux d'ALT	22	1,7	17	0,5
Hypomagnésémie	21	1,2	17	0,3
Hypocalcémie	20	0,2	23	0,3
Hausse du taux de créatinine	18	0	12	0,5
Hypokaliémie	15	1,4	13	2,1
Hypercalcémie	12	1,2	8	0,5
Hématologie				
Lymphopénie	48	10	59	24
Anémie	34	2,4	57	5
Thrombocytopénie	12	0,7	12	0
Leucopénie	11	1,2	78	50

^a Chaque donnée sur l'incidence est fondée sur le nombre de patients pour qui on disposait d'une valeur au départ et d'au moins une valeur mesurée au cours de l'étude : groupe OPDIVO (intervalle de 405 à 417 patients) et groupe docetaxel (intervalle de 372 à 390 patients).

Essai sur le CPNPC squameux métastatique :

Les effets indésirables les plus fréquents (signalés chez au moins 10 % des patients) pendant l'étude CA209063 étaient la fatigue, la diminution de l'appétit, les nausées, la diarrhée et le rash.

Adénocarcinome rénal métastatique :

Le **Tableau 9** présente la liste des effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients lors de l'étude pivot sur l'adénocarcinome rénal, CA209025 :

Tableau 9 Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude CA209025

Classe de système organique Terme privilégié	OPDIVO (n = 406)		Évérolimus (n = 397)	
	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4
Pourcentage (%) de patients^a				
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Fatigue	36,7	2,7	39,0	4,0
Pyrexie	8,6	0	9,3	0,5
Edème	5,7	0	15,4	0,5
Frissons	4,9	0	2,8	0
Douleur thoracique	2,2	0	1,5	0
Syndrome grippal	1,7	0,5	1,0	0
Malaise	1,5	0	1,8	0
Douleur	1,2	0,5	0,8	0
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	14,0	0,2	16,6	0,8
Diarrhée	12,3	1,2	21,2	1,3
Constipation	5,9	0,2	5,3	0
Vomissements	5,9	0	9,1	0,3
Stomatite	4,7	0	45,6	7,3
Douleur abdominale	3,9	0	4,0	0
Sécheresse de la bouche	3,9	0	3,5	0
Dyspepsie	2,0	0	2,5	0
Colite	1,7	0,7	0	0
Distension abdominale	1,5	0	0	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Rash	18,2	1,0	30,7	1,0
Prurit	14,0	0	9,8	0
Sécheresse de la peau	6,4	0	8,3	0
Érythème	2,7	0	1,5	0,3
Alopécie	1,2	0	1,0	0
Hyperhidrose	1,2	0	0,3	0
Sueurs nocturnes	1,0	0	1,0	0
Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire	1,0	0	5,5	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	9,6	0	20,7	0
Dyspnée	9,1	1,0	15,6	0,5
Pneumonite	4,4	1,5	17,6	3,3
Dysphonie	1,7	0	0,8	0

Tableau 9 Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude CA209025

Classe de système organique Terme privilégié	OPDIVO (n = 406)		Évérolimus (n = 397)	
	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4
Pourcentage (%) de patients ^a				
Congestion nasale	1,0	0	0,5	0
Respiration sifflante	1,0	0	0,5	0
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Douleur musculosquelettique	9,4	0,5	5,5	0
Arthralgie	6,7	0,2	3,5	0
Arthrite	1,7	0,2	0,3	0
Enflure des articulations	1,7	0	0,5	0
Spasmes musculaires	1,7	0	0,8	0
Faiblesse musculaire	1,0	0,2	0	0
Raideur musculosquelettique	1,0	0,2	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	11,8	0,5	20,7	1,0
Hyperglycémie	2,2	1,2	11,6	3,8
Hypertriglycéridémie	1,2	0	19,1	5,8
Hyponatrémie	1,2	0,5	0,5	0,3
Troubles du système nerveux				
Maux de tête	5,9	0	4,8	0,3
Étourdissements	3,2	0	3,0	0
Dysgueusie	2,7	0	12,8	0
Neuropathie périphérique	2,0	0	2,3	0
Troubles sanguins et lymphatiques				
Anémie	8,4	1,7	24,9	7,8
Lymphopénie	2,7	0,7	2,0	0,5
Thrombocytopénie	1,2	0,2	6,5	1,0
Neutropénie	1,0	0	2,3	0,5
Troubles endocriniens				
Hypothyroïdie	5,9	0,2	0,5	0
Hyperthyroïdie	1,7	0	0,3	0
Insuffisance surrénale	1,5	0,5	0	0
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures	2,2	0	2,0	0
Pneumonie	1,0	0	3,5	1,5
Troubles oculaires				
Sécheresse oculaire	1,5	0	1,3	0
Augmentation du larmoiement	1,2	0	1,5	0
Troubles vasculaires				
Hypertension	2,0	0,7	2,3	1,0
Bouffées de chaleur	1,7	0	0,5	0
Hypotension	1,7	0	0	0
Blessure, empoisonnement et complications liées à une intervention				
Réactions liées à la perfusion	3,2	0	0	0
Troubles du système immunitaire				
Hypersensibilité	2,2	0,2	0,3	0

Tableau 9 Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude CA209025

Classe de système organique Terme privilégié	OPDIVO (n = 406)		Évérolimus (n = 397)	
	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4
	Pourcentage (%) de patients ^a			
Troubles psychiatriques				
Insomnie	1,0	0	1,3	0
Troubles rénaux et urinaires				
Pollakiurie	1,0	0	0,3	0

^a Les données relatives à l'incidence présentées dans ce tableau sont fondées sur les déclarations d'effets indésirables liés au médicament.

Effets indésirables moins courants notés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les autres effets indésirables liés au médicament importants sur le plan clinique ayant été signalés chez moins de 1 % des patients traités par le nivolumab en monothérapie à raison de 3 mg/kg au cours de l'étude CA209025 sont énumérés ci-dessous. Les effets indésirables présentés dans une autre partie de ce document ont été exclus.

Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : acidocétose diabétique.

Troubles rénaux et urinaires : néphrite tubulo-interstitielle.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : hémoptysie.

Tableau 10 : Anomalies des constantes biologiques signalées dans l'étude CA209025

Analyse	Nombre (%) de patients chez qui on a observé une dégradation des résultats des analyses de laboratoire par rapport au départ					
	OPDIVO			Évérolimus		
	N ^a	Grades 1-4	Grades 3-4	N ^a	Grades 1-4	Grades 3-4
Baisse de l'hémoglobine ^b	395	153 (38,7)	33 (8,4)	383	264 (68,9)	60 (15,7)
Diminution de la numération plaquettaire	391	39 (10,0)	1 (0,3)	379	104 (27,4)	7 (1,8)
Baisse du nombre de lymphocytes	390	163 (41,8)	25 (6,4)	376	198 (52,7)	42 (11,2)
Baisse du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles	391	28 (7,2)	0	377	56 (14,9)	3 (0,8)
Hausse du taux de phosphatase alcaline	400	127 (31,8)	9 (2,3)	374	119 (31,8)	3 (0,8)
Hausse du taux d'AST	399	131 (32,8)	11 (2,8)	374	146 (39,0)	6 (1,6)
Hausse du taux d'ALT	401	87 (21,7)	13 (3,2)	376	115 (30,6)	3 (0,8)

Tableau 10 : Anomalies des constantes biologiques signalées dans l'étude CA209025

Analyse	Nombre (%) de patients chez qui on a observé une dégradation des résultats des analyses de laboratoire par rapport au départ					
	OPDIVO			Évérolimus		
	N ^a	Grades 1-4	Grades 3-4	N ^a	Grades 1-4	Grades 3-4
Augmentation de la bilirubine totale	401	37 (9,2)	2 (0,5)	376	13 (3,5)	2 (0,5)
Hausse du taux de créatinine	398	168 (42,2)	8 (2,0)	379	170 (44,9)	6 (1,6)

a Nombre total de patients pour qui on disposait d'une valeur au départ et d'une valeur mesurée au cours de l'étude.

b Selon les critères relatifs à l'anémie de la classification CTCAE (v 4.0), le grade 4 ne s'applique pas dans le cas de l'hémoglobine.

Autres réactions indésirables signalées dans le cadre d'essais cliniques :

Les réactions indésirables suivantes ont aussi été signalées dans le cadre d'essais cliniques sur le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab, tous types de tumeurs confondus.

Nivolumab en monothérapie :

Infections et infestations : bronchite.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : acidose métabolique.

Troubles du système nerveux : polyneuropathie.

Troubles vasculaires : vascularite.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : infiltration pulmonaire.

Troubles gastro-intestinaux : ulcère duodéal.

Troubles hépatobiliaires : cholestase.

Troubles cardiaques : tachycardie.

Épreuves de laboratoire : perte de poids.

Nivolumab en association avec l'ipilimumab :

Infections et infestations : bronchite, pneumonie.

Troubles du système nerveux : polyneuropathie.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : érythème, urticaire, psoriasis.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : arthrite, myopathie.

Troubles rénaux et urinaires : néphrite tubulo-interstitielle.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : douleur thoracique.

Troubles cardiaques : arythmie (y compris arythmie ventriculaire).

Épreuves de laboratoire : perte de poids.

Description des réactions indésirables à médiation immunitaire

Les données suivantes sur les réactions indésirables à médiation immunitaire proviennent de patients traités par le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab au cours d'études cliniques sur différents types de tumeurs (mélanome, cancer du poumon non à petites cellules et adénocarcinome rénal) et contiennent des données sur l'indication pour le traitement du mélanome approuvée avec conditions, à la lumière des études CA209037 et CA209067. Les taux de réactions indésirables à médiation immunitaire étaient généralement comparables pour les différents types de tumeurs chez les patients traités par le nivolumab en monothérapie; toutefois, les effets indésirables hépatiques et rénaux sont survenus plus fréquemment chez les patients présentant un adénocarcinome rénal (11,3 % et 6,9 %, respectivement); les effets indésirables gastro-intestinaux et cutanés sont survenus plus fréquemment en présence d'un mélanome (17,7 % et 38,4 %, respectivement); enfin, les effets indésirables pulmonaires, soit la pneumonite, sont survenus plus fréquemment dans les cas d'adénocarcinome rénal et de CPNPC (3,9 % et 3,6 %, respectivement). La fréquence des résultats anormaux aux épreuves de la fonction thyroïdienne et de la fonction hépatique a été plus élevée dans le groupe recevant le nivolumab en association avec l'ipilimumab que dans les groupes recevant le médicament en monothérapie. La fréquence des anomalies hépatiques de grade 3 ou 4 était également plus élevée dans le groupe recevant le nivolumab en association avec l'ipilimumab (19,8 %) que dans les groupes recevant le nivolumab en monothérapie (5,1 %) et l'ipilimumab en monothérapie (4,5 %). Les lignes directrices de prise en charge de ces réactions indésirables sont décrites au [Tableau 11](#).

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Chez les patients traités par le nivolumab en monothérapie, l'incidence des troubles de la thyroïde, dont l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie, était de 8,6 % (149/1 728). La majorité des cas étaient de grade 1 (3,6 % [62/1 728] des patients) ou de grade 2 (4,9 % [85/1 728] des patients). Des troubles de la thyroïde de grade 3 ont été signalés chez 0,1 % (2/1 728) des patients. Des cas d'hypophysite (1 cas de grade 1; 1 cas de grade 2 et 3 cas de grade 3), d'insuffisance surrénale (1 cas de grade 1; 5 cas de grade 2 et 4 cas de grade 3), de diabète sucré (1 cas de grade 2) et d'acidocétose diabétique (2 cas de grade 3) ont aussi été signalés. Aucun cas de grade 4 ou 5 n'a été signalé dans ces études.

Le délai médian d'apparition a été de 2,8 mois (intervalle : de 0,4 à 14,0). En tout, 11 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 1,6 semaine (intervalle : de 0,1 à 4,9). Chez deux patients (0,1 %) présentant une endocrinopathie de grade 3, le traitement par le nivolumab a dû être cessé définitivement. Il y a eu résolution de l'endocrinopathie chez 74 patients (45 %); le délai médian de résolution a été de 66,6 semaines (intervalle : de 0,4 à 96,1 et plus).

Chez les patients traités par le nivolumab en association avec l'ipilimumab, l'incidence des troubles de la thyroïde était de 23,7 % (106/448). Des troubles de la thyroïde de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 13,4 % (60/448) et 1,6 % (7/448) des patients, respectivement. Une hypophysite de grade 2 et une hypophysite de grade 3 ont été signalées chez 6,0 % (27/448) et 1,8 % (8/448) des patients, respectivement. Des cas d'insuffisance surrénale de grade 2 et de grade 3 ont été observés chez 1,1 % (5/448) des patients chacun, et une insuffisance surrénale de

grade 4 est survenue chez 0,2 % (1/448) des patients. Des cas de diabète sucré de grade 1 et de grade 2 et d'acidocétose diabétique de grade 4 ont été signalés chez 0,2 % (1/448) des patients chacun. Aucune endocrinopathie de grade 5 n'a été signalée.

Le délai médian d'apparition de ces endocrinopathies était de 1,5 mois (intervalle : de 0,0 à 10,1). Au total, 11 patients (2,5 %) ont dû abandonner le traitement par le nivolumab en association avec l'ipilimumab. En outre, 36 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone); la dose initiale médiane était de 1,0 mg/kg (intervalle : de 0,4 à 9,3) et la durée médiane du traitement était de 2,9 semaines (intervalle : de 0,1 à 12,7). Une résolution est survenue chez 59 patients (45,0 %). Le délai de résolution variait de 0,4 à 74,4 semaines et plus (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Réactions indésirables gastro-intestinales à médiation immunitaire

Chez les patients traités par le nivolumab en monothérapie, l'incidence de diarrhée et de colite était de 13,6 % (235/1 728). La majorité des cas étaient de grade 1 (9,0 % [156/1 728] des patients) ou de grade 2 (3,0 % [52/1 728] des patients). Des cas de grade 3 ont été signalés chez 1,6 % (27/1 728) des patients. Aucun cas de grade 4 ou 5 n'a été signalé dans ces études.

Le délai médian d'apparition a été de 1,8 mois (intervalle : de 0,0 à 20,9). En tout, 34 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 3,0 semaines (intervalle : de 0,4 à 40,3). Chez 12 patients (0,7 %) présentant une diarrhée ou une colite de grade 3, le traitement par le nivolumab a dû être cessé définitivement. Il y a eu résolution chez 207 patients (89 %); le délai médian de résolution a été de 2,1 semaines (intervalle : de 0,1 à 88,3 et plus).

Chez les patients traités par le nivolumab en association avec l'ipilimumab, l'incidence de la diarrhée ou de la colite a été de 45,5 % (204/448). Des cas de grade 2, de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 13,2 % (59/448), 15,4 % (69/448) et 0,4 % (2/448) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 5 n'a été signalé.

Le délai médian d'apparition était de 1,1 mois (intervalle : de 0,0 à 10,4). Au total, 71 patients (15,8 %) ont dû cesser définitivement le traitement par le nivolumab en association avec l'ipilimumab. En outre, 96 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone); la dose initiale médiane était de 1,1 mg/kg (intervalle : de 0,3 à 12,5) et la durée médiane du traitement était de 4,6 semaines (intervalle : de 0,1 à 50,7). Une résolution est survenue chez 184 patients (90,6 %); le délai médian de résolution était de 3,0 semaines (intervalle : de 0,1 à 78,7 et plus) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Réactions indésirables hépatiques à médiation immunitaire

Chez les patients traités par le nivolumab en monothérapie, l'incidence des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique était de 7,0 % (121/1 728). La majorité des cas étaient de grade 1 (3,9 % [68/1 728] des patients) ou de grade 2 (1,3 % [22/1 728] des patients). Des cas de grade 3 et 4 ont été signalés chez 1,4 % (25/1 728) et 0,3 % (6/1 728) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 5 n'a été signalé dans ces études.

Le délai médian d'apparition a été de 1,9 mois (intervalle : de 0,0 à 18,7). En tout, 19 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 4,0 semaines (intervalle : de 0,4 à 8,9). Chez 15 patients (0,9 %) ayant obtenu des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique (grade 3 : 11 patients; grade 4 : 4 patients), le traitement par le nivolumab a dû être cessé définitivement. Il y a eu résolution chez 95 patients (79 %); le délai médian de résolution a été de 5,1 semaines (intervalle : de 0,1 à 82,6 et plus).

Chez les patients traités par le nivolumab en association avec l'ipilimumab, l'incidence des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique était de 27,9 % (125/448). Des cas de grade 2, de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 6,3 % (28/448), 15,0 % (67/448) et 1,8 % (8/448) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 5 n'a été signalé.

Le délai médian d'apparition était de 1,4 mois (intervalle : de 0,0 à 11,0). Au total, 41 patients (9,2 %) ont dû cesser définitivement le traitement par le nivolumab en association avec l'ipilimumab. En outre, 58 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone); la dose initiale médiane était de 1,2 mg/kg (intervalle : de 0,4 à 4,7) et la durée médiane du traitement était de 3,8 semaines (intervalle : de 0,1 à 57,6). Une résolution est survenue chez 116 patients (92,8 %); le délai médian de résolution était de 5,0 semaines (intervalle : de 0,1 à 53,1) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Réactions indésirables pulmonaires à médiation immunitaire

Lors des essais cliniques, des cas mortels de pneumonite à médiation immunitaire sont survenus chez 5 patients lors d'une étude de détermination de la dose chez des patients recevant le nivolumab à 1 mg/kg (2 patients), à 3 mg/kg (2 patients) et à 10 mg/kg (1 patient). Aucun cas de pneumonite mortelle ne s'est produit au cours des autres études.

Chez les patients traités par le nivolumab en monothérapie, l'incidence de la pneumonite, y compris de la pneumopathie interstitielle, était de 3,2 % (56/1 728). La majorité des cas étaient de grade 1 (0,7 % [12/1 728] des patients) ou de grade 2 (1,7 % [29/1 728] des patients). Des cas de grade 3 et 4 ont été signalés chez 0,8 % (14/1 728) et < 0,1 % (1/1 728) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 5 n'a été signalé dans ces études.

Le délai médian d'apparition a été de 3,6 mois (intervalle : de 0,4 à 19,6). En tout, 41 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 3,6 semaines (intervalle : de 0,1 à 13,1). Chez 14 patients (0,8 %; grade 3 : 13 patients; grade 4 : 1 patient), le traitement par le nivolumab a dû être cessé définitivement. Il y a eu résolution chez 47 patients (84 %); le délai médian de résolution a été de 5,3 semaines (intervalle : de 0,6 à 53,1 et plus).

Chez les patients traités par le nivolumab en association avec l'ipilimumab, l'incidence de la pneumonite, y compris de la pneumopathie interstitielle, était de 7,4 % (33/448). Des cas de grade 2, de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 4,5 % (20/448), 1,1 % (5/448) et 0,2 % (1/448) des patients, respectivement. Un des cas de pneumonite de grade 3 s'est aggravé sur une période de 11 jours et a entraîné le décès du patient.

Le délai médian d'apparition était de 2,3 mois (intervalle : de 0,7 à 6,7). Au total, 9 patients (2,0 %) ont dû cesser définitivement le traitement par le nivolumab en association avec l'ipilimumab. En outre, 21 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone); la dose initiale médiane était de 1,2 mg/kg (intervalle : de 0,4 à 5,0) et la durée médiane du traitement était de 4,3 semaines (intervalle : de 0,7 à 51,1). Une résolution est survenue chez 29 patients (87,9 %); le délai médian de résolution était de 6,1 semaines (intervalle : de 0,3 à 46,9 et plus) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Réactions indésirables rénales à médiation immunitaire

Chez les patients traités par le nivolumab en monothérapie, l'incidence de néphrite ou d'insuffisance rénale était de 3,2 % (55/1 728). La majorité des cas étaient de grade 1 (1,9 % [32/1 728] des patients) ou de grade 2 (0,8 % [14/1 728] des patients). Des cas de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 0,5 % (8/1 728) et < 0,1 % (1/1 728) des patients, respectivement. Aucun cas de néphrite ou d'insuffisance rénale de grade 5 n'a été signalé dans ces études.

Le délai médian d'apparition a été de 2,3 mois (intervalle : de 0,0 à 18,2). En tout, 15 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 3 semaines (intervalle : de 0,1 à 67,0). Chez 2 patients (0,1 %) atteints de néphrite ou d'insuffisance rénale (grade 3 : 1 patient; grade 4 : 1 patient), le traitement par le nivolumab a dû être cessé définitivement. Il y a eu résolution chez 33 patients (62 %); le délai médian de résolution a été de 11,1 semaines (intervalle : de 0,1 à 77,1 et plus).

Chez les patients traités par le nivolumab en association avec l'ipilimumab, l'incidence de la néphrite et de l'insuffisance rénale était de 4,2 % (19/448). Des cas de grade 2, de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 1,1 % (5/448), 0,9 % (4/448) et 0,7 % (3/448) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 5 n'a été signalé.

Le délai médian d'apparition était de 2,6 mois (intervalle : de 0,5 à 14,7). Au total, 4 patients (0,9 %) ont dû cesser définitivement le traitement par le nivolumab en association avec l'ipilimumab. En outre, 4 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone); la dose initiale médiane était de 2,1 mg/kg (intervalle : de 1,2 à 6,6) et la durée médiane du traitement était de 2,5 semaines (intervalle : de 0,1 à 4,1). Une résolution est survenue chez 17 patients (89,5 %); le délai médian de résolution était de 1,9 semaine (intervalle : de 0,4 à 42,6 et plus) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Réactions indésirables cutanées à médiation immunitaire :

Chez les patients traités par le nivolumab en monothérapie, l'incidence de rash était de 28,0 % (484/1 728). La majorité des cas étaient de grade 1 (21,9 % [378/1 728] des patients). Des cas de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 5,2 % (89/1 728) et 1,0 % (17/1 728) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 4 ou 5 n'a été signalé dans ces études.

Le délai médian d'apparition a été de 1,4 mois (intervalle : de 0,0 à 17,2). En tout, 18 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 2,1 semaines (intervalle : de 0,1 à 38,7). Chez 3 patients (0,2 %) présentant un rash de grade 3, le traitement par le nivolumab a dû être cessé définitivement. Il y a eu résolution

chez 295 patients (62 %); le délai médian de résolution a été de 18,1 semaines (intervalle : de 0,1 à 113,7 et plus).

Chez les patients traités par le nivolumab en association avec l'ipilimumab, l'incidence du rash était de 63,4 % (284/448). Des cas de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 19,2 % (86/448) et 7,4 % (33/448) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 4 ou 5 n'a été signalé.

Le délai médian d'apparition était de 0,5 mois (intervalle : de 1 jour à 9,7 mois). Au total, 3 patients (0,7 %) ont dû cesser définitivement le traitement par le nivolumab en association avec l'ipilimumab. En outre, 20 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone); la dose initiale médiane était de 0,9 mg/kg (intervalle : de 0,3 à 1,8) et la durée médiane du traitement était de 1,6 semaine (intervalle : de 0,3 à 15,6). Une résolution est survenue chez 192 patients (67,6 %); le délai médian de résolution était de 10,4 semaines (intervalle : de 0,1 à 74,0 et plus) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Immunogénicité

Comme c'est le cas pour toutes les protéines thérapeutiques, le nivolumab est susceptible de provoquer une réponse immunitaire.

Parmi les 1 408 patients traités par le nivolumab à 3 mg/kg toutes les 2 semaines chez qui la présence d'anticorps anti-nivolumab pouvait être évaluée, 155 patients (11 %) ont produit des anticorps anti-nivolumab au cours du traitement (détection par électrochimiluminescence). Des anticorps neutralisants ont été décelés chez 9 patients (0,6 % du total). On n'a observé aucun signe de modification du profil pharmacocinétique ou du profil de toxicité lié à la formation d'anticorps anti-nivolumab. Les anticorps neutralisants n'ont pas été associés à une perte d'efficacité.

Parmi les 394 patients traités par le nivolumab en association avec l'ipilimumab chez qui la présence d'anticorps anti-nivolumab pouvait être évaluée, 149 (37,8 %) ont produit des anticorps anti-nivolumab au cours du traitement (détection par électrochimiluminescence). Des anticorps neutralisants ont été décelés chez 18 patients (4,6 %). Parmi les 391 patients traités par le nivolumab en association avec l'ipilimumab chez qui la présence d'anticorps anti-ipilimumab pouvait être évaluée, 33 (8,4 %) ont produit des anticorps anti-ipilimumab au cours du traitement (détection par électrochimiluminescence). Des anticorps neutralisants ont été décelés chez 1 patient (0,3 %). On n'a observé aucun signe de modification du profil de toxicité lié à la formation d'anticorps. Les anticorps neutralisants n'ont pas été associés à une perte d'efficacité.

Les résultats des analyses d'immunogénicité dépendent fortement de plusieurs facteurs, notamment la sensibilité, la spécificité et la méthodologie de l'analyse, la manipulation des échantillons, le moment du prélèvement des échantillons, les médicaments concomitants et les maladies sous-jacentes. Pour ces raisons, il peut être trompeur de comparer l'incidence des anticorps anti-nivolumab et l'incidence d'anticorps dirigés contre d'autres produits.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude en bonne et due forme sur les interactions médicament-médicament n'a été effectuée avec le nivolumab. On considère que le nivolumab est peu susceptible d'altérer la pharmacocinétique d'autres médicaments, d'après l'absence d'effet sur les cytokines dans la circulation périphérique.

Traitement immunosuppresseur à action générale

L'utilisation de corticostéroïdes à action générale et d'autres médicaments immunosuppresseurs doit être évitée au départ, avant d'amorcer le traitement par le nivolumab, en raison de leur interférence potentielle avec l'activité pharmacodynamique. Toutefois, les corticostéroïdes à action générale et les autres médicaments immunosuppresseurs peuvent être utilisés après l'instauration du traitement par le nivolumab pour prendre en charge les réactions indésirables à médiation immunitaire. Les résultats préliminaires montrent que la réponse au nivolumab ne semble pas altérée lorsque des médicaments immunosuppresseurs à action générale sont administrés après l'instauration du traitement par le nivolumab.

AC-C POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et ajustement posologique

Mélanome non résecable ou métastatique, CPNPC métastatique et adénocarcinome rénal métastatique (monothérapie) :

La dose recommandée d'OPDIVO (nivolumab) est de 3 mg/kg, administrée par voie intraveineuse sur une période de 60 minutes, toutes les 2 semaines. Continuer le traitement aussi longtemps qu'il apporte des bienfaits cliniques ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus le médicament.

Mélanome non résecable ou métastatique (traitement d'association)

La dose recommandée d'OPDIVO pendant la phase de traitement d'association est de 1 mg/kg par perfusion intraveineuse pendant 60 minutes, toutes les 3 semaines, pour les 4 premières doses, en association avec l'ipilimumab à 3 mg/kg par perfusion intraveineuse pendant 90 minutes. Par la suite, passer à la phase de monothérapie.

Phase de monothérapie : La dose recommandée d'OPDIVO pendant la phase de traitement en monothérapie est de 3 mg/kg par perfusion intraveineuse pendant 60 minutes, toutes les 2 semaines. Continuer le traitement aussi longtemps qu'il apporte des bienfaits cliniques ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus le médicament.

Il n'est pas recommandé d'augmenter ou de réduire la dose. Selon les réactions indésirables et la tolérance du patient, il peut être nécessaire d'interrompre ou d'abandonner le traitement.

Tableau 11 : Modifications du traitement par OPDIVO recommandées

Organe/système cible	Réaction indésirable ^a	Modification du traitement
Système endocrinien	Hypothyroïdie de grade 2 ou 3, hyperthyroïdie de grade 2 ou 3 et hypophysite de grade 2	Interrompre le traitement jusqu'à la disparition des symptômes et la fin du traitement aigu par des corticostéroïdes, s'il y a lieu ^b
	Insuffisance surrénale de grade 2	
	Diabète de grade 3	
	Hypophysite de grade 3 ou 4	Cesser définitivement le traitement ^c
	Hypothyroïdie de grade 4	
	Hyperthyroïdie de grade 4	
	Insuffisance surrénale de grade 3 ou 4	
	Diabète de grade 4	
Appareil gastro-intestinal	Diarrhée ou colite de grade 2 ou 3	Interrompre le traitement jusqu'à la disparition des symptômes et la fin de la corticothérapie
	Diarrhée ou colite de grade 3 OPDIVO en association avec l'ipilimumab	Cesser définitivement le traitement ^c
	Diarrhée ou colite de grade 4	Cesser définitivement le traitement ^c
Fonction hépatique	Élévation de grade 2 du taux d'aspartate aminotransférase (AST), d'alanine aminotransférase (ALT) ou de bilirubine totale	Interrompre le traitement jusqu'à ce que les paramètres de laboratoire reviennent à leurs valeurs initiales et que la corticothérapie soit terminée
	Élévation de grade 3 ou 4 des taux d'AST, d'ALT ou de bilirubine totale	Cesser définitivement le traitement ^c
Fonction pulmonaire	Pneumonite de grade 2	Interrompre le traitement jusqu'à la disparition des symptômes, l'amélioration des anomalies radiologiques et la fin de la corticothérapie
	Pneumonite de grade 3 ou 4	Cesser définitivement le traitement ^c
Fonction rénale	Élévation de grade 2 du taux de créatinine	Interrompre le traitement jusqu'à ce que les taux de créatinine reviennent aux valeurs initiales et que la corticothérapie soit terminée
	Élévation de grade 3 ou 4 du taux de créatinine	Cesser définitivement le traitement ^c
Peau	Rash de grade 3	Interrompre le traitement jusqu'à la disparition des symptômes et la fin de la corticothérapie
	Syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique soupçonnés	Interrompre le traitement
	Rash de grade 4	Cesser définitivement le traitement ^c
	Syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique confirmés	

Tableau 11 : Modifications du traitement par OPDIVO recommandées

Organe/système cible	Réaction indésirable ^a	Modification du traitement
Encéphalite	Signes ou symptômes neurologiques modérés ou graves d'apparition récente	Interrompre le traitement jusqu'à la disparition des symptômes et la fin de la corticothérapie
	Encéphalite à médiation immunitaire	Cesser définitivement le traitement ^c
Autre	Grade 3	Interrompre le traitement jusqu'à la disparition ou l'atténuation des symptômes et la fin de la corticothérapie
	Myocardite de grade 3	Cesser définitivement le traitement ^c
	Réaction de grade 4 ou réaction récurrente de grade 3, réaction à la perfusion de grade 3 ou 4, réaction de grade 2 ou 3 qui persiste malgré la modification du traitement, impossibilité de réduire la dose quotidienne de corticostéroïde à 10 mg d'équivalent prednisone	Cesser définitivement le traitement ^c

^a Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) du National Cancer Institute, v4.0.

^b Le patient peut reprendre le traitement tout en recevant un traitement de substitution physiologique.

^c Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS pour les recommandations thérapeutiques.

Lors de l'administration d'OPDIVO en association avec l'ipilimumab, si l'administration de l'un des agents est interrompu, celle de l'autre agent doit l'être également. S'il y a reprise du traitement, on peut recommencer l'administration des deux médicaments ou d'OPDIVO en monothérapie, selon l'évaluation du patient.

CPNPC métastatique :

Dans les essais cliniques, l'évaluation de l'expression de PD-L1 a été effectuée au moyen de l'épreuve PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Toutefois, le rôle du statut relatif à l'expression de PD-L1 n'a pas encore été entièrement élucidé.

Chez les patients atteints d'un CPNPC non squameux métastatique chez qui l'expression tumorale de PD-L1 n'est pas mesurable ou considérée comme non quantifiable, il pourrait être prudent sur le plan clinique d'exercer une surveillance étroite des signes indiquant une progression sans équivoque au cours des premiers mois de traitement par le nivolumab.

Administration

Le nivolumab ne doit être administré que par perfusion intraveineuse.

Avant l'administration, inspecter la solution afin de vérifier l'absence de particules et de changement de couleur. Jeter le flacon si la solution est trouble, présente un changement de couleur marqué (une solution jaune pâle est acceptable) ou contient des particules étrangères autres que quelques particules amorphes translucides à blanches. Ne pas agiter.

Administrer la perfusion sur une période de 60 minutes au moyen d'une tubulure intraveineuse munie d'un filtre intégré stérile apyrogène à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 à 1,2 micromètre).

Le nivolumab ne devrait pas être perfusé dans la même tubulure intraveineuse en même temps que d'autres agents. Aucune étude de compatibilité physique ou biochimique n'a été menée pour évaluer l'administration concomitante du nivolumab avec d'autres agents.

Rincer la tubulure intraveineuse avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, USP ou de dextrose à 5 %, USP à la fin de chaque perfusion.

Lorsque OPDIVO est utilisé en association avec l'ipilimumab, il faut administrer les deux produits la même journée en commençant par OPDIVO. Utiliser des sacs de perfusion et des filtres distincts pour chaque perfusion.

Préparation avant administration

Prélever le volume requis de solution de nivolumab à 10 mg/mL et transférer de manière aseptique dans un contenant stérile pour perfusion intraveineuse (flacon en verre ou contenant en PVC ou autre).

Le nivolumab peut être dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, USP ou de dextrose à 5 %, USP pour obtenir une solution pour perfusion dont la concentration finale varie de 1 à 10 mg/mL (remarque : aucune dilution n'est requise si la concentration désirée de la solution pour perfusion est de 10 mg/mL).

Mélanger la solution diluée en inversant doucement le contenant pour perfusion; ne pas agiter.

La perfusion de nivolumab doit être administrée dans les 24 heures suivant la préparation. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution pour perfusion peut être conservée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) et à l'abri de la lumière pendant un maximum de 24 heures (la solution peut être conservée à la lumière et à la température ambiante [de 20 à 25 °C] pendant un maximum de 8 heures sur un total de 24 heures).

Jeter les flacons de nivolumab partiellement utilisés ou vides.

SURDOSAGE

Il n'existe aucune donnée concernant le surdosage par OPDIVO (nivolumab).

AC-C MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La liaison des ligands PD-L1 et PD-L2 au récepteur PD-1 se trouvant à la surface des lymphocytes T inhibe la prolifération des lymphocytes T et la production de cytokines. Une régulation positive des ligands du récepteur PD-1 survient en présence de certaines tumeurs, et cette voie de signalisation peut contribuer à l'inhibition de la surveillance immunitaire active des

tumeurs par les lymphocytes T. Le nivolumab est un anticorps monoclonal humain de la famille des immunoglobulines G4 (IgG4) qui se lie au récepteur PD-1 et bloque son interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2, contrecarrant ainsi l'inhibition de la réponse immunitaire, y compris de la réponse antitumorale. Dans les modèles tumoraux chez des souris syngéniques, le blocage de l'activité du récepteur PD-1 a entraîné une réduction de la croissance des tumeurs.

L'inhibition conjointe par le nivolumab (anti-PD-1) et l'ipilimumab (anti-CTLA-4) accroît l'activité des lymphocytes T de façon plus importante que celle produite par l'un ou l'autre des anticorps seul, ce qui augmente la réponse antitumorale dans les cas de mélanome métastatique. Dans les modèles tumoraux chez des souris syngéniques, le double blocage de l'activité des récepteurs PD-1 et CTLA-4 s'est traduit par une activité antitumorale synergique.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du nivolumab a été évaluée au moyen d'une analyse pharmacocinétique de population pour OPDIVO en monothérapie et en association avec l'ipilimumab.

OPDIVO en monothérapie : La pharmacocinétique du nivolumab est linéaire dans l'intervalle posologique de 0,1 à 20 mg/kg. La clairance géométrique moyenne du nivolumab était de 9,5 mL/h, le volume de distribution à l'état d'équilibre était de 8,0 L et la demi-vie terminale était de 26,7 jours.

La clairance du nivolumab augmente avec le poids corporel. L'administration d'une dose normalisée en fonction du poids a produit des concentrations minimales à l'état d'équilibre pratiquement uniformes chez des patients de poids très variés.

La voie métabolique du nivolumab n'a pas été caractérisée. Puisqu'il s'agit d'un anticorps monoclonal IgG4 entièrement humain, on s'attend à ce que le nivolumab soit fractionné en acides aminés et en peptides de petite taille par diverses voies cataboliques, à l'image des IgG endogènes.

OPDIVO en association avec l'ipilimumab : La clairance géométrique moyenne du nivolumab était de 9,83 mL/h (49,2 %), le volume de distribution à l'état d'équilibre était de 7,62 L (26,6 %) et la demi-vie terminale était de 24,1 jours (73,1 %). En traitement d'association, la clairance du nivolumab a augmenté de 35 %, alors que celle de l'ipilimumab n'a pas changé.

En traitement d'association, la clairance du nivolumab a augmenté de 25 % en présence d'anticorps anti-nivolumab. On n'a toutefois observé aucun effet des anticorps anti-ipilimumab sur la clairance de l'ipilimumab.

Populations et états pathologiques particuliers

Une analyse pharmacocinétique de population portant sur 909 patients laisse croire que l'âge, le sexe, la race, le type de tumeur, la taille de la tumeur, l'insuffisance hépatique et le taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe) n'ont pas d'effets cliniquement pertinents sur la clairance du nivolumab (estimation ponctuelle et IC à 95 % compris entre 80 et 120 %). Le statut ECOG et le poids corporel ont eu un effet léger sur la clairance du nivolumab (limite supérieure de l'IC à 95 % inférieure à 30 %). Il est peu probable toutefois que ces effets soient pertinents sur le plan clinique,

étant donné l'uniformité de la relation exposition-réponse pour ce qui est de l'efficacité et de l'innocuité.

Insuffisance hépatique :

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la clairance du nivolumab a été évalué chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine totale de 1,0 à 1,5 fois la LSN ou taux d'AST > LSN, selon les critères d'évaluation du dysfonctionnement hépatique du National Cancer Institute; n = 92), comparativement à des patients présentant une fonction hépatique normale (taux de bilirubine totale et d'AST ≤ LSN; n = 804) dans le cadre d'analyses pharmacocinétiques de populations. Aucune différence cliniquement importante sur le plan de la clairance du nivolumab n'a été observée entre les patients présentant une insuffisance hépatique légère et ceux dont la fonction hépatique était normale. Le nivolumab n'a pas été évalué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (taux de bilirubine totale > 1,5 à 3,0 fois la LSN peu importe le taux d'AST) ou grave (taux de bilirubine totale > 3 fois la LSN peu importe le taux d'AST) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Insuffisance rénale :

Aucune étude clinique n'a été menée dans le but précis d'évaluer l'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du nivolumab. Dans le cadre d'analyses pharmacocinétiques de populations, l'effet de l'insuffisance rénale sur la clairance du nivolumab a été évalué chez des patients atteints d'une insuffisance rénale légère (TFG < 90 et ≥ 60 mL/min/1,73 m²; n = 379), modérée (TFG < 60 et ≥ 30 mL/min/1,73 m²; n = 179) ou grave (TFG < 30 et ≥ 15 mL/min/1,73 m²; n = 2), comparativement à des patients présentant une fonction rénale normale (TFG ≥ 90 mL/min/1,73 m²; n = 342). Aucune différence cliniquement importante sur le plan de la clairance du nivolumab n'a été observée entre les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et ceux dont la fonction rénale était normale. Il n'existe pas suffisamment de données pour permettre de tirer une conclusion dans le cas des patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver OPDIVO (nivolumab) au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C. Garder le nivolumab à l'abri de la lumière en le conservant dans son emballage d'origine jusqu'à l'utilisation. Ne pas congeler ni agiter.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

OPDIVO (nivolumab) pour injection est un liquide stérile pour perfusion intraveineuse, sans agent de conservation, apyrogène, clair à opalescent et incolore à jaune pâle, qui peut contenir une faible quantité de particules. Le pH de la solution est de 6 environ. OPDIVO est fourni à une concentration nominale de 10 mg/mL de nivolumab dans des flacons à usage unique de 40 mg et de 100 mg. Il contient les ingrédients inactifs suivants : citrate de sodium dihydraté (5,88 mg/mL), chlorure de sodium (2,92 mg/mL), mannitol (30 mg/mL), acide pentétique (0,008 mg/mL), polysorbate 80 (0,2 mg/mL), hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique ajouté au besoin pour ajuster le pH et eau pour injection, USP.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

PrOPDIVO^{MD} bénéficie d'une autorisation de commercialisation **avec conditions**, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir de plus amples renseignements sur PrOPDIVO^{MD}, veuillez consulter le site Web de Santé Canada : Médicaments et produits de santé – [Avis de conformité avec conditions](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php) : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php>.

PrOPDIVO^{MD}, indiqué dans le traitement :

- des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique dont la maladie a progressé après un traitement par l'ipilimumab et, en présence d'une mutation *BRAF* V600, après un traitement par un inhibiteur de *BRAF*. On n'a pas encore établi s'il y a amélioration de la survie ou atténuation des symptômes liés à la maladie.
- du mélanome non résecable ou métastatique chez les adultes porteurs d'une mutation *BRAF* V600 qui n'ont reçu aucun traitement antérieur. On n'a pas encore établi s'il y a amélioration de la survie.
- du mélanome non résecable ou métastatique chez les adultes qui n'ont reçu aucun traitement antérieur, en association avec l'ipilimumab.

Comparativement à OPDIVO en monothérapie, OPDIVO en association avec l'ipilimumab a produit une amélioration de la survie sans progression (SSP) uniquement chez les patients présentant une faible expression tumorale de PD-L1 (taux d'expression de PD-L1 prédéfini de < 5%).

On n'a pas encore établi s'il y a amélioration de la survie.

PrOPDIVO^{MD} bénéficie d'une autorisation de mise en marché **sans conditions** pour le traitement :

- du mélanome non résecable ou métastatique à gène *BRAF* V600 de type sauvage chez les adultes qui n'ont reçu aucun traitement antérieur.
- du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique chez les adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine. Les patients porteurs d'aberrations génomiques tumorales touchant *EGFR* ou *ALK* doivent avoir présenté une progression de leur maladie pendant un traitement dirigé contre ces aberrations avant de recevoir OPDIVO.
- de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique chez les adultes qui ont reçu un traitement antiangiogénique antérieur

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : nivolumab

Structure : Le nivolumab est un anticorps monoclonal entièrement humain de la sous-classe des IgG4 comportant quatre chaînes polypeptidiques : deux chaînes lourdes identiques de 440 acides aminés et deux chaînes légères kappa identiques de 214 acides aminés, qui sont liées entre elles par des ponts disulfures.

Formule moléculaire et masse moléculaire : La formule moléculaire du produit prédominant est C₆₄₆₂H₉₉₉₀N₁₇₁₄O₂₀₇₄S₄₂ (pyroglutamate à l'extrémité N-terminale de la chaîne lourde, sans lysine à l'extrémité C-terminale et glycoforme G0F/G0F) et sa masse moléculaire calculée est de 146 221 Da.

Propriétés physicochimiques : La solution de nivolumab est un liquide clair à opalescent, incolore à jaune pâle, qui peut contenir une faible quantité de particules. La solution de nivolumab à 20 mg/mL contient 20 mM de citrate de sodium, 50 mM de chlorure de sodium, 3,0 % p/v de mannitol, 20 µM d'acide pentétique et 0,04 % p/v de polysorbate 80. Elle a un pH d'environ 6,0, un point isoélectrique d'environ 7,8 et un coefficient d'extinction de 1,68 mL/mg.cm.

Caractéristiques du produit

Le nivolumab pour injection est un liquide clair à opalescent, incolore à jaune pâle, qui peut contenir une faible quantité de particules. Le produit est une solution aqueuse isotonique stérile, apyrogène, à usage unique, sans agent de conservation, à administrer par voie intraveineuse (i.v.). Le nivolumab injectable peut être administré non dilué à la concentration de 10 mg/mL ou dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL [0,9 %]) ou de dextrose à 5 % (solution injectable de glucose à 50 mg/mL [5 %]) jusqu'à une concentration minimale de nivolumab de 1 mg/mL. Le produit est présenté en flacons de verre au plomb de type 1 d'un volume de 10 cc, munis d'un bouchon de butylcaoutchouc de 20 mm enrobé de FluroTec[®], scellés par un opercule en aluminium de 20 mm et recouverts d'une capsule Flip-Off[®].

AC-C ESSAIS CLINIQUES

Mélanome non résecable ou métastatique :

L'innocuité et l'efficacité d'OPDIVO (nivolumab) administré en monothérapie dans le traitement du mélanome au stade avancé (non résecable ou métastatique) ont été évaluées dans le cadre de deux études de phase III à répartition aléatoire (études CA209066 et CA209037). Une étude ouverte de phase I à doses croissantes (étude MDX1106-03 ayant porté sur des tumeurs malignes solides de divers types) a fourni des renseignements supplémentaires.

L'innocuité et l'efficacité d'OPDIVO (nivolumab) administré en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab dans le traitement du mélanome au stade avancé (non résecable ou métastatique) ont été évaluées dans le cadre de deux études multinationales, à répartition aléatoire et à double insu bien contrôlées (études CA209067 [monothérapie et traitement d'association] et CA209069 [traitement d'association]). L'étude CA209067 est une étude de phase III comparant le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab à l'ipilimumab en monothérapie. L'étude CA209069 est une étude de phase II comparant le nivolumab en association avec l'ipilimumab à l'ipilimumab en monothérapie.

Étude de phase III à répartition aléatoire comparant le nivolumab à la dacarbazine (étude CA209066) :

Un total de 418 patients ont été répartis aléatoirement dans un rapport de 1:1 pour recevoir soit le nivolumab administré par voie intraveineuse sur 60 minutes à raison de 3 mg/kg toutes les 2 semaines (n = 210), soit la dacarbazine à raison de 1 000 mg/m² toutes les 3 semaines (n = 208). La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction de l'expression de PD-L1 et du stade métastatique (stade M). Les patients atteints d'un mélanome à gène *BRAF* de type sauvage et qui n'ont reçu aucun traitement antérieur ont été inscrits à l'étude. Les patients pouvaient avoir reçu un traitement adjuvant ou néoadjuvant antérieur pour leur mélanome, mais ce traitement devait avoir pris fin au moins 6 semaines avant la répartition aléatoire. Les patients qui présentaient une maladie auto-immune évolutive, un mélanome oculaire ou des métastases cérébrales ou leptoméningées évolutives ont été exclus de l'étude.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la survie globale (SG). Les principaux critères d'évaluation secondaires comprenaient la survie sans progression (SSP) et le taux de réponse objective (TRO). Les critères d'évaluation exploratoires comprenaient le délai de réponse et la durée de la réponse. La réponse tumorale a été évaluée par les investigateurs selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), version 1.1, 9 semaines après la répartition aléatoire, puis toutes les 6 semaines pendant la première année et toutes les 12 semaines par la suite.

Le traitement a été poursuivi tant qu'il présentait des bienfaits cliniques ou qu'il était toléré. La poursuite du traitement après l'évolution de la maladie était autorisée lorsque le médicament à l'étude apportait des bienfaits cliniques sans provoquer d'effets indésirables importants, selon l'évaluation de l'investigateur. Les caractéristiques initiales étaient bien équilibrées entre les groupes. Le [Tableau 12](#) présente les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales.

Tableau 12 : Caractéristiques initiales des patients de l'étude CA209066

	OPDIVO 3 mg/kg n = 210	Dacarbazine 1 000 mg/m² n = 208
Hommes	58 %	60 %
Femmes	42 %	40 %
Âge (médian)	64 ans	66 ans
Âge (fourchette)	(18 à 86 ans)	(25 à 87 ans)
Sous-types de mélanome		
Muqueux	12 %	11 %
Cutané	73 %	75 %
Stade M au début de l'étude (%)		
M0	8 %	6 %
M1a (tissu mou)	10 %	10 %
M1b (poumon)	21 %	23 %
M1c (tous les viscères)	61 %	61 %
Expression de PD-L1		
Positive	35 %	36 %
Négative/indéterminée	65 %	64 %
Indice ECOG		
0 (%)	71 %	58 %
1 (%)	29 %	40 %
2 (%)	1 %	1 %
Non signalé (%)	1 %	0 %
Taux initial de LDH		
> LSN	38 %	36 %
> 2*LSN	10 %	11 %
Antécédents de métastases cérébrales		
Oui	3 %	4 %
Non	97 %	96 %

Selon une analyse intermédiaire officielle de la survie globale réalisée après la survenue de 146 décès, le nivolumab a produit une amélioration cliniquement et statistiquement significative de la survie globale par rapport à la dacarbazine chez des patients n'ayant jamais été traités qui présentaient un mélanome (non résecable ou métastatique) avancé à gène BRAF de type sauvage (RR = 0,42 [IC à 99,79 % : 0,25, 0,73]; p < 0,0001). La survie globale médiane n'a pas été atteinte dans le groupe traité par le nivolumab et elle a été de 10,8 mois dans celui recevant la dacarbazine (IC à 95 % : 9,33, 12,09). Les taux estimés de survie globale à 12 mois ont été respectivement de 73 % (IC à 95 % : 65,5, 78,9) et de 42 % (IC à 95 % : 33,0, 50,9). La survie globale a été démontrée sans égard au taux d'expression de PD-L1 sur la membrane des cellules tumorales. Les résultats sur l'efficacité sont présentés au [Tableau 13](#) et à la [Figure 1](#).

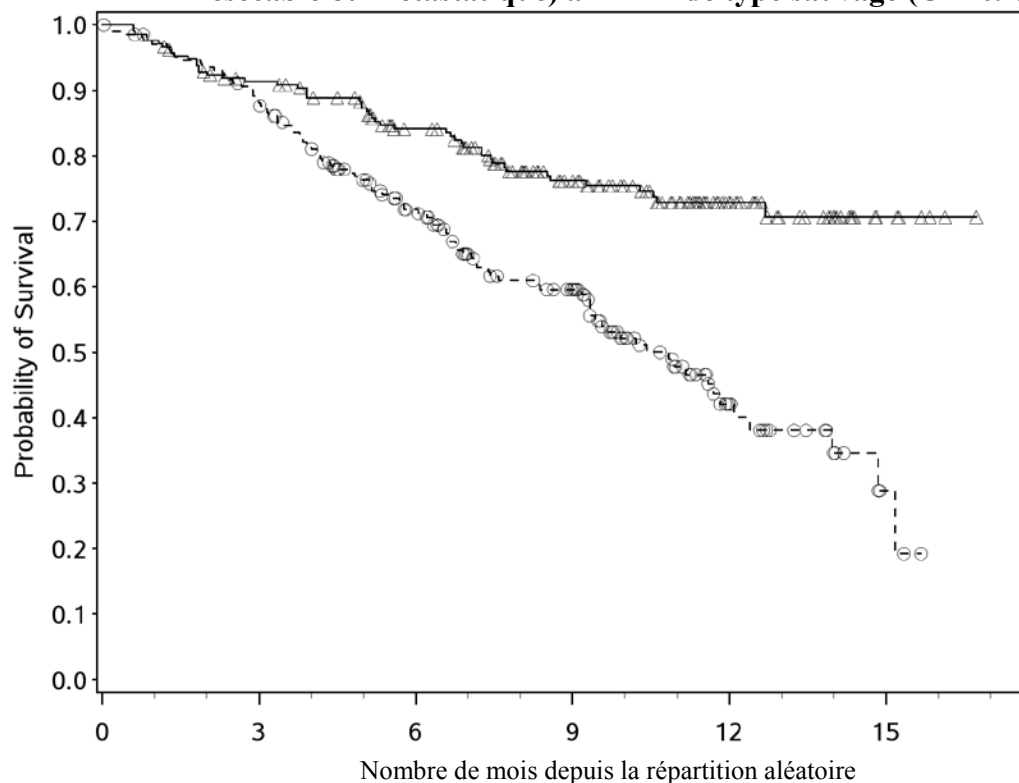
Tableau 13 : Efficacité d'OPDIVO dans l'étude CA209066

Paramètre d'efficacité	OPDIVO N = 210	Dacarbazine N = 208
Survie globale		
Événements, n (%)	50/210 (23,8)	96/208 (46,2)
Médiane (IC à 95 %) (mois)	Non atteinte	10,84 (9,33, 12,09)
Rapport des risques ^a		0,42
IC à 99,79 % ^b		(0,25, 0,73)
valeur de p^b		< 0,0001
Survie sans progression		
Événements, n (%)	108/210 (51,4)	163/208 (78,4)
Médiane (IC à 95 %) (mois)	5,06 (3,48, 10,81)	2,17 (2,10, 2,40)
Rapport des risques (IC à 99,79 % ^c)		0,43 (0,29, 0,64)
valeur de p^c		< 0,0001
Taux de réponse objective^d		
n (%)	84/210 (40,0)	29/208 (13,9)
IC à 95 %	(33,3, 47,0)	(9,5, 19,4)
Différence dans le TRO (IC à 99,79 % ^e)		26,1 (13,4, 38,7)
valeur de $p^{c,e}$		< 0,0001
Réponse complète	16 (7,6)	2 (1,0)
Réponse partielle	68 (32,4)	27 (13,0)
Maladie stable	35 (16,7)	46 (22,1)

Abréviation : IC = intervalle de confiance

- ^a Selon le modèle de risques proportionnels de Cox ajusté en fonction de l'expression de PD-L1 et du stade M.
- ^b L'IC à 99,79 % correspond à une valeur de p de 0,0021, soit la limite de signification statistique pour cette analyse intermédiaire.
- ^c Une méthode d'analyse hiérarchique a été utilisée pour tenir compte du taux d'erreurs de type 1 (0,21 %) pour la SSP et le TRO et des IC à 99,79 % correspondants.
- ^d Réponse complète et réponse partielle évaluées par l'investigateur selon les critères RECIST, v1.1.
- ^e Valeur de p du test CMH pour la comparaison du TRO.

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale – Comparaison entre OPDIVO et la dacarbazine pour le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) à *BRAF* de type sauvage (CA209066)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	210	185	150	105	45	8
Dacarbazine	208	177	123	82	22	3

—△— Nivolumab
--○-- Dacarbazine

Les symboles représentent les observations censurées.

Le délai de réponse médian a été de 2,1 mois (intervalle : de 1,2 à 7,6) dans le groupe traité par le nivolumab et de 2,1 mois (intervalle : de 1,8 à 3,6) dans le groupe recevant la dacarbazine. La durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte dans le groupe recevant le nivolumab (intervalle : de 0 mois et plus à 12,5 mois et plus) et elle a été de 5,98 mois (intervalle : de 1,1 mois à 10,0 mois et plus) dans le groupe recevant la dacarbazine. Au moment de l'analyse, 86 % (72/84) des patients traités par le nivolumab et 52 % (15/29) de ceux recevant la dacarbazine présentaient toujours une réponse. Des réponses atypiques (c.-à-d. régression de la tumeur après une progression initiale selon les critères RECIST) ont en outre été observées avec le nivolumab.

Étude de phase III portant sur l'administration d'OPDIVO en association avec l'ipilimumab ou en monothérapie par rapport à l'ipilimumab en monothérapie (étude CA209067)

L'étude CA209067 était une étude multicentrique à double insu dans laquelle des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique ont été répartis au hasard (selon un rapport de 1:1:1) pour recevoir OPDIVO (nivolumab) en association avec l'ipilimumab, le nivolumab en

monothérapie ou l'ipilimumab en monothérapie. Les patients du groupe recevant le traitement d'association ont reçu le nivolumab à 1 mg/kg et l'ipilimumab à 3 mg/kg toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses, puis le nivolumab à 3 mg/kg en monothérapie toutes les 2 semaines. Les patients du groupe traité par le nivolumab en monothérapie ont reçu le nivolumab à 3 mg/kg toutes les 2 semaines. Les patients qui n'avaient jamais reçu de traitement anticancéreux à action générale pour un mélanome non résecable ou métastatique ont été admis à cette étude, sans égard au taux d'expression de PD-L1. Les patients pouvaient avoir reçu un traitement adjuvant ou néoadjuvant antérieur, mais ce traitement devait avoir pris fin au moins 6 semaines avant la répartition aléatoire; en cas d'effets indésirables, on devait avoir observé un retour aux valeurs initiales ou une stabilisation. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction de l'expression de PD-L1 ($\geq 5\%$ ou $< 5\%$ sur la membrane des cellules tumorales), du statut mutationnel *BRAF* et du stade métastatique (stade M) selon le système de stadification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Étaient exclus les patients présentant des métastases cérébrales évolutives, des mélanomes oculaires ou uvéaux, des maladies autoimmunes ou des troubles médicaux ayant nécessité l'administration d'un traitement immunosuppresseur par voie générale dans les 14 jours précédant le début du traitement à l'étude. Des évaluations tumorales ont été effectuées 12 semaines après la répartition aléatoire, puis toutes les 6 semaines pendant la première année et toutes les 12 semaines par la suite.

Les critères d'évaluation coprimaires consistaient à comparer la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) observées avec le nivolumab en monothérapie et le nivolumab en association avec l'ipilimumab à celles observées avec l'ipilimumab en monothérapie chez les sujets atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique n'ayant reçu aucun traitement antérieur. Le taux de réponse objective (TRO) était l'un des critères d'évaluation secondaires, tout comme l'évaluation descriptive de la SG, la SSP et le TRO chez les sujets recevant le nivolumab en association avec l'ipilimumab par rapport aux sujets recevant le nivolumab en monothérapie. L'étude comportait également un objectif exploratoire, qui consistait à déterminer si l'expression de PD-L1 était un biomarqueur prédictif des critères d'évaluation coprimaires.

Parmi les 945 patients répartis au hasard, les caractéristiques initiales étaient généralement comparables dans les trois groupes de traitement. Le [Tableau 14](#) présente les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales. Dans le groupe traité par le nivolumab en association avec l'ipilimumab, les patients ont reçu un nombre médian de 4 doses de nivolumab (intervalle : de 1 à 39 doses) et de 4 doses d'ipilimumab (intervalle : de 1 à 4 doses); 56 % ont reçu les 4 doses de la phase initiale du traitement d'association. Dans le groupe traité par le nivolumab en monothérapie, les patients ont reçu un nombre médian de 15 doses (intervalle : de 1 à 38 doses). La durée médiane du suivi a été d'environ 12 mois.

Tableau 14 : Caractéristiques initiales des patients de l'étude CA209067

	OPDIVO + ipilimumab N = 314	OPDIVO 3 mg/kg n = 316	Ipilimumab n = 315
Hommes	66 %	64 %	64 %
Femmes	34 %	36 %	36 %
Âge (médian)	61 ans	60 ans	62 ans
Âge (fourchette)	(18 à 88 ans)	(25 à 90 ans)	(18 à 89 ans)
Race (blanche)	99 %	98 %	96 %
Stade M au début de l'étude			
M0/M1a (tissu mou)/ M1b (poumon)	42 %	42 %	42 %
M1c (tous les viscères)	58 %	58 %	58 %
Stade IV (selon l'AJCC)	95 %	92 %	93 %
Expression de PD-L1			
Positive	46 %	45 %	46 %
Négative/indéterminée	54 %	55 %	54 %
Statut <i>BRAF</i>			
Muté	32 %	32 %	31 %
Type sauvage	68 %	68 %	69 %
Indice ECOG			
0	73 %	75 %	71 %
1	26 %	24 %	29 %
2	0	0,3 %	0
Non signalé	0,3 %	0	0
Taux initial de LDH			
> LSN	36 %	35 %	37 %
> 2*LSN	12 %	12 %	10 %
Antécédents de métastases cérébrales			
Oui	4 %	3 %	5 %
Non	97 %	98 %	95 %

Le nivolumab en association avec l'ipilimumab et en monothérapie a produit une amélioration significative de la SSP par rapport à l'ipilimumab, le rapport des risques étant de 0,42 (IC à 99,5 % : 0,31, 0,57; $p < 0,0001$) et de 0,57 (IC à 99,5 % : 0,43, 0,76; $p < 0,0001$), respectivement. Des augmentations statistiquement significatives du TRO ($p < 0,0001$) par rapport à l'ipilimumab ont également été démontrées pour le nivolumab en association avec l'ipilimumab et le nivolumab en monothérapie. Les données sur la survie globale n'étaient pas complètes au moment de l'analyse. Les résultats sur l'efficacité sont présentés au [Tableau 15](#) et à la [Figure 2](#).

Tableau 15 : Survie sans progression dans le cadre de l'étude CA209067 (analyse en intention de traiter)

	OPDIVO + ipilimumab (n = 314)	OPDIVO (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Survie sans progression			
Événements (%)	151 (48 %)	174 (55 %)	234 (74 %)
Médiane (IC à 95 %)	11,5 mois (8,9, 16,7)	6,9 mois (4,3, 9,5)	2,9 mois (2,8, 3,4)
Rapport des risques (vs ipilimumab) ^a (IC à 99,5 %) ^b	0,42 (0,31, 0,57)	0,57 (0,43, 0,76)	
valeur de p^c	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	
Réponse objective^{a, b}	58 %	44 %	19 %
(IC à 95 %)	(52,0, 63,2)	(38,1, 49,3)	(14,9, 23,8)
Valeur de $p^{d, e}$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	
Réponse complète (RC)	11 %	9 %	2 %
Réponse partielle (RP)	46 %	35 %	17 %
Maladie stable (MS)	41 (13 %)	34 (11 %)	69 (22 %)
Progression de la maladie (PM)	71 (23 %)	119 (38 %)	154 (49 %)
TRO Confirmé^f	50%	40%	14%
(IC à 99,5 %)	(44, 55)	(34, 46)	(10, 18)
valeur de p^e	<0.0001	<0.0001	
Durée de la réponse			
Proportion de réponses d'une durée ≥ 6 mois	68 %	67 %	53 %
Intervalle (mois)	De 0,0+ à 15,8+	De 0,0+ à 14,6+	De 0,0+ à 13,8+

^a Selon le modèle de risques proportionnels de Cox ajusté en fonction de l'expression de PD-L1, du statut *BRAF* et du stade M.

^b L'intervalle de confiance à 99,5 % correspond au taux d'erreur de type 1 de 0,01 attribué pour le critère d'évaluation coprimaire de la SSP, ajusté pour deux comparaisons par paires par rapport à l'ipilimumab (0,005 pour chaque comparaison).

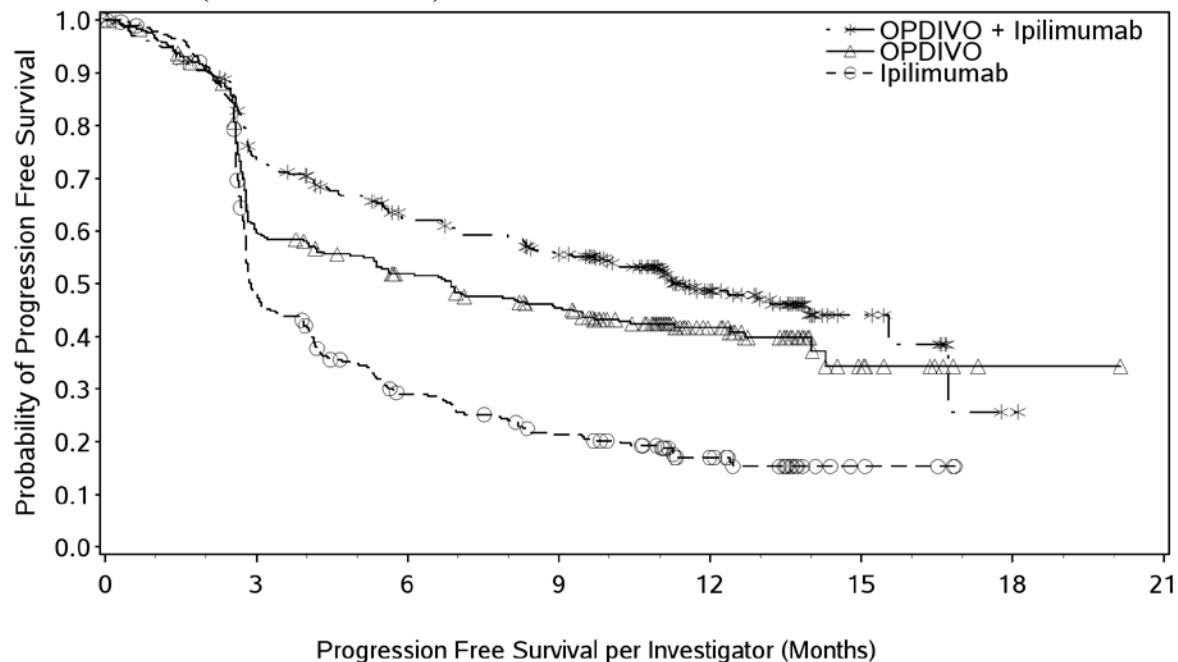
^c La valeur de p provient d'un test logarithmique par rangs bilatéral stratifié en fonction de l'expression de PD-L1, du statut *BRAF* et du stade M et est comparée au taux d'erreur de type 1 de 0,005 attribué pour chaque comparaison avec l'ipilimumab.

^d Une méthode d'analyse hiérarchique a été utilisée pour tenir compte du taux d'erreurs de type 1 de 0,01 %.

^e D'après le test de Cochran-Mantel-Haenzel stratifié.

^f Il a été déterminé qu'il y avait réponse complète ou partielle confirmée quand les critères propres à chaque réponse étaient satisfaits lors d'un point d'évaluation subséquent (au moins 4 semaines après l'atteinte initiales des critères de réponse objective).

Figure 2 : Survie sans progression : mélanome non résecable ou métastatique (étude CA209067)



Number of Subjects at Risk								
OPDIVO + Ipilimumab	314	219	173	151	65	11	1	0
OPDIVO	316	177	147	124	50	9	1	0
Ipilimumab	315	137	77	54	24	4	0	0

Efficacité selon le statut BRAF : Les [Tableau 16](#) et [Tableau 17](#) montrent les résultats sur le plan de la survie sans progression selon le statut *BRAF*.

Tableau 16: Survie sans progression selon le statut *BRAF* – OPDIVO en association avec l’ipilimumab comparativement à l’ipilimumab en monothérapie – Analyse exploratoire (CA209067)

	N	OPDIVO + ipilimumab		Ipilimumab		Rapport des risques non stratifié (IC à 95 %)
		N ^{bre}		N ^{bre}		
		d'événements/ n ^{bre} de sujets (% de sujets)	SSPm (IC à 95 %)	d'événements/ n ^{bre} de sujets (% de sujets)	SSPm (IC à 95 %)	
Total	945	151/314 (48,1)	11,50 (8,90, 16,72)	234/315 (74,3)	2,89 (2,79, 3,42)	0,43 (0,35, 0,53)
Statut mutationnel <i>BRAF</i>						
Muté	300	48/102 (47,1)	11,73 (8,02, N.D.)	66/100 (66,0)	4,04 (2,79, 5,52)	0,47 (0,32, 0,68)
Type sauvage	645	103/212 (48,6)	11,24 (8,34, N.D.)	168/215 (78,1)	2,83 (2,76, 3,09)	0,41 (0,32, 0,53)

Tableau 17: Survie sans progression selon le statut *BRAF* – OPDIVO en monothérapie comparativement à l’ipilimumab en monothérapie – Analyse exploratoire (CA209067)

	N	OPDIVO		Ipilimumab		Rapport des risques non stratifié (IC à 95 %)
		N ^{bre} d'événements/n ^{bre} de sujets		N ^{bre} d'événements/n ^{bre} de sujets		
		(% de sujets)	SSPm (IC à 95 %)	(% de sujets)	SSPm (IC à 95 %)	
Total	945	174/316 (55,1)	6,87 (4,34, 9,46)	234/315 (74,3)	2,89 (2,79, 3,42)	0,57 (0,47, 0,69)
Statut mutationnel <i>BRAF</i>						
Muté	300	57/98 (58,2)	5,62 (2,79, 9,46)	66/100 (66,0)	4,04 (2,79, 5,52)	0,77 (0,54, 1,09)
Type sauvage	645	117/218 (53,7)	7,89 (4,86, 12,68)	168/215 (78,1)	2,83 (2,76, 3,09)	0,50 (0,39, 0,63)

Le [Tableau 18](#) présente les taux de réponse objective en fonction du statut mutationnel *BRAF*.

Tableau 18 : Réponse objective selon le statut mutationnel *BRAF* [V600] – Analyse exploratoire (étude CA209067)

Traitement	Mutation <i>BRAF</i> V600		Gène <i>BRAF</i> de type sauvage	
	Nombre de réponses/patients	TRO, % (IC à 95 %)	Nombre de réponses/patients	TRO, % (IC à 95 %) ^a
OPDIVO + ipilimumab	68/102	66,7 (56,6, 75,7)	113/212	53,3 (46,3, 60,2)
OPDIVO	36/98	36,7 (27,2, 47,1)	102/218	46,8 (40,0, 53,6)
ipilimumab	22/100	22,0 (14,3, 31,4)	38/215	17,7 (12,8, 23,4)

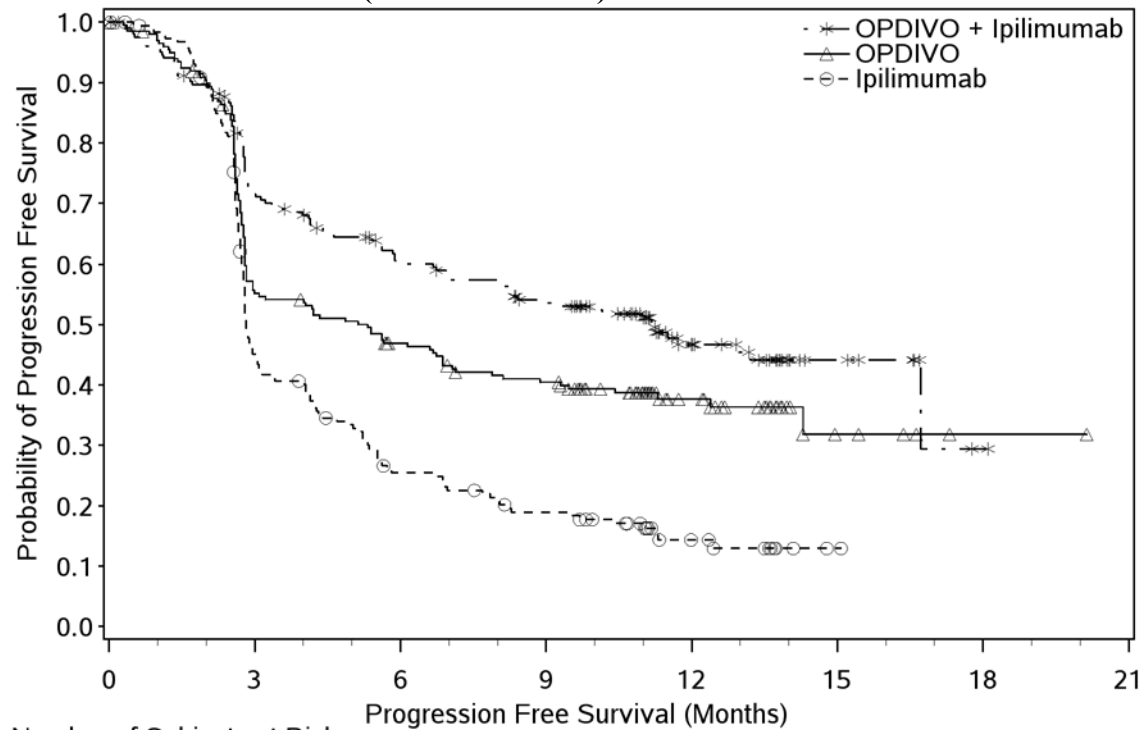
^a Évaluation descriptive seulement, fondée sur le test de Cochran-Mantel-Haenzel (CMH)

Efficacité selon l'expression de PD-L1 : Une expression quantifiable de PD-L1 a été mesurée rétrospectivement chez 89 % (278/314) des patients répartis au hasard pour recevoir le nivolumab en association avec l’ipilimumab, 91 % (288/316) des patients répartis au hasard pour recevoir le nivolumab en monothérapie et 88 % (277/315) des patients répartis au hasard pour recevoir l’ipilimumab en monothérapie. La répartition des patients présentant un degré d’expression de PD-L1 quantifiable dans les trois groupes de traitement à chaque degré d’expression de PD-L1 prédéfini était la suivante : ≥ 1 % (56 % dans le groupe recevant le nivolumab en association avec l’ipilimumab, 59 % dans le groupe recevant le nivolumab en monothérapie et 59 % dans le groupe recevant l’ipilimumab en monothérapie) et ≥ 5% (24 %, 28 % et 27 %, respectivement).

L'évaluation de l'expression de PD-L1 a été effectuée au moyen de l'épreuve PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

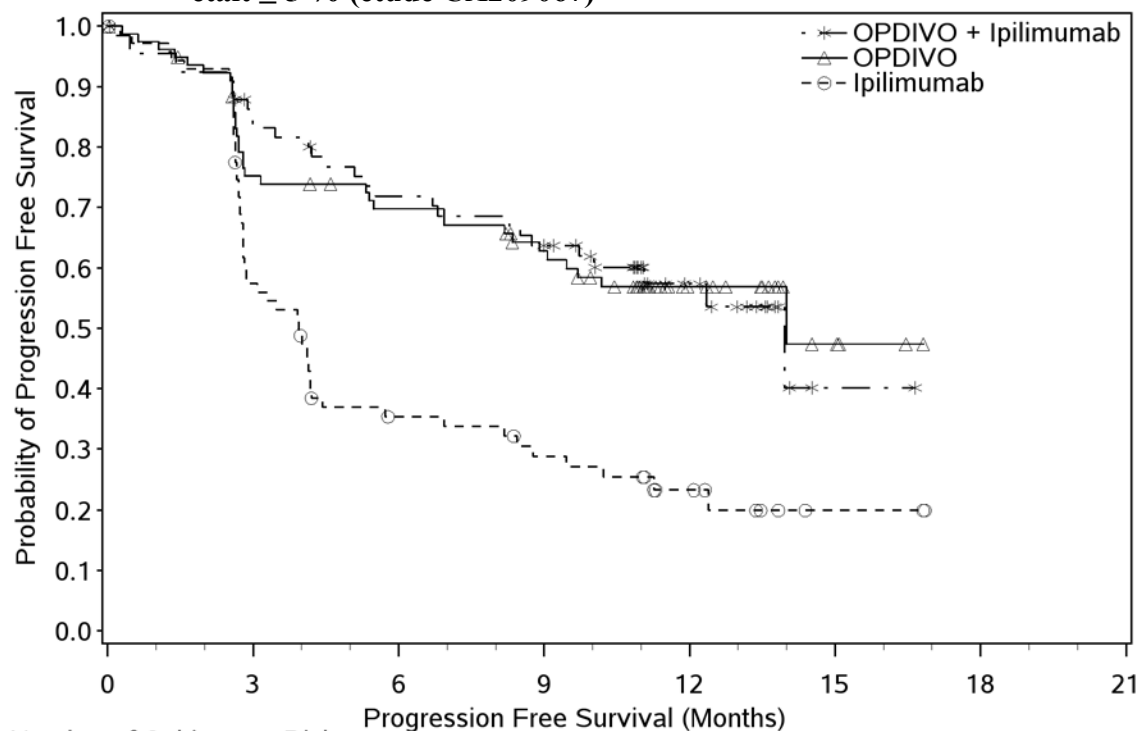
Les améliorations de la SSP étaient similaires dans les groupes recevant OPDIVO en association avec l'ipilimumab et OPDIVO en monothérapie. Les résultats sont présentés à la [Figure 3](#) et à la [Figure 4](#).

Figure 3 : Survie sans progression chez les patients dont le taux d'expression de PD-L1 était < 5 % (étude CA209067)



Number of Subjects at Risk		Progression Free Survival (Months)						
	0	3	6	9	12	15	18	21
OPDIVO + Ipilimumab	210	142	112	96	42	9	1	0
OPDIVO	208	108	88	74	31	5	1	0
Ipilimumab	202	82	44	31	12	1	0	0

Figure 4 : Survie sans progression chez les patients dont le taux d'expression de PD-L1 était $\geq 5\%$ (étude CA209067)



Number of Subjects at Risk							
	0	3	6	9	12	15	18
OPDIVO + Ipilimumab	68	53	44	39	16	1	0
OPDIVO	80	57	51	43	16	4	0
Ipilimumab	75	40	22	17	9	2	0

Le [Tableau 19](#) présente les taux de réponse objective en fonction du taux d'expression de PD-L1.

Tableau 19 : Réponse objective – Analyse exploratoire (étude CA209067) (analyse en intention de traiter)

	Nivolumab + ipilimumab (n = 314)	Nivolumab (n = 316)	Ipilimumab (n = 315)
TRO (IC à 95 %) selon le taux d'expression tumorale de PD-L1			
< 5 %	55 % (47,8, 61,6) n = 210	41 % (34,6, 48,4) n = 208	18 % (12,8, 23,8) n = 202
$\geq 5\%$	72 % (59,9, 82,3) n = 68	58 % (45,9, 68,5) n = 80	21 % (12,7, 32,3) n = 75
< 1 %	52 % (42,8, 61,1) n = 123	33 % (24,9, 42,6) n = 117	19 % (11,9, 27,0) n = 113
$\geq 1\%$	65 % (56,4, 72,0) n = 155	54 % (46,6, 62,0) n = 171	19 % (13,2, 25,7) n = 164

Étude de phase II à répartition aléatoire sur OPDIVO en association avec l'ipilimumab par rapport à l'ipilimumab en monothérapie (étude CA209069)

L'étude CA209069 était une étude de phase II à répartition aléatoire et à double insu visant à comparer l'association nivolumab et ipilimumab et l'ipilimumab en monothérapie chez 142 patients atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique). Les critères d'inclusion étaient comparables à ceux de l'étude CA209067, et l'analyse primaire a porté sur les patients atteints de mélanome à gène *BRAF* de type sauvage (77 % des patients). Le TRO évalué par les investigateurs était de 61 % (IC à 95 % : 48,9, 72,4) dans le groupe ayant reçu le traitement d'association (n = 72), contre 11 % (IC à 95 % : 3,0, 25,4) dans le groupe ayant reçu l'ipilimumab (n = 37).

Étude de phase III à répartition aléatoire comparant le nivolumab et une chimiothérapie choisie par l'investigateur (étude CA209037)

L'innocuité et l'efficacité du nivolumab à 3 mg/kg administré en monothérapie toutes les 2 semaines dans le traitement du mélanome au stade avancé (non résecable ou métastatique) ont été évaluées au cours d'une étude ouverte de phase III. Étaient inclus les patients dont la maladie avait évolué pendant ou après un traitement par l'ipilimumab et, en présence d'une mutation *BRAF* V600, pendant ou après un traitement par un inhibiteur de BRAF. Un total de 405 patients ont été répartis aléatoirement dans un rapport de 2:1 pour recevoir soit OPDIVO (nivolumab) administré par voie intraveineuse sur 60 minutes à raison de 3 mg/kg toutes les 2 semaines (n = 272), soit une chimiothérapie (n = 133).

La chimiothérapie consistait, au choix de l'investigateur, soit en l'administration de dacarbazine (1000 mg/m² toutes les 3 semaines), soit en l'administration de carboplatine (ASC 6 toutes les 3 semaines) et de paclitaxel (175 mg/m² toutes les 3 semaines). La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction du statut mutationnel *BRAF* et de l'expression de PD-L1 ainsi que de la meilleure réponse au traitement antérieur par l'ipilimumab. Étaient exclus les patients présentant une maladie auto-immune, des troubles médicaux nécessitant un traitement immunosuppresseur par voie générale, un mélanome oculaire, des métastases cérébrales évolutives ou des antécédents de réactions indésirables liées à l'ipilimumab de grade 4 (à l'exception des endocrinopathies) ou de grade 3, non résolues ou insuffisamment maîtrisées dans les 12 semaines suivant l'événement déclencheur. Le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie (ou à l'abandon du traitement à l'étude chez les patients recevant le nivolumab après la progression de la maladie), à l'abandon du traitement pour cause de toxicité ou autre. Des évaluations radiographiques de la tumeur ont été effectuées 9 semaines après la répartition aléatoire; les évaluations se sont ensuite poursuivies toutes les 6 semaines pendant les 12 premiers mois, puis toutes les 12 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'arrêt du traitement, selon l'éventualité survenant en dernier.

L'efficacité a été évaluée dans le cadre d'une analyse intermédiaire planifiée, non comparative et à groupe unique portant sur les 120 premiers patients ayant reçu le nivolumab chez lesquels la durée minimale du suivi était de 6 mois. Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité dans cette population étaient le taux de réponse objective (TRO) confirmée, évaluée à l'aveugle par un

comité d'examen indépendant à l'aide de la version 1.1 des critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), et la durée de la réponse (DR).

Parmi les 120 patients traités par le nivolumab, l'âge médian était de 58 ans (intervalle : de 25 à 88 ans), 65 % étaient de sexe masculin, 98 % étaient de race blanche et l'indice fonctionnel ECOG était de 0 (58 %) ou 1 (42 %). Les caractéristiques de la maladie étaient les suivantes : stade M1c, 76 %; présence d'une mutation *BRAF* V600, 22 %; taux de LDH élevés, 56 %; antécédents de métastases cérébrales, 18 %; et deux traitements à action générale antérieurs ou plus contre une maladie métastatique, 68 %.

Le TRO était de 31,7 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 23,5, 40,8) et comprenait 4 réponses complètes et 34 réponses partielles chez les patients traités par le nivolumab. La DR médiane chez les réponders évalués selon les critères de réponse immunitaire (CRI) n'a pas été atteinte dans le groupe recevant le nivolumab (intervalle : de 1,4 mois et plus à 10,0 mois et plus).

Des réponses objectives ont été observées chez les patients atteints d'un mélanome porteurs ou non d'une mutation *BRAF* V600.

Étude ouverte à doses croissantes (MDX1106-03)

L'innocuité et la tolérabilité du nivolumab ont été étudiées dans le cadre d'une étude ouverte à doses croissantes portant sur divers types de tumeurs, dont le mélanome malin, sans égard à l'expression de PD-L1 ni au statut mutationnel *BRAF*; même si tous les patients avaient déjà été traités, aucun n'avait reçu de traitement antérieur par l'ipilimumab. Sur les 306 patients inscrits à l'étude, 107 présentaient un mélanome avancé et ont reçu le nivolumab à raison de 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg ou 10 mg/kg. Dans cette population de patients atteints d'un mélanome avancé, une réponse objective a été observée chez 34 patients (32 %), toutes doses confondues, et la durée médiane de la réponse a été de 22,9 mois (IC à 95 % : 17,0, n.a.).

Dans le cadre de cette étude, 17 patients atteints d'un mélanome avancé ont été traités selon le schéma posologique clinique proposé de 3 mg/kg, toutes les 2 semaines. À cette dose, 7 des 17 patients (41,2 %) ont été considérés comme ayant répondu au traitement, la durée médiane de la réponse étant de 17,5 mois (IC à 95 % : 9,3, -).

CPNPC métastatique :

Essai à répartition aléatoire sur le CPNPC squameux métastatique (traitement de deuxième intention)

L'étude CA209017 était une étude ouverte à répartition aléatoire (1:1) menée auprès de 272 patients atteints d'un CPNPC squameux métastatique dont la maladie avait progressé pendant ou après une bichimiothérapie antérieure à base de platine. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir OPDIVO (nivolumab) (n = 135) administré par voie intraveineuse à raison de 3 mg/kg toutes les 2 semaines ou le docetaxel (n = 137) administré par voie intraveineuse à raison de 75 mg/m² toutes les 3 semaines. Les patients qui ont participé à cette étude ont été choisis sans égard au statut PD-L1. Les patients présentant une maladie auto-immune, des troubles médicaux nécessitant un traitement immunosuppresseur à action générale, une pneumopathie interstitielle symptomatique ou des métastases cérébrales non traitées étaient exclus. Les patients présentant

des métastases cérébrales traitées étaient admissibles si leur état neurologique était revenu à l'état initial au moins 2 semaines avant l'inscription à l'étude et s'ils ne prenaient plus de corticostéroïdes ou s'ils recevaient une dose stable ou décroissante inférieure à 10 mg d'équivalent prednisone par jour. Les premières évaluations tumorales ont été effectuées 9 semaines après la répartition aléatoire, puis se sont poursuivies toutes les 6 semaines.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la survie globale (SG). Les principaux critères d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient la survie sans progression (SSP) et le taux de réponse objective (TRO) selon l'évaluation de l'investigateur. On a aussi évalué si l'expression de PD-L1 était un biomarqueur prédictif de l'efficacité.

L'âge médian des patients de l'étude CA209017 était de 63 ans (intervalle : de 39 à 85 ans); 44 % avaient ≥ 65 ans et 11 %, ≥ 75 ans. La majorité des patients étaient de race blanche (93 %) et de sexe masculin (76 %). Les caractéristiques initiales de la maladie étaient les suivantes : stade IIIb (19 %), stade IV (80 %) et métastases cérébrales (6 %). L'indice de performance ECOG au début de l'étude était de 0 (24 %) ou de 1 (76 %).

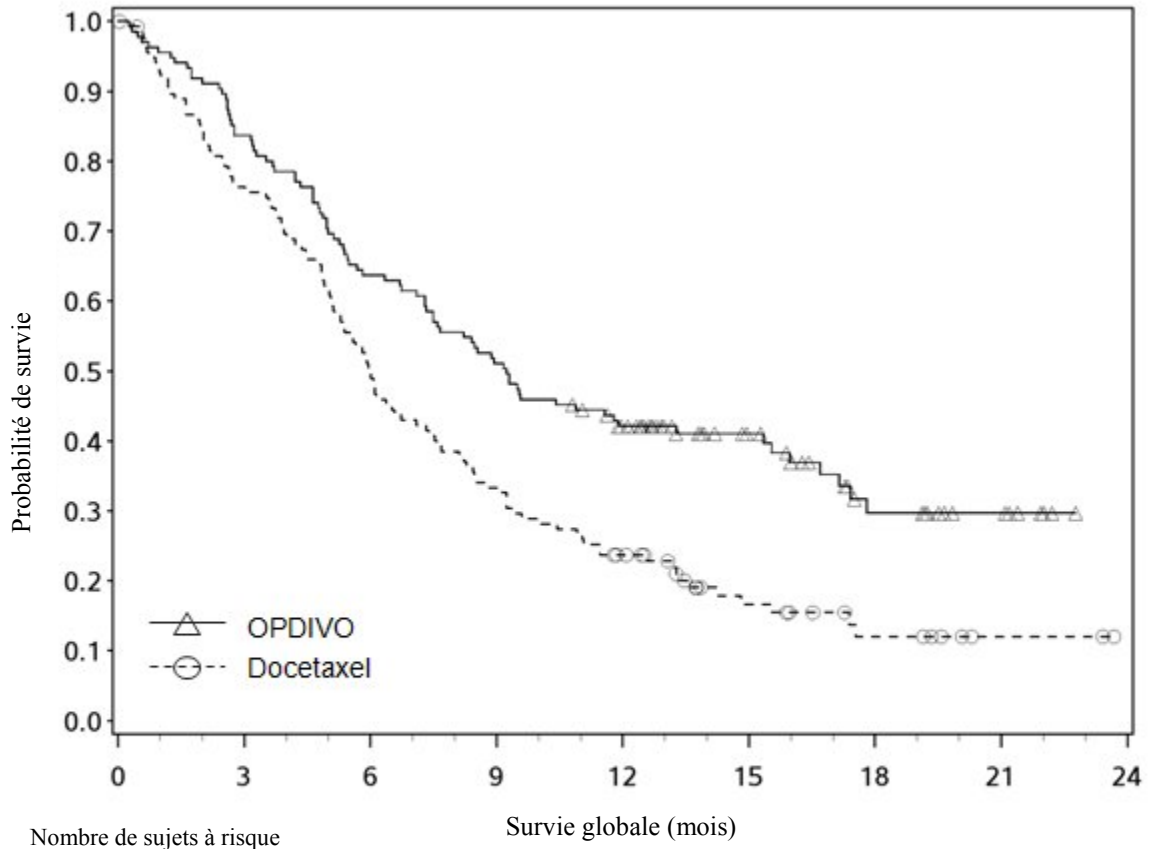
L'analyse provisoire prédéfinie a montré une amélioration statistiquement significative de la survie globale chez les patients répartis au hasard pour recevoir le nivolumab par rapport à ceux ayant reçu le docetaxel; 199 événements ont été observés (86 % du nombre d'événements prévu pour l'analyse finale) (Tableau 20 et Figure 5).

Tableau 20 : Résultats sur l'efficacité de l'étude CA209017 (analyse en intention de traiter)

	OPDIVO (n = 135)	Docetaxel (n = 137)
Survie globale		
Événements (%)	86 (64 %)	113 (82 %)
Survie médiane en mois (IC à 95 %)	9,2 (7,3-13,3)	6,0 (5,1-7,3)
Valeur de p^a	0,00025	
Rapport des risques (IC à 95 %) ^b	0,59 (0,44-0,79)	
Taux de réponse objective^c		
n (%)	27 (20 %)	12 (8,8 %)
(IC à 95 %)	(13,6-27,7)	(4,6-14,8)
Différence dans le TRO (IC à 95 %)	11,3 % (2,9, 19,6)	
Valeur de p^d	0,0083	
Réponse complète	1 (0,7 %)	0
Réponse partielle	26 (19,3 %)	12 (8,8 %)
Survie sans progression		
Événements (%)	105 (78 %)	122 (89 %)
Survie médiane en mois (IC à 95 %)	3,5 (2,1-4,9)	2,8 (2,1-3,5)
Valeur de p^a	0,0004	
Rapport des risques (IC à 95 %) ^b	0,62 (0,47-0,81)	

- a La valeur de p a été calculée à partir d'un test logarithmique par rangs stratifié en fonction de la région et de l'utilisation antérieure de paclitaxel; le seuil de signification pour l'efficacité selon la méthode d'O'Brien-Fleming est de 0,0315.
- b Calculé à partir d'un modèle des risques proportionnels stratifié.
- c Réponse complète (RC) et réponse partielle (RP) évaluées par l'investigateur selon les critères RECIST, v 1.1; intervalle de confiance calculé au moyen de la méthode de Clopper et Pearson.
- d D'après le test de Cochran-Mantel-Haenzel stratifié.

Figure 5 : Survie globale – Étude CA209017



	Nombre de sujets à risque								
	0	3	6	9	12	15	18	21	24
OPDIVO	135	113	86	69	52	31	15	7	0
Docetaxel	137	103	68	45	30	14	7	2	0

Les taux estimés de survie globale à 12 mois ont été respectivement de 42 % (IC à 95 % : 33,7, 50,3) pour nivolumab et de 24 % (IC à 95 % : 16,9, 31,1) pour docetaxel. Le délai médian de réponse était de 2,2 mois (intervalle : de 1,6 à 11,8 mois) chez les patients répartis au hasard pour recevoir le nivolumab et de 2,1 mois (intervalle : de 1,8 à 9,5 mois) chez les patients répartis au hasard pour recevoir le docetaxel. Au moment où l'analyse a été effectuée, la réponse confirmée s'était maintenue chez 17 des 27 patients (63 %) traités par le nivolumab et chez 4 des 12 patients (33 %) traités par le docetaxel. La durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte (intervalle : de

2,9 à 20,5 mois et plus) chez les patients recevant le nivolumab, comparativement à 8,4 mois (intervalle : de 1,4 à 15,2 mois et plus) chez les patients recevant le docetaxel.

Des échantillons de tissu tumoral ont été systématiquement recueillis avant l'étude (avant la répartition aléatoire) afin d'effectuer les analyses prévues sur l'efficacité en fonction du statut d'expression de PD-L1 prédéfini. Une expression quantifiable de PD-L1 a été mesurée chez 87 % des patients du groupe nivolumab et chez 79 % des patients du groupe docetaxel. Les taux d'expression de PD-L1 étaient équilibrés entre les deux groupes de traitement (nivolumab vs docetaxel) pour chacun des degrés d'expression de PD-L1 prédéfinis de ≥ 1 % (54 % vs 52 %), ≥ 5 % (36 % vs 36 %) ou ≥ 10 % (31 % vs 31 %). L'évaluation de l'expression de PD-L1 a été effectuée au moyen de l'épreuve PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Des bienfaits sur le plan de la survie ont été observés sans égard au statut PD-L1 (expression ou non-expression) et à tous les degrés d'expression prédéfinis (1 %, 5 % et 10 %). Toutefois, le rôle du statut relatif à l'expression de PD-L1 n'a pas encore été entièrement élucidé.

Essai à groupe unique sur le CPNPC squameux métastatique

L'étude CA209063 était une étude ouverte à groupe unique menée auprès de 117 patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique qui avaient reçu deux types de traitement antérieurs ou plus; autrement, les critères d'inclusion étaient les mêmes que pour l'étude CA209017. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le taux de réponse objective (TRO) confirmée, évalué par un comité d'examen indépendant (CEI) à l'aide de la version 1.1 des critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). D'après l'examen du CEI et à la suite d'un suivi minimum d'au moins 10 mois de tous les patients, le TRO confirmée était de 15 % (17/117) [IC à 95 % : 9-22]; dans tous les cas, la réponse était partielle. Parmi les 17 patients ayant obtenu une réponse confirmée, la durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte à un suivi d'environ 11 mois, avec une intervalle de 1,9 à 11,5 mois et plus.

Essai à répartition aléatoire sur le CPNPC non squameux métastatique (traitement de deuxième intention)

L'étude CA209057 était une étude ouverte à répartition aléatoire (1:1) menée auprès de 582 patients atteints d'un CPNPC non squameux métastatique dont la maladie avait progressé pendant ou après une bichimiothérapie antérieure à base de platine pouvant comprendre un traitement d'entretien. Un traitement additionnel par inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) était permis chez les patients présentant une mutation connue du gène du récepteur du facteur de croissance épidermique (*EGFR*) ou une translocation connue du gène de la kinase du lymphome anaplasique (*ALK*). Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir OPDIVO (nivolumab) (n = 292) administré par voie intraveineuse à raison de 3 mg/kg toutes les 2 semaines ou le docetaxel (n = 290) administré par voie intraveineuse à raison de 75 mg/m² toutes les 3 semaines. Les patients qui ont participé à cette étude ont été choisis sans égard au statut PD-L1. Les patients présentant une maladie auto-immune, des troubles médicaux nécessitant un traitement immunosuppresseur à action générale, une pneumopathie interstitielle symptomatique ou des métastases cérébrales non traitées étaient exclus. Les patients présentant des métastases cérébrales traitées étaient admissibles si leur état neurologique était revenu à l'état initial au moins 2 semaines avant l'inscription à l'étude et s'ils ne prenaient plus de corticostéroïdes ou s'ils recevaient une

dose stable ou décroissante inférieure à 10 mg d'équivalent prednisone par jour. Les premières évaluations tumorales ont été effectuées 9 semaines après la répartition aléatoire, puis se sont poursuivies toutes les 6 semaines. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la survie globale (SG). Les principaux critères d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient la survie sans progression (SSP) et le taux de réponse objective (TRO) selon l'évaluation de l'investigateur. On a aussi évalué si l'expression de PD-L1 était un biomarqueur prédictif de l'efficacité.

L'âge moyen des patients de l'étude CA209057 était de 62 ans (intervalle : de 21 à 85 ans); 42 % avaient ≥ 65 ans et 7 %, ≥ 75 ans. La majorité des patients étaient de race blanche (92 %) et de sexe masculin (55 %), et l'indice de performance ECOG au début de l'étude était de 0 (31 %) ou de 1 (69 %). Parmi les patients, 79 % avaient déjà fumé ou fumaient encore.

L'analyse provisoire prédéfinie a montré une amélioration statistiquement significative de la survie globale chez les patients répartis au hasard pour recevoir le nivolumab par rapport à ceux ayant reçu le docetaxel; 413 événements ont été observés (93 % du nombre d'événements prévu pour l'analyse finale) (Tableau 21 et Figure 6).

Tableau 21 : Résultats sur l'efficacité de l'étude CA209057 (analyse en intention de traiter)

	OPDIVO (n = 292)	Docetaxel (n = 290)
Survie globale		
Événements (%)	190 (65 %)	223 (77 %)
Survie médiane en mois (IC à 95 %)	12,2 (9,7-15,0)	9,4 (8,0-10,7)
Valeur de p^a	0,0015	
Rapport des risques (IC à 95 %) ^b	0,73 (0,60-0,89)	
Taux de réponse objective^c		
n (%)	56 (19 %)	36 (12 %)
(IC à 95 %)	(14,8-24,2)	(8,8-16,8)
Différence dans le TRO (IC à 95 %)	6,8 % (0,9-12,7)	
Valeur de p^d	0,0235	
Réponse complète	4 (1,4 %)	1 (0,3 %)
Réponse partielle	52 (17,8 %)	35 (12,1 %)
Survie sans progression		
Événements (%)	234 (80 %)	245 (85 %)
Survie médiane en mois (IC à 95 %)	2,3 (2,8-3,3)	4,2 (3,5-4,9)
Valeur de p	0,3932	
Rapport des risques (IC à 95 %) ^b	0,92 (0,77-1,11)	

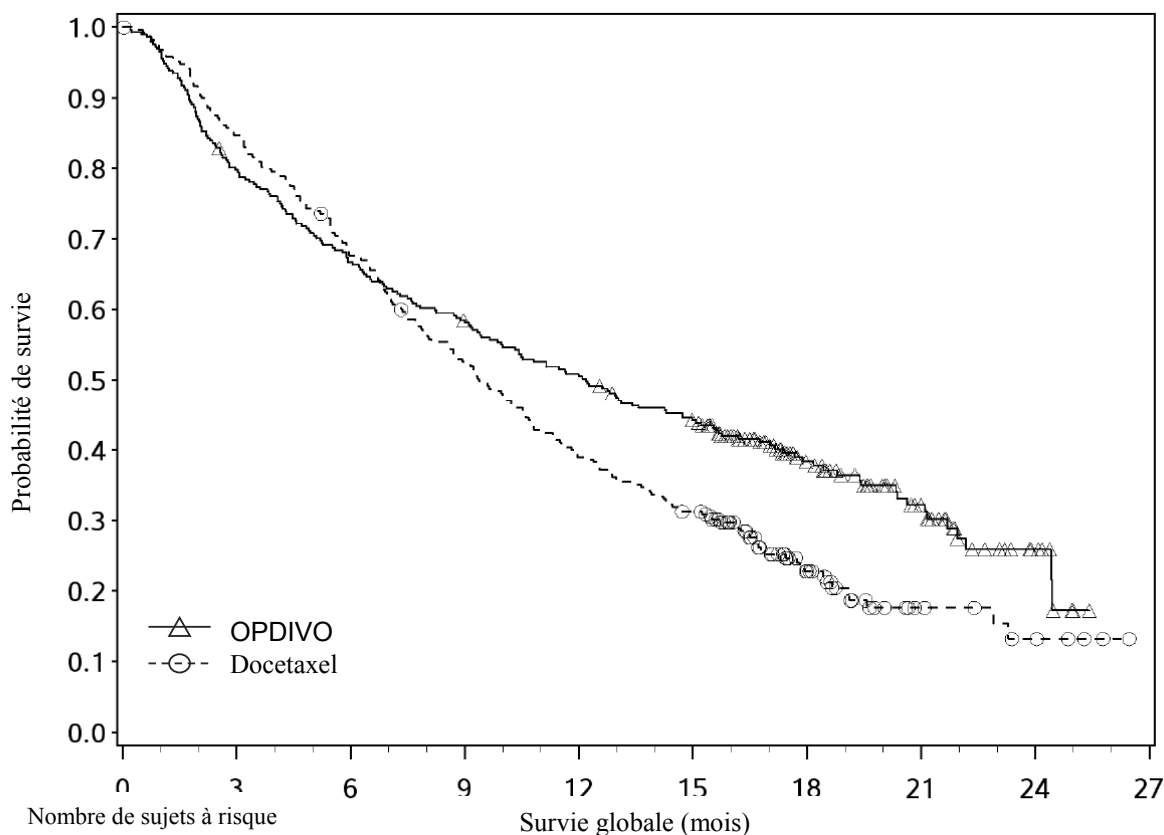
^a La valeur de p a été calculée à partir d'un test logarithmique par rangs stratifié en fonction du traitement d'entretien et du type de traitement antérieurs; le seuil de signification pour l'efficacité selon la méthode d'O'Brien-Fleming est de 0,0408.

^b Calculé à partir d'un modèle des risques proportionnels stratifié.

^c Réponse complète et réponse partielle évaluées par l'investigateur selon les critères RECIST, v 1.1; intervalle de confiance calculé au moyen de la méthode de Clopper et Pearson.

^d D'après le test de Cochran-Mantel-Haenzel stratifié.

Figure 6 : Survie globale – Étude CA209057



OPDIVO

292 232 194 169 146 123 62 32 9 0

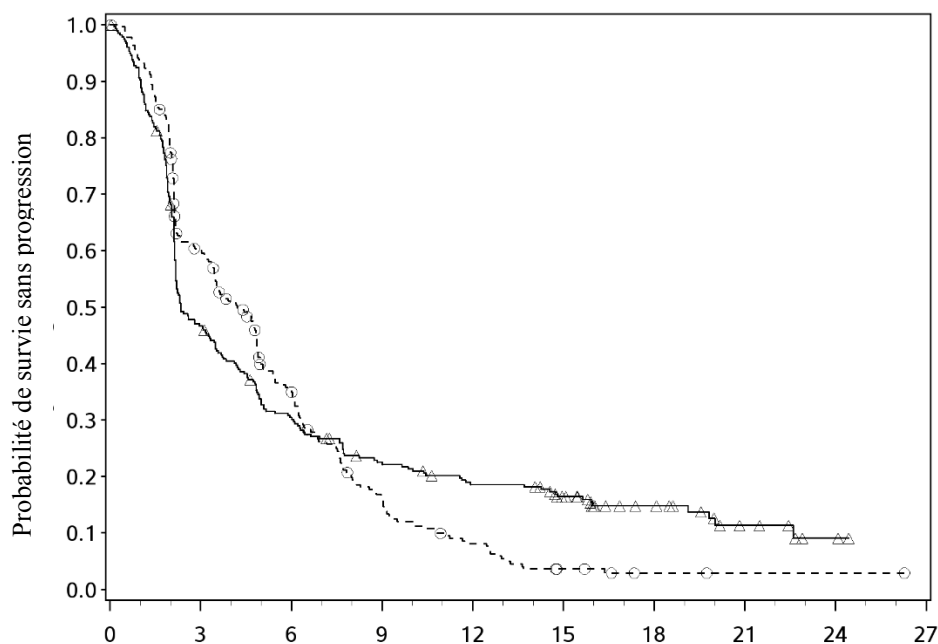
Docetaxel

290 244 194 150 111 88 34 10 5 0

Les taux estimés de survie globale à 12 mois ont été respectivement de 50,5 % (IC à 95 % : 44,6, 56,1) pour nivolumab et de 39 % (IC à 95 % : 33,3, 44,6) pour docetaxel. Le délai médian de réponse était de 2,1 mois (intervalle : de 1,2 à 8,6 mois) chez les patients répartis au hasard pour recevoir le nivolumab et de 2,6 mois (intervalle : de 1,4 à 6,3 mois) chez les patients répartis au hasard pour recevoir le docetaxel. Au moment où l'analyse a été effectuée, la réponse confirmée s'était maintenue chez 29 des 56 patients (52 %) traités par le nivolumab et chez 5 des 36 patients (14 %) traités par le docetaxel. La durée médiane de la réponse était de 17,2 mois (intervalle : de 1,8 à 22,6 mois et plus) chez les patients recevant le nivolumab, comparativement à 5,6 mois (intervalle : de 1,2 mois et plus à 15,2 mois et plus) chez les patients recevant le docetaxel.

Cependant, cette étude n'a pas démontré une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression chez les patients répartis aléatoirement pour recevoir le nivolumab par rapport à ceux ayant reçu le docétaxel. (Tableau 21 et Figure 7). Il est possible que les bienfaits immédiats du nivolumab ne deviennent pas évidents au cours des premiers mois de traitement par le nivolumab, comme le montre le croisement tardif des courbes de la SSP suivi par une séparation soutenue.

Figure 7 : Survie sans progression – Étude CA209057



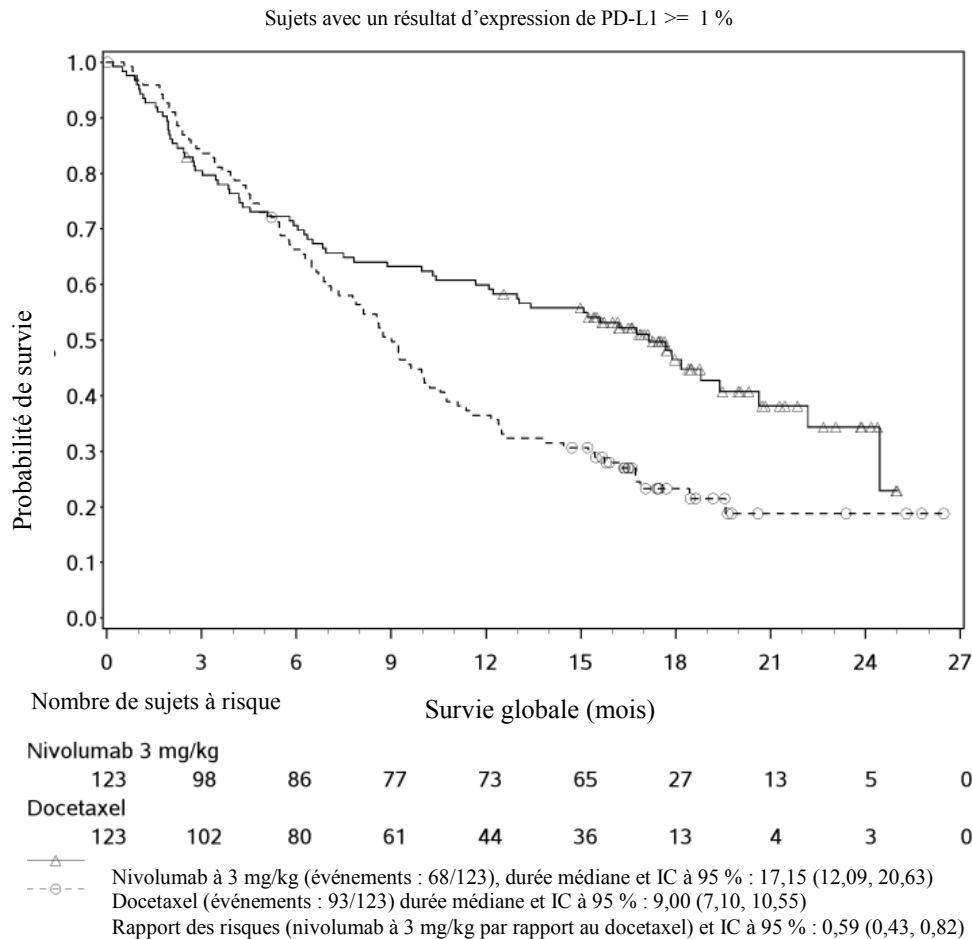
Nombre de sujets à risque	Survie sans progression (mois)									
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Nivolumab 3 mg/kg	292	128	82	58	46	35	17	7	2	0
Docetaxel	290	156	87	38	18	6	2	1	1	0

On a évalué l'expression de PD-L1 dans des spécimens de tumeur archivés après la fin de l'essai. Dans l'ensemble de la population à l'étude, 22 % des patients (127/582) présentaient des résultats non quantifiables. Parmi les 455 patients restants, la proportion de patients dans les sous-groupes déterminés rétrospectivement selon l'évaluation de l'expression de PD-L1 au moyen de l'épreuve PD-L1 IHC 28-8 pharmDx était la suivante : 46 % des patients (209/455) n'exprimaient pas PD-L1 (< 1% de cellules tumorales exprimant PD-L1) et 54 % des patients (246/455) exprimaient PD-L1 (≥ 1 % de cellules tumorales exprimant PD-L1). Chez les 246 patients dont les tumeurs exprimaient PD-L1, 26 % présentaient entre ≥ 1 % et < 5 % de cellules tumorales exprimant PD-L1 à leur surface après coloration, 7 % présentaient entre ≥ 5 % et < 10 % de cellules tumorales exprimant PD-L1 à leur surface après coloration et 67 % présentaient 10 % ou plus de cellules tumorales exprimant PD-L1 à leur surface après coloration. L'évaluation de l'expression de PD-L1 a été effectuée au moyen de l'épreuve PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

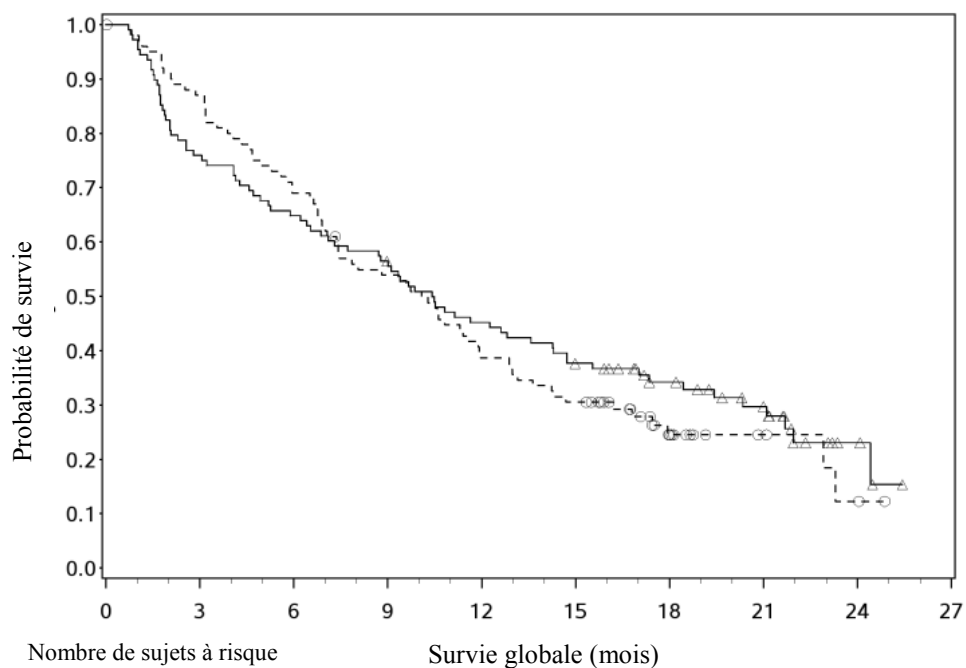
Bien que le rôle du statut d'expression de PD-L1 n'a pas encore été entièrement élucidé, chez les patients atteints d'un CPNPC non squameux, le statut d'expression de PD-L1 avant l'étude (initial) révèle une association apparente avec les bienfaits du nivolumab pour tous les paramètres d'efficacité. Des analyses additionnelles de l'association entre les statuts d'expression de PD-L1 avec des degrés d'expression et des mesures d'efficacité prédéfinis ont suggéré un signal d'association prédictive important sur le plan clinique. Chez les patients exprimant PD-L1, le nivolumab a démontré une amélioration de l'efficacité par rapport au docetaxel pour tous les paramètres d'efficacité (SG, TRO et SSP). En revanche, on n'a observé aucune différence significative de l'efficacité entre les groupes de traitement dans les sous-groupes de patients n'exprimant pas PD-L1. Comparativement à l'ensemble de la population à l'étude, aucune différence significative quant à l'innocuité n'a été observée en fonction du degré d'expression de PD-L1. Chez les patients chez qui l'expression de PD-L1 par la tumeur n'est pas mesurable ou considérée comme non quantifiable, il pourrait être prudent sur le plan clinique d'exercer une surveillance étroite des signes indiquant une progression sans équivoque au cours des premiers mois de traitement par le nivolumab.

La [Figure 8](#) présente les courbes de Kaplan-Meier de la survie globale (SG), stratifiées selon le statut d'expression de PD-L1 en utilisant un degré d'expression de 1 % comme valeur initiale.

Figure 8 : Survie globale selon le degré d'expression de PD-L1 (1 %) – Étude CA209057



Sujets avec un résultat d'expression de PD-L1 < 1 %



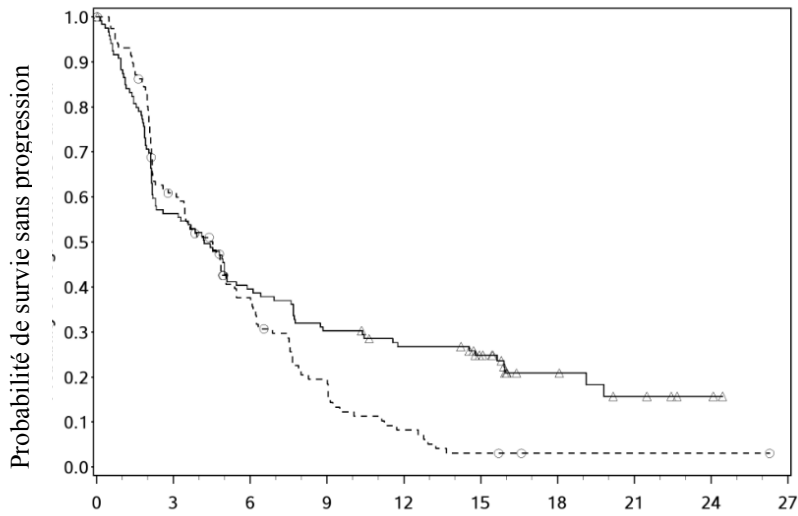
	Nombre de sujets à risque									
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Nivolumab 3 mg/kg	108	82	70	60	48	39	26	17	4	0
Docetaxel	101	87	69	53	38	30	13	5	2	0

—△— Nivolumab à 3 mg/kg (événements : 77/108), durée médiane et IC à 95 % : 10,41 (7,29, 14,26)
 - -○- - Docetaxel (événements : 75/101) durée médiane et IC à 95 % : 10,09 (7,36, 11,93)
 Rapport des risques (nivolumab à 3 mg/kg par rapport au docetaxel) et IC à 95 % : 0,90 (0,66, 1,24)

La [Figure 9](#) présente les courbes de Kaplan-Meier de la survie globale sans progression (SSP), stratifiées selon le statut d'expression de PD-L1 en utilisant un degré d'expression de 1 % comme valeur initiale.

Figure 9 : Survie sans progression selon le degré d'expression de PD-L1 (1 %) – Étude CA209057

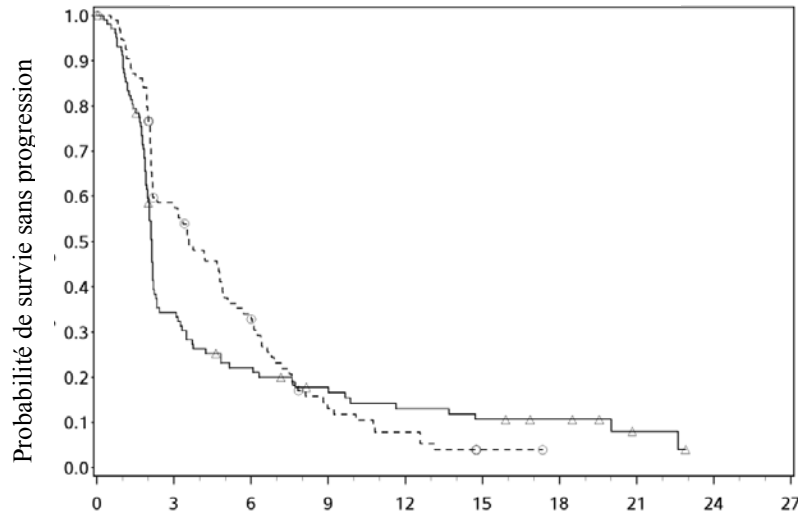
Sujets avec un résultat d'expression de PD-L1 \geq 1 %



	Survie sans progression (mois)									
Nombre de sujets à risque	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Nivolumab 3 mg/kg	123	67	47	36	30	23	9	5	2	0
Docetaxel	123	68	38	19	8	3	1	1	1	0

—△— Nivolumab à 3 mg/kg (événements : 94/123), durée médiane et IC à 95 % : 4,21 (2,30, 5,09)
 -○- Docetaxel (événements : 104/123) durée médiane et IC à 95 % : 4,53 (3,25, 5,06)
 Rapport des risques (nivolumab à 3 mg/kg par rapport au docetaxel) et IC à 95 % : 0,70 (0,53, 0,94)

Sujets avec un résultat d'expression de PD-L1 < 1 %



	Survie sans progression (mois)									
Nombre de sujets à risque	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Nivolumab 3 mg/kg	108	34	21	15	11	9	6	2	0	0
Docetaxel	101	51	29	10	6	1	0	0	0	0

—△— Nivolumab à 3 mg/kg (événements : 90/108), durée médiane et IC à 95 % : 2,14 (1,97, 2,20)
 -○- Docetaxel (événements : 83/101) durée médiane et IC à 95 % : 3,58 (2,17, 4,86)
 Rapport des risques (nivolumab à 3 mg/kg par rapport au docetaxel) et IC à 95 % : 1,19 (0,88, 1,61)

Adénocarcinome rénal métastatique :

L'étude CA209025 était une étude ouverte à répartition aléatoire (1:1) menée auprès de patients atteints d'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique dont la maladie avait progressé pendant ou après 1 ou 2 traitements antiangiogéniques antérieurs et qui avaient reçu au maximum 3 traitements antérieurs à action générale au total. Les patients devaient avoir un KPS ≥ 70 %. Les patients qui ont participé à cette étude ont été choisis sans égard au statut PD-L1. Les patients qui avaient déjà présenté ou qui présentaient des métastases au cerveau, qui avaient déjà reçu un inhibiteur de la mTOR ou encore qui étaient atteints d'une maladie auto-immune évolutive ou d'une affection médicale exigeant un traitement immunosuppresseur à action générale ont été exclus de l'étude CA209025.

Au total, 821 patients ont été répartis au hasard pour recevoir OPDIVO (nivolumab) (n = 410) à 3 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 2 semaines ou l'évérolimus (n = 411) à 10 mg par jour par voie orale. L'âge médian des patients était de 62 ans (intervalle : de 18 à 88 ans); 40 % avaient ≥ 65 ans et 9 %, ≥ 75 ans. La majorité des sujets étaient de sexe masculin (75 %) et de race blanche (88 %); 34 % et 66 % des patients présentaient un KPS initial de 70 à 80 % et de 90 à 100 %, respectivement. La majorité des patients (72 %) avaient reçu un traitement antiangiogénique antérieur et 28 % en avaient reçu deux. En outre, 24 % des patients présentaient un degré d'expression de PD-L1 d'au moins 1 %.

La première évaluation tumorale a eu lieu 8 semaines après la répartition aléatoire; les évaluations se sont ensuite poursuivies toutes les 8 semaines pendant la première année, puis toutes les 12 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'arrêt du traitement, selon l'éventualité survenant en dernier. Les évaluations tumorales ont continué après l'arrêt du traitement chez les patients qui avaient cessé le traitement pour une raison autre qu'une progression de leur maladie. Il était permis de poursuivre le traitement après une progression initiale définie selon les critères RECIST 1.1 et évaluée par l'investigateur si le patient en retirait un bienfait clinique et tolérait le médicament à l'étude de l'avis de l'investigateur. Ainsi, 44 % des patients ont continué à recevoir le nivolumab après la progression de leur maladie.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la survie globale (SG). Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité comprenaient la survie sans progression (SSP) et le taux de réponse objective (TRO) selon l'évaluation de l'investigateur. Un résumé des critères d'évaluation de l'efficacité est présenté au [Tableau 22](#).

Principal critère d'évaluation de l'efficacité :

L'analyse provisoire prédéfinie a montré une amélioration statistiquement significative de la survie globale chez les patients répartis au hasard pour recevoir le nivolumab par rapport à ceux ayant reçu l'évérolimus; 398 événements ont été observés (70 % du nombre d'événements prévu pour l'analyse finale) ([Tableau 22](#) et [Figure 10](#)). Un bienfait sur le plan de la survie globale a été observé sans égard au degré d'expression de PD-L1. Les taux estimés de survie globale à 12 mois ont été respectivement de 76% pour le nivolumab et de 67% pour l'évérolimus.

Critères d'évaluation secondaires de l'efficacité :

Le TRO fondé l'évaluation de l'investigateur (selon les critères RECIST, v 1.1) était supérieur dans le groupe recevant le nivolumab (103/410, 25,1 %) par rapport au groupe recevant l'évérolimus (22/411, 5,4 %), avec une valeur de $p < 0,0001$ pour le test de Cochran-Mantel-Haenszel. Le délai médian de réponse objective était de 3 mois (intervalle : de 1,4 à 13 mois) après le début du traitement par le nivolumab. Parmi les patients ayant répondu au traitement, 43 (48,9 %) ont présenté une réponse continue (durée de la réponse : de 7,4 à 27,6 mois); 33 (37,5 %) patients ont présenté une réponse durable de 12 mois ou plus. Un TRO confirmé a été réalisé lors d'un examen d'imagerie subséquent après d'au moins 4 semaines d'intervalle. La durée de médiane de la réponse était de 23,03 mois dans le groupe recevant le nivolumab et de 13,73 mois dans le groupe recevant l'évérolimus. La meilleure réponse globale a été une réponse complète chez 4 sujets (1,0 %) du groupe recevant le nivolumab et chez 2 sujets (0,5 %) du groupe recevant l'évérolimus. La meilleure réponse globale a été une réponse partielle chez 99 (24,1 %) sujets du groupe recevant le nivolumab et chez 20 (4,9 %) sujets du groupe recevant l'évérolimus.

Bien qu'elles ne soient pas statistiquement significatives, les données sur la survie sans progression suggèrent que le traitement par le nivolumab offre un avantage par rapport à l'évérolimus (RR : 0,88 [IC à 95 : 0,75, 1,03], valeur de $p = 0,1135$ selon le test logarithmique par rangs stratifié), une séparation des courbes de Kaplan-Meier étant observée après 6 mois, favorisant le nivolumab. (Tableau 22 et Figure 11)

Tableau 22 : Résultats sur l'efficacité – Étude CA209025

	OPDIVO (n =410)	Évérolimus (n = 411)
Principal critère d'évaluation de l'efficacité :		
Survie globale^a		
Événements (%)	183/410 (45)	215/411 (52)
Survie médiane, mois (IC à 95 %)	25,0 (21,7, N. É.)	19,6 (17,6, 23,1)
Rapport des risques (IC à 98,52 %)		0,73 ^b (0,57, 0,93)
Valeur de p		0,0018 ^c
Critères d'évaluation secondaires de l'efficacité :		
Survie sans progression		
Événements	318/410 (77,6)	322 /411(78,3)
Risque relatif		0,88
IC à 95 %		(0,75, 1,03)
Valeur de p		0,1135
Médiane (IC à 95 %)	4,6 (3,71, 5,39)	4,4 (3,71, 5,52)
Réponse objective et taux de réponse objective par investigateur (RC + RP)	103/410 (25,1 %)	22/411 (5,4 %)
(IC à 95 %)	(21,0, 29,6)	(3,4, 8,0)
Rapport des cotes (IC à 95 %)		5,98 (3,68, 9,72)
Valeur de p		< 0,0001
Réponse complète (RC)	4 (1,0 %)	2 (0,5 %)

Tableau 22 : Résultats sur l'efficacité – Étude CA209025

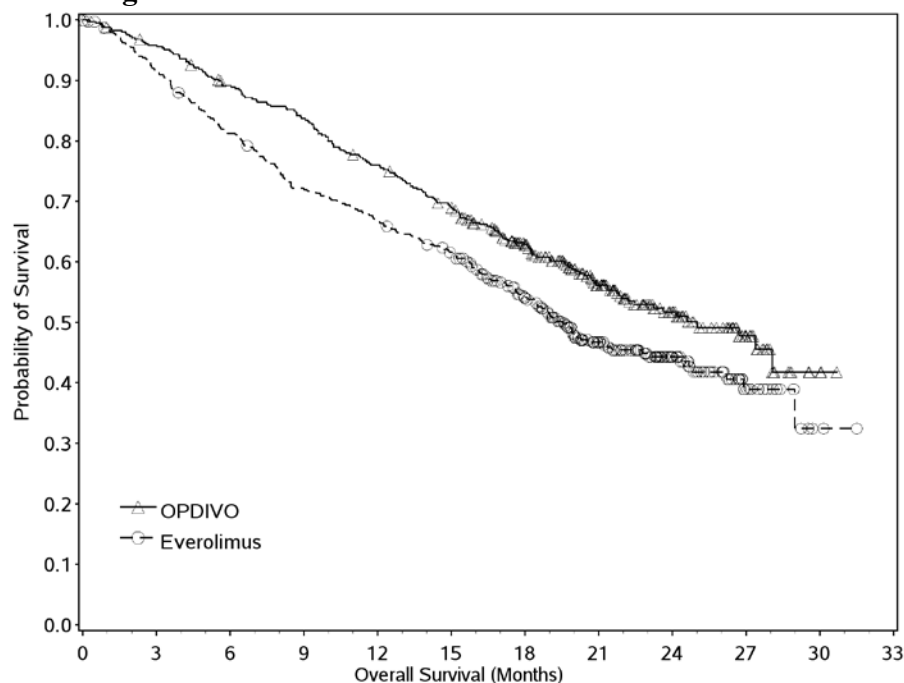
	OPDIVO (n =410)	Évérolimus (n = 411)
Réponse partielle (RP)	99 (24,1 %)	20 (4,9 %)
Maladie stable (MS)	141 (34,4 %)	227 (55,2 %)
Durée médiane de la réponse		
Mois (intervalle)	11,99 (0,0 à 27,6 et plus)	11,99 (0,0 et plus-22,2 et plus)

^a Selon les 398 décès observés et la fonction de dépense alpha d'O'Brien-Fleming, la valeur de p doit être inférieure à 0,0148 pour le seuil de signification statistique (analyse intermédiaire).

^b Le rapport des cotes provient d'un modèle des risques proportionnels de Cox stratifié en fonction du score de risque du MSKCC, du nombre de traitements antiangiogéniques antérieurs et de la région, le traitement étant la seule covariable.

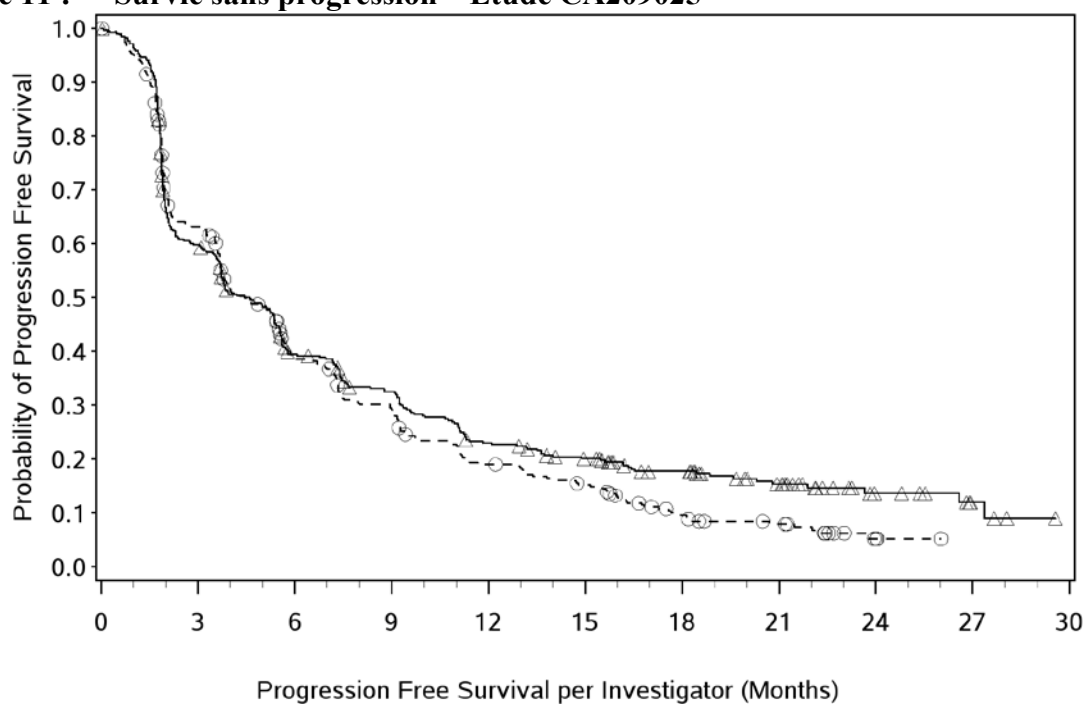
^c La valeur de p provient d'un test logarithmique par rangs bilatéral stratifié en fonction du score de risque du MSKCC, du nombre de traitements antiangiogéniques antérieurs et de la région.

Figure 10 : Survie globale – Étude CA209025



Number at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
OPDIVO	410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0	
Everolimus	411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0	

Figure 11 : Survie sans progression – Étude CA209025



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	410	230	145	116	81	66	48	29	11	4	0
Everolimus	411	227	129	97	61	47	25	16	3	0	0

—△— Nivolumab (events: 318/410), median and 95% CI: 4.60 (3.71, 5.39)

- -○- - Everolimus (events: 322/411), median and 95% CI: 4.44 (3.71, 5.52)

Nivolumab vs Everolimus - hazard ratio and 95% CI: 0.88 (0.75, 1.03); p-value: 0.1135

TOXICOLOGIE

Les études de toxicologie effectuées sur le nivolumab sont résumées au [Tableau 23](#).

Toxicité de doses uniques

La pharmacocinétique et la tolérabilité de doses uniques de nivolumab ont été étudiées chez le singe Cynomolgus. L'administration intraveineuse d'une dose unique de nivolumab de 1 ou 10 mg/kg a été bien tolérée. Tous les animaux ont survécu au-delà de l'étude et aucun effet lié au nivolumab n'a été observé pour ce qui est des signes cliniques, des relevés de poids, de la consommation de nourriture ou des paramètres de pathologie clinique. Le nivolumab s'est révélé immunogène dans le cadre de cette étude; la présence d'anticorps anti-nivolumab (anticorps anti-médicament ou AAM) a été détectée au jour 28 chez 5 des 6 animaux ayant reçu la dose de 1 mg/kg et chez 2 des 3 animaux ayant reçu la dose de 10 mg/kg. Aucun effet de ces anticorps sur la pharmacocinétique du nivolumab n'a toutefois été mis en évidence. L'immunogénicité chez les animaux ne devrait pas être un facteur prédictif de risque d'immunogénicité chez les humains.

Toxicité de doses répétées

L'administration de nivolumab en monothérapie à des singes *Cynomolgus* à raison de ≤ 50 mg/kg, 2 fois par semaine pendant une période allant jusqu'à 3 mois a été bien tolérée; aucun effet indésirable n'a été observé. Dans le cadre de l'étude de toxicité de 3 mois, des changements induits pharmacologiquement dans les sous-populations de lymphocytes T circulants ont été observés aux doses de 10 mg/kg et/ou de 50 mg/kg. En outre, une diminution réversible de 28 % du taux plasmatique moyen de triiodothyronine (T3) a été observée à la dose de 50 mg/kg, chez des guenons, à la fin de la phase d'administration de l'étude. Aucun effet n'a toutefois été observé sur le taux plasmatique de thyroxine (T4), de thyrostimuline (TSH), de corticotrophine (ACTH), d'hormone de croissance (GH) ou d'hormone stimulant les alpha-mélanocytes (α -MSH) ni sur la morphologie de la thyroïde ou de l'hypophyse. Une étude de toxicité d'une durée de 1 mois n'a révélé aucune modification sur le plan hormonal ou morphologique chez les mâles, ni aucun effet chez les mâles ou les femelles à des doses identiques. En l'absence de changement corrélatif touchant les autres hormones, la thyroïde ou l'hypophyse, la pertinence de la baisse du taux de T3 chez les guenons ne peut être établie. La production d'AAM a été observée chez 13 % des singes. Chez les singes n'ayant pas produit d'AAM, l'exposition au nivolumab (ASC[0-168 h]) à une dose de 50 mg/kg a été de 531 000 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (1 062 000, valeur normalisée d'exposition sur 2 semaines). Cette dose et le niveau d'exposition sont respectivement 17 et 35 fois supérieurs à la dose recommandée chez l'humain et au niveau d'exposition résultant (3 mg/kg toutes les 2 semaines; ASC[tau] de 30 640 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$).

Reproduction et développement

Des guenons gravides ont reçu du nivolumab 2 fois par semaine, à raison de 10 ou 50 mg/kg dès le début de l'organogenèse (à 20 jours de gestation environ) jusqu'à la mise bas. Le nivolumab a été bien toléré et aucun effet lié au traitement sur la viabilité, les signes cliniques, la consommation de nourriture, le poids, les paramètres immunologiques ou les paramètres de pathologie clinique/anatomique n'a été observé chez ces guenons pendant la durée de l'étude.

L'administration de nivolumab à la mère a toutefois été associée à des effets sur la mortalité fœtale/néonatale : 1) augmentation de la mortalité fœtale au troisième trimestre et 2) augmentation de la mortalité néonatale. Chez un seul fœtus d'une mère ayant reçu la dose de 10 mg/kg, avorté à 124 jours de gestation, une inflammation interstitielle modérée et une hypertrophie/hyperplasie des cellules folliculaires ont été observées dans la glande thyroïde. Malgré l'unicité de ce cas par ailleurs non relié à la dose (non observé à la dose de 50 mg/kg), le lien entre les changements notés au niveau de la thyroïde et le traitement ne peut être complètement écarté car ces changements correspondent à la pharmacologie du nivolumab (stimulation du système immunitaire). Aucun effet lié au nivolumab n'a été observé chez les autres petits sur aucun des paramètres évalués pendant les 6 mois de la période postnatale. D'après ces résultats, la dose sans effet nocif observé (DSENO), concernant la toxicité maternelle, était de 50 mg/kg (ASC[0-168 h] de 541 000 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$). Pour ce qui est des effets toxiques sur le développement, la dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) était de 10 mg/kg (ASC[0-168 h] de 117 000 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$), ce qui correspond à une exposition environ 8 fois supérieure à celle observée

chez l'humain à la dose recommandée de 3 mg/kg, toutes les 2 semaines. En raison du mode d'action du nivolumab, l'exposition du fœtus à cette substance pourrait accroître le risque de troubles à médiation immunitaire ou de modification de la réponse immunitaire normale; des troubles à médiation immunitaire ont été signalés chez des souris dont le récepteur PD-1 avait été inactivé.

L'IgG4 humaine traverse la barrière placentaire, en particulier au cours du troisième trimestre de la grossesse. Le nivolumab peut donc être transmis de la mère au fœtus. Bien que l'on ne sache pas si le nivolumab est excrété dans le lait maternel humain, on sait que les immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel et que l'allaitement présente pour les nourrissons un risque d'exposition au nivolumab. L'administration de nivolumab n'est pas recommandée chez les femmes enceintes, chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode contraceptive efficace ni chez les femmes qui allaitent, à moins que les bienfaits cliniques du traitement ne l'emportent sur les risques potentiels.

Fertilité

Aucune étude en bonne et due forme n'a été menée pour évaluer les effets du nivolumab sur la fertilité. Par conséquent, les effets du nivolumab sur la fertilité chez les deux sexes sont inconnus. Les organes reproducteurs mâles et femelles ont toutefois été évalués lors de l'examen histopathologique systématiquement effectué sur les organes recueillis dans le cadre des études de toxicité. L'examen de ces organes n'a révélé aucun changement histopathologique permettant de penser que le nivolumab a des effets indésirables sur la fertilité des mâles et des femelles; il convient toutefois de préciser que la plupart des animaux dans ces études n'avaient pas atteint la maturité sexuelle.

Études toxicologiques particulières

Dans les modèles animaux, l'inhibition de la voie de signalisation de PD-1 a augmenté la gravité de certaines infections et amplifié les réactions inflammatoires. Les souris dont le récepteur PD-1 avait été inactivé et qui avaient été infectées par *M. tuberculosis* ont présenté une baisse marquée de la survie comparativement aux témoins non mutés. Cette baisse était en corrélation avec une augmentation de la prolifération bactérienne et des réactions inflammatoires chez ces animaux. Les souris dont le récepteur PD-1 avait été inactivé ont également présenté une diminution de la survie après avoir été infectées par le virus de la chorioméningite lymphocytaire.

Mutagénicité

Le nivolumab n'a fait l'objet d'aucune étude de mutagénicité.

Cancérogénicité

Aucune étude à long terme n'a été menée chez l'animal pour évaluer le pouvoir cancérogène du nivolumab.

Tableau 23: Résumé des études toxicologiques

Type d'étude	Durée du traitement	Espèce/ système évalués	Sexe et nombre par groupe	Doses (mg/kg) ^a	Observations importantes
Toxicité générale					
Toxicité de doses uniques i.v.	1 dose	Singe / Cynomolgus	<u>1 mg/kg</u> : 3 M, 3 F <u>10 mg/kg</u> : 3 M	1, 10	Le nivolumab administré à raison de ≤ 10 mg/kg a été bien toléré. Aucun signe clinique lié au nivolumab ni aucun changement sur le plan du poids, de la consommation de nourriture, de la chimie sérique ou des paramètres hématologiques n'ont été observés.
Toxicité de doses uniques i.v.	1 dose	Singe / Cynomolgus (télémessure)	3 M, 3 F	0, 10, <u>50</u>	Le nivolumab administré à raison de ≤ 50 mg/kg a été bien toléré. Aucun effet lié au nivolumab n'a été observé sur les paramètres cardiovasculaires ou respiratoires.
Toxicité de doses répétées i.v.	1 mois (administration 1 fois par semaine, nécropsie aux jours 30 et 57)	Singe / Cynomolgus	5 M, 5 F	0, 1, 10, <u>50</u>	Le nivolumab administré à raison de ≤ 50 mg/kg a été bien toléré. Aucun effet indésirable lié au nivolumab n'a été observé.
Toxicité de doses répétées i.v.	3 mois (administration 2 fois par semaine, nécropsie aux semaines 13 et 17)	Singe / Cynomolgus	6 M, 6 F	0, 10, <u>50</u>	Le nivolumab administré à raison de ≤ 50 mg/kg a été bien toléré. Aucun effet indésirable lié au nivolumab n'a été observé. Les seuls changements révélés par les analyses biochimiques ont été une diminution réversible de 28 % du taux de T3 à la semaine 13 chez les femelles traitées à raison de 50 mg/kg. Aucun changement corrélatif touchant les autres hormones, notamment T4, TSH, α-MSH ou ACTH, ni aucun changement morphologique touchant la thyroïde ou l'hypophyse n'ont été observés. Des changements induits pharmacologiquement dans les sous-populations de lymphocytes T circulants ont été observés aux doses de 10 mg/kg et/ou de 50 mg/kg, notamment : 1) augmentation du nombre de lymphocytes T CD8+ à mémoire effectrice et 2) tendance à la hausse du nombre de lymphocytes T CD4+ à mémoire effectrice et de lymphocytes T CD8+ à mémoire centrale.

Tableau 23: Résumé des études toxicologiques

Type d'étude	Durée du traitement	Espèce/ système évalués	Sexe et nombre par groupe	Doses (mg/kg) ^a	Observations importantes
Reproduction et développement					
Développement prénatal et postnatal i.v.	Environ 5 mois (JG 21 ± 1 jusqu'à la mise bas, administré 2 fois par semaine, nécropsie des petits 182 jours ± 1 jour après la naissance)	Singe / Cynomolgus	16 F	0, 10, 50	<p>L'administration de nivolumab à la dose de 10 ou 50 mg/kg a été bien tolérée par les guenons gravides et aucun effet lié au traitement sur la viabilité, les signes cliniques, la consommation de nourriture, le poids, les paramètres immunologiques ou les paramètres de pathologie clinique/anatomique n'a été observé chez ces guenons pendant la durée de l'étude. Chez les petits ayant survécu, aucun effet indésirable sur les indices de croissance ni sur les paramètres de tératogénicité, neurocomportementaux, immunologiques et de pathologie clinique n'a été observé pendant la période postnatale de 6 mois, les résultats étant comparables à ceux observés dans le groupe témoin. L'exposition de petits au nivolumab n'a pas eu d'effet sur la réponse primaire dirigée contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs) ou l'anatoxine tétanique, mais on a observé une tendance vers une réponse accrue contre l'AgHBs à la seconde exposition des petits, comparativement au groupe témoin.</p> <p><u>Doses de 10 et 50 mg/kg</u> : 1) augmentation dépendante de la dose de la mortalité fœtale au troisième trimestre (12,5 % et 33,3 % aux doses de 10 et 50 mg/kg, respectivement, par rapport à 7,1 % dans le groupe témoin), observée principalement à 120 jours de gestation; 2) augmentation de la mortalité néonatale à la dose de 10 mg/kg, observée chez 3 petits grands prématurés au cours des 2 premières semaines après la naissance; et 3) inflammation interstitielle modérée et hypertrophie/hyperplasie des cellules folliculaires dans la glande thyroïde (1 fœtus d'une mère ayant reçu la dose de 10 mg/kg avorté à 124 jours de gestation).</p>

Tableau 23: Résumé des études toxicologiques

Type d'étude	Durée du traitement	Espèce/ système évalués	Sexe et nombre par groupe	Doses (mg/kg) ^a	Observations importantes
					<p><u>Dose de 50 mg/kg</u> : Un avortement spontané est survenu au cours du premier trimestre de la grossesse chez 3 guenons sur 16 (comparativement à 2 guenons sur 16 dans le groupe témoin).</p> <p>Pour ce qui est de la toxicité maternelle, la DSENO était de 50 mg/kg. En ce qui concerne la toxicité pour le développement, aucune DSENO n'a été établie.</p>

Tolérance locale

La tolérance locale du nivolumab a été évaluée dans le cadre des études sur l'administration intraveineuse de doses uniques et de doses répétées intermittentes (1 fois ou 2 fois par semaine) menées chez le singe (voir la description ci-dessus). Le nivolumab a été administré à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg, sous une forme pharmaceutique semblable à celle destinée à la vente (processus B, 10 mg/mL dans 20 mM de citrate de sodium, 50 mM de chlorure de sodium, 3 % de mannitol, 20 µM de DTPA, 0,01 % de polysorbate 80, pH de 6,0). Aucune irritation ni aucun problème de tolérance locale n'ont été observés dans aucune de ces études.

Tableau 23: Résumé des études toxicologiques

Type d'étude	Durée du traitement	Espèce/ système évalués	Sexe et nombre par groupe	Doses (mg/kg) ^a	Observations importantes
Autres études					
Réactivité croisée tissulaire <i>In vitro</i>	S. O.	Humain	3 donneurs	1, 10 µg/mL	Coloration spécifique des lymphocytes par le nivolumab conjugué au FITC dans un certain nombre de tissus, y compris les lymphocytes du sang. La coloration a été observée sur la membrane cellulaire et était présente de façon constante aux deux concentrations de nivolumab-FITC.
Réactivité croisée tissulaire <i>In vitro</i>	S. O.	Singe / Cynomolgus	2	1, 10 µg/mL	Coloration spécifique des lymphocytes par le nivolumab conjugué au FITC dans un certain nombre de tissus; la coloration a été observée sur la membrane cellulaire et était présente de façon constante aux deux concentrations de nivolumab-FITC.
Études de libération des cytokines <i>In vitro</i>	24 h	Humain	6 donneurs	10, 100 µg/mL	Le nivolumab seul n'a pas favorisé la production de cytokines.
Étude expérimentale avec épreuve de provocation à l'ovalbumine IP/AP	1 mois	Souris / C57/BL6, PD-1 inactivé ou non	Type sauvage : 64 M, 40 F PD-1 : 20 M, 16 F	<u>Jours 0-7</u> : Sensibilisation par injection IP d'ovalbumine à 10 µg/200 µL <u>Jours 14-28</u> : Provocation par AP d'ovalbumine à 250 µg/50 µL	On a observé une augmentation de la sensibilité lors de la nouvelle provocation bronchique à l'ovalbumine chez les souris dont le récepteur PD-1 avait été inactivé.

Abréviations : AAM = anticorps anti-médicament; AP = aspiration pharyngée; DTPA = acide diéthylènetriamine pentacétique; F = femelle; FITC = isothiocyanate de fluorescéine; IP = intrapéritonéale; JG = jour de gestation; i.v. = intraveineuse; M = mâle; S. O. = sans objet.

a Sauf indication contraire, dans le cas de la toxicité de doses répétées, la DSENO maximale est soulignée.

RÉFÉRENCES

1. Robert C, Long GV, Brady B *et al.* Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Eng J Med* 2015;372(4):320-330.
2. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF *et al.* Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014;32 (10):1020-1030.
3. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D *et al.* Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2015;16:375-384.
4. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:123-135.
5. Rizvi NA, Mazières J, Planchard D *et al.* Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncology* 2015;16 (3):257-65.
6. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:1627-1639
7. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF *et al.* Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Eng J Med* 2015;373:1803-1813.
8. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC *et al.* Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2006-17.
9. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R *et al.* Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23-34.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

^{Pr}OPDIVO^{MD} bénéficie d'une autorisation de commercialisation **avec conditions**, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir de plus amples renseignements sur ^{Pr}OPDIVO^{MD}, veuillez consulter le site Web de Santé Canada : Médicaments et produits de santé – Avis de conformité avec conditions : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php>.

^{Pr}OPDIVO^{MD}, indiqué dans le traitement :

- des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique dont la maladie a progressé après un traitement par l'ipilimumab et, en présence d'une mutation *BRAF* V600, après un traitement par un inhibiteur de *BRAF*. On n'a pas encore établi s'il y a amélioration de la survie ou atténuation des symptômes liés à la maladie.
- du mélanome non résecable ou métastatique chez les adultes porteurs d'une mutation *BRAF* V600 qui n'ont reçu aucun traitement antérieur. On n'a pas encore établi s'il y a amélioration de la survie.
- du mélanome non résecable ou métastatique chez les adultes qui n'ont reçu aucun traitement antérieur, en association avec l'ipilimumab.

Comparativement à OPDIVO en monothérapie, OPDIVO en association avec l'ipilimumab a produit une amélioration de la survie sans progression (SSP) uniquement chez les patients présentant une faible expression tumorale de PD-L1 (taux d'expression de PD-L1 prédéfini de < 5%).

On n'a pas encore établi s'il y a amélioration de la survie.

^{Pr}OPDIVO^{MD} bénéficie d'une autorisation de mise en marché **sans conditions** pour le traitement :

- du mélanome non résecable ou métastatique à gène *BRAF* V600 de type sauvage chez les adultes qui n'ont reçu aucun traitement antérieur.
- du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique chez les adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine. Les patients porteurs d'aberrations génomiques tumorales touchant *EGFR* ou *ALK* doivent avoir présenté une progression de leur maladie pendant un traitement dirigé contre ces aberrations avant de recevoir OPDIVO.
- de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique chez les adultes qui ont reçu un traitement antiangiogénique antérieur.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'approbation qui permet de vendre un médicament au Canada.

Seul un produit qui permet de traiter, de prévenir ou de détecter une maladie grave ou mettant la vie en danger peut faire l'objet d'une approbation avec conditions de Santé Canada. Ce produit doit s'avérer prometteur sur le plan de l'efficacité et être de qualité et raisonnablement sûr. Il doit aussi répondre à un besoin médical important qui n'est pas comblé au Canada ou être beaucoup plus sûr que d'autres traitements existants.

Le fabricant doit accepter par écrit : d'indiquer clairement sur l'étiquette qu'il s'agit d'une approbation avec conditions; de soumettre son produit à d'autres essais pour s'assurer qu'il fonctionne comme il le devrait; d'assurer une surveillance après la vente et d'en communiquer les résultats à Santé Canada.

PrOPDIVO^{MD} (op-DEE-voh) Nivolumab à 10 mg/mL

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **OPDIVO** et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**OPDIVO**.

Pourquoi OPDIVO est-il utilisé?

Cancer de la peau :

OPDIVO^{MD} est un médicament utilisé pour traiter un type de cancer de la peau qui s'est propagé ou qui ne peut être enlevé par chirurgie (mélanome avancé) chez les adultes.

OPDIVO peut être administré en association avec l'ipilimumab. Il est important de lire également le feuillet d'information sur ce médicament. Si vous avez des questions au sujet de l'ipilimumab, veuillez communiquer avec votre médecin.

Cancer du poumon :

OPDIVO est utilisé chez l'adulte pour traiter un type de cancer du poumon (appelé cancer du poumon non à petites cellules) lorsque le cancer s'est propagé ou que la tumeur a grossi après une chimiothérapie à base de platine.

Cancer du rein :

OPDIVO est utilisé chez l'adulte pour traiter un type de cancer du rein au stade avancé (appelé adénocarcinome rénal) lorsque le cancer s'est propagé ou que la tumeur a grossi après un traitement par des médicaments qui inhibent la croissance des vaisseaux sanguins tumoraux.

Enfants :

On ignore si OPDIVO est sûr et efficace chez les enfants de moins de 18 ans.

Comment OPDIVO agit-il?

OPDIVO contient une substance active, le nivolumab, qui aide le système immunitaire à attaquer et à détruire les cellules cancéreuses.

Quels sont les ingrédients d'OPDIVO?

L'ingrédient médicamenteux d'OPDIVO est le nivolumab.

Les ingrédients non médicinaux sont l'acide chlorhydrique, l'acide pentétique, le chlorure de sodium, le citrate de sodium, l'eau pour l'injection, l'hydroxyde de sodium, le mannitol (E421) et le polysorbate 80.

OPDIVO est offert sous les formes posologiques qui suivent :

OPDIVO est présenté en flacons de verre contenant 40 mg (dans 4 mL) ou 100 mg (dans 10 mL) de nivolumab.

Ne prenez pas OPDIVO si :

vous êtes **allergique** au nivolumab ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament. **Consultez votre professionnel de la santé** si vous avez des doutes.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre OPDIVO afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- **vous avez des problèmes touchant les glandes assurant la production d'hormones** (notamment la thyroïde, l'hypophyse, les glandes surrénales et le pancréas) qui peuvent nuire au fonctionnement de ces glandes. Signes et symptômes possibles d'un mauvais fonctionnement de ces glandes : fatigue extrême, variations de poids, maux de tête, soif excessive ou augmentation de la quantité d'urine produite;
- **vous avez de la diarrhée** (selles liquides ou molles) ou tout symptôme d'**inflammation intestinale** (colite), notamment douleur abdominale ou présence de mucus ou de sang dans les selles;
- **vous avez des résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique.** Signes et symptômes possibles : jaunissement du blanc des yeux ou de la peau (jaunisse), douleur du côté droit de l'abdomen ou fatigue;
- **vous avez des problèmes touchant les poumons**, notamment difficulté respiratoire ou toux. Peuvent être le signe d'une inflammation des poumons (pneumonite ou pneumopathie interstitielle);
- **vous avez des résultats anormaux aux tests de la fonction rénale ou des troubles**

rénaux, notamment réduction du volume des urines ou inflammation des reins (néphrite tubulo-interstitielle);

- **vous avez eu une greffe d'organe** (comme une greffe de rein);
- **vous prenez d'autres médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire**, par exemple des stéroïdes (comme la prednisone).

Autres mises en garde à connaître :

Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez l'un de ces signes ou symptômes ou si vos symptômes s'aggravent. **N'essayez pas de traiter vous-même ces symptômes en prenant d'autres médicaments.** Votre professionnel de la santé pourra prendre les décisions suivantes :

- vous donner d'autres médicaments afin d'éviter les complications et d'atténuer vos symptômes;
- ne pas administrer la prochaine dose ou arrêter votre traitement par OPDIVO.

Ces signes et symptômes se manifestent **parfois à retardement** et peuvent apparaître plusieurs semaines voire plusieurs mois après l'administration de la dernière dose. Avant l'administration du traitement, votre professionnel de la santé vérifiera votre état de santé général.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir OPDIVO si :

- vous êtes atteint d'une maladie auto-immune (au cours de laquelle l'organisme attaque ses propres cellules);
- vous êtes atteint d'un mélanome oculaire;
- vous avez présenté des effets secondaires à un autre médicament, comme l'ipilimumab;
- on vous a dit que le cancer s'est propagé à votre cerveau;
- ou, vous suivez un régime faible en sel.

Grossesse et allaitement :

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Les femmes qui prennent OPDIVO ne doivent pas devenir enceintes pendant le traitement, OPDIVO peut être nocif pour l'enfant à naître ou causer le décès du fœtus;
- vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement avec OPDIVO et pendant une période d'au moins cinq mois après la dernière dose de OPDIVO;
- vous allaitez. OPDIVO peut passer dans le lait maternel. Vous et votre professionnel de la santé devez décider si vous prendrez OPDIVO ou allaiterez. Vous ne devez pas faire les deux en même temps.

Veillez toujours tenir votre professionnel de la santé informé de vos troubles médicaux.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits médicinaux que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Comment prendre OPDIVO :

OPDIVO vous sera administré à l'hôpital ou à la clinique, sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté.

Il vous sera administré par perfusion (injection du médicament directement dans la circulation sanguine par la voie d'une veine). L'administration d'une dose entière prend environ 60 minutes.

OPDIVO est généralement administré toutes les 2 semaines. Votre professionnel de la santé peut modifier la fréquence d'administration d'OPDIVO ou la durée des perfusions.

Si on vous administre OPDIVO en association avec l'ipilimumab, vous recevrez une perfusion sur une période de 60 minutes, toutes les 3 semaines, pour les 4 premières doses (phase de traitement d'association). L'ipilimumab doit être administré le même jour. Ensuite, le médicament vous sera administré en perfusion sur une période de 60 minutes, toutes les 2 semaines (phase de monothérapie).

Dose habituelle :

La quantité d'OPDIVO que vous recevrez sera calculée en fonction de votre poids corporel. La dose recommandée est de 3 mg de nivolumab par kilogramme de poids corporel.

Lorsqu'OPDIVO est administré en association avec l'ipilimumab, la dose recommandée d'OPDIVO est de 1 mg de nivolumab par kilogramme de poids corporel pour les 4 premières doses (phase de traitement d'association). Par la suite, la dose recommandée d'OPDIVO est de 3 mg de nivolumab par kilogramme de poids corporel (phase de monothérapie). Selon la dose administrée, une partie ou la totalité du contenu du flacon d'OPDIVO peut être diluée avec une solution injectable de chlorure de sodium (9 mg/mL [0,9 %]) ou de glucose (50 mg/mL [5 %]) avant l'emploi. Il peut être nécessaire d'utiliser plusieurs flacons pour obtenir la dose voulue.

Arrêt du traitement par OPDIVO :

L'interruption du traitement peut arrêter l'effet du médicament. N'arrêtez pas votre traitement par OPDIVO à moins d'en avoir discuté avec votre professionnel de la santé.

Si vous avez des questions à propos de votre traitement ou de l'utilisation de ce médicament, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Si on vous administre OPDIVO en association avec l'ipilimumab, vous recevrez OPDIVO en premier, suivi de l'ipilimumab.

Veillez consulter le feuillet d'information sur l'ipilimumab afin de comprendre l'utilisation de ce médicament. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Dose oubliée :

Il est très important de vous présenter à tous vos rendez-vous pour l'administration d'OPDIVO. Si vous manquez un rendez-vous, communiquez avec votre professionnel de la santé pour fixer la date d'administration de la prochaine dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à OPDIVO?

Comme tous les médicaments, OPDIVO peut provoquer des effets secondaires, mais ces effets ne surviennent pas chez tous les patients. Votre professionnel de la santé en discutera avec vous et vous expliquera les risques et les bienfaits de votre traitement.

Effets secondaires très courants (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- Nausées
- Diarrhée
- Éruption cutanée (rash), démangeaison
- Sensation de fatigue ou de faiblesse
- Diminution de l'appétit

OPDIVO agit sur le système immunitaire et pourrait provoquer une inflammation dans certaines parties de votre organisme. L'inflammation pourrait provoquer des lésions graves dans votre organisme, et certaines maladies inflammatoires peuvent mettre la vie en danger et nécessiter un traitement ou l'arrêt du traitement par le nivolumab. Si vous avez des effets secondaires graves (voir le tableau ci-dessous), parlez-en à votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires suivants ont été signalés dans les essais cliniques sur le nivolumab :

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme ou effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
Très courant (plus de 1 patient sur 10)	Problèmes d'estomac <i>Symptômes possibles :</i> <ul style="list-style-type: none">• Diarrhée (selles liquides ou molles) ou selles plus fréquentes que d'habitude. Ne traitez pas votre diarrhée vous-même.• Inflammation des intestins (colite)• Selles sanguinolentes, noirâtres, goudronneuses ou collantes• Douleur à l'estomac (douleur		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme ou effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
	abdominale) ou sensibilité abdominale			
Courant (moins de 1 patient sur 10, mais plus de 1 sur 100)	Problèmes touchant les glandes endocrines (hypophyse, glandes surrénales, pancréas ou thyroïde) <i>Symptômes possibles :</i> <ul style="list-style-type: none"> • Maux de tête persistants ou inhabituels • Fatigue inhabituelle ou somnolence • Vision trouble ou double • Variations de poids • Modifications du comportement, telles que baisse de libido, irritabilité ou pertes de mémoire • Étourdissements ou évanouissement • Douleur abdominale haute (inflammation du pancréas) 		√	
Courant (moins de 1 patient sur 10, mais plus de 1 sur 100)	Problèmes touchant le foie <i>Symptômes possibles :</i> <ul style="list-style-type: none"> • Inflammation du foie (hépatite) • Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux • Urines foncées, fatigue, nausées ou vomissements, douleur du côté droit de l'estomac (abdomen) ou tendance aux ecchymoses 		√	
Courant (moins de 1 patient sur 10, mais plus de 1 sur 100)	Problèmes touchant les reins <i>Symptômes possibles :</i> <ul style="list-style-type: none"> • Inflammation des reins (néphrite) • Diminution du débit urinaire • Présence de sang dans l'urine • Enflure des chevilles • Perte d'appétit 		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme ou effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
Courant (moins de 1 patient sur 10, mais plus de 1 sur 100)	Problèmes pulmonaires <i>Symptômes possibles :</i> <ul style="list-style-type: none"> • Inflammation des poumons (pneumonite) • Difficulté respiratoire, essoufflement • Toux avec ou sans mucus • Fièvre 		√	
Peu fréquent (moins de 1 patient sur 100, mais plus de 1 sur 1 000)	Problèmes aux yeux <i>Symptômes possibles :</i> <ul style="list-style-type: none"> • Changements de la vision • Douleur ou rougeur oculaires • Vision trouble ou double ou autres problèmes de vision 		√	
Rare (moins de 1 patient sur 1 000, mais plus de 1 sur 10 000)	Problèmes de glycémie (diabète ou acidocétose) <i>Symptômes possibles :</i> <ul style="list-style-type: none"> • Faim ou soif • Besoin d'uriner plus souvent • Augmentation de l'appétit avec perte de poids • Fatigue • Faiblesse • Somnolence • Dépression • Irritabilité • Sensation de malaise général 		√	
Rare (moins de 1 patient sur 1 000, mais plus de 1 sur 10 000)	Problèmes de peau <i>Symptômes possibles :</i> <ul style="list-style-type: none"> • Éruption sévère • Démangeaisons • Cloques ou desquamation de la peau • Ulcères/lésions dans la bouche ou autres muqueuses • Nodules cutanés 		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme ou effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
Rare (moins de 1 patient sur 1 000, mais plus de 1 sur 10 000)	Inflammation du cerveau (encéphalite) <i>Symptômes possibles :</i> <ul style="list-style-type: none"> • Maux de tête • Fièvre • Fatigue ou faiblesse • Confusion • Problèmes de mémoire • Somnolence • Hallucinations (voir des choses qui ne sont pas vraiment là) • Convulsions • Raideur du cou 		√	
Rare (moins de 1 patient sur 1 000, mais plus de 1 sur 10 000)	Inflammation des muscles (myosite), inflammation du muscle cardiaque (myocardite) ou dégradation de muscles squelettiques (rhabdomyolyse) <i>Symptômes possibles :</i> <ul style="list-style-type: none"> • Douleur, raideur ou faiblesse musculaire • Douleur thoracique, rythme cardiaque irrégulier ou palpitations • Confusion ou problèmes de mémoire • Réduction de la quantité d'urine • Urine foncée • Extrême fatigue 		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme ou effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
Rare <i>(moins de 1 patient sur 1 000, mais plus de 1 sur 10 000)</i>	Problèmes touchant d'autres organes : <i>Symptômes possibles :</i> <ul style="list-style-type: none"> • Perte de la fonction nerveuse ou sensation de paralysie • Enflure des ganglions lymphatiques • Engourdissement ou picotements dans les mains ou les pieds • Difficulté à marcher • Souffle court • Enflures aux extrémités • Fièvre • Nausées ou vomissements • Indigestion ou brûlures d'estomac 		√	

De **graves réactions à la perfusion** peuvent survenir (peu fréquentes : moins de 1 patient sur 100, mais plus de 1 sur 1 000). Les symptômes peuvent comprendre frissons ou tremblements, démangeaisons ou éruption cutanée (rash), bouffées de chaleur, difficulté à respirer, étourdissements, fièvre ou sensation d'évanouissement imminent.

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné dans le présent document ou qui devient assez grave pour vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Effet sur les résultats de tests :

OPDIVO peut entraîner une modification des résultats des tests effectués par votre professionnel de la santé. Modifications possibles :

- Résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique (élévation du taux sanguin d'aspartate aminotransférase, d'alanine aminotransférase ou de phosphatase alcaline [enzymes hépatiques], et du taux sanguin de bilirubine);
- Résultats anormaux aux tests de la fonction rénale (élévation du taux de créatinine dans le sang);

- Diminution du nombre de globules rouges (qui transportent l'oxygène), de globules blancs (qui jouent un rôle important dans la lutte contre les infections) ou du nombre de plaquettes (cellules qui favorisent la coagulation du sang);
- Hausse du taux de l'enzyme qui décompose les lipides et de l'enzyme qui décompose l'amidon;
- Hausse ou baisse du taux de calcium ou de potassium;
- Hausse ou baisse du taux sanguin de magnésium ou de sodium.

Informez votre professionnel de la santé immédiatement si vous manifestez l'un ou l'autre des effets secondaires signalés ci-dessus. N'essayez pas de traiter vous-même ces symptômes en prenant d'autres médicaments.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre de déceler de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne sur le site [MedEffect](#);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste
 - Numéro de télécopieur sans frais : 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, Indice de l'adresse 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse affranchies et le formulaire de déclaration des effets secondaires du patient sont disponibles sur le site [MedEffect](#).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Il est peu probable que l'on vous demande de conserver OPDIVO chez vous. Il sera conservé à l'hôpital ou à la clinique où il vous sera administré.

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

Ne pas utiliser OPDIVO après la date de péremption qui est indiquée sur l'étiquette et sur la boîte, à côté de la mention EXP.

Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver le produit dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière.

Pour en savoir davantage au sujet d'OPDIVO :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Procurez-vous la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments, en accédant au [site Web de Santé Canada](http://www.bmscanada.ca) ou à celui du fabricant à l'adresse : <http://www.bmscanada.ca>
ou en communiquant avec le promoteur, Bristol-Myers Squibb Canada, au 1-866-463-6267.

Ce dépliant a été préparé par Bristol-Myers Squibb Canada.

Dernière révision : avril 2017