Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

[Pr]OPDIVO[MD] SC

nivolumab injection

Anticorps monoclonal produit dans des cellules mammaliennes par la technologie de l'ADN recombinant

Solution pour injection sous-cutanée

300 mg/2,5 mL et 600 mg/5 mL

(120 mg/mL)

Flacon à usage unique

Antinéoplasique

(Code du Système de classification anatomique, thérapeutique et chimique : L01FF01)

[Pr]OPDIVO[MD] SC, indiqué pour :

- le traitement, en monothérapie, des adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique caractérisé par une instabilité microsatellitaire élevée (IM-E) ou une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) de l'ADN, après :
    - un traitement antérieur à base de fluoropyrimidine en association avec l'oxaliplatine ou l'irinotécan, après un traitement d'association par le nivolumab et l'ipilimumab par voie intraveineuse.
- le traitement adjuvant du carcinome urothélial (CU) chez les adultes qui présentent un risque élevé de récidive après une résection radicale du CU.

bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, dans l'attente des résultats d'études permettant d'attester son bienfait clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires sur [Pr]OPDIVO[MD] SC, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions –Médicaments : https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html.

[Pr]OPDIVO[MD] SC, indiqué pour :

- le traitement, en monothérapie, du mélanome non résécable ou métastatique chez les patients qui n'ont reçu aucun traitement à action générale antérieur contre un mélanome non résécable ou métastatique.

Approved v1.0

- le traitement, en monothérapie, du mélanome non résécable ou métastatique chez les patients qui n'ont reçu aucun traitement à action générale antérieur contre le mélanome non résécable ou métastatique, après un traitement d'association par le nivolumab et l'ipilimumab par voie intraveineuse.
- le traitement d'un mélanome non résécable ou métastatique ayant progressé après un traitement par l'ipilimumab et, en présence d'une mutation *BRAF* V600, après un traitement par un inhibiteur du gène *BRAF*.
- le traitement du mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques régionaux, avec métastases en transit/satellites sans atteinte ganglionnaire ou avec métastases à distance, en tant que traitement adjuvant après la résection complète.
- le traitement adjuvant des adultes après la résection complète d'un mélanome de stade IIB ou IIC.
- le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique chez les patients 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 SC.
- le traitement néoadjuvant des adultes atteints d'un CPNPC résécable (tumeurs ≥ 4 cm ou atteinte ganglionnaire), lorsqu'utilisé en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine.
- le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique chez les patients qui ont reçu un traitement antiangiogénique antérieur.
- le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique associé à un risque intermédiaire ou élevé, après un traitement d'association par le nivolumab et l'ipilimumab par voie intraveineuse.
- le traitement de première intention des adultes atteints d'un adénocarcinome rénal au stade avancé (ne se prêtant pas à une chirurgie curative ou à la radiothérapie) ou métastatique, lorsqu'utilisé en association avec le cabozantinib.
- le traitement de l'épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou récurrent ou métastatique chez les patients dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement à base de platine.
- le traitement adjuvant des adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique entièrement réséqué, présentant une maladie résiduelle pathologique après une chimioradiothérapie (CRT) néoadjuvante antérieure.
- le traitement du cancer de l'estomac ou de la jonction œsogastrique ou d'un adénocarcinome œsophagien au stade avancé ou métastatique, négatif pour le récepteur du facteur de croissance épidermique 2 humain (HER2), en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine.
- le traitement du carcinome épidermoïde de l'œsophage non résécable ou métastatique chez les adultes dont l'expression tumorale du PD-L1 est ≥ 1 % tel que déterminé par un test validé, et n'ayant reçu aucun traitement à action générale antérieur contre un carcinome épidermoïde de

Approved v1.0

l'œsophage métastatique, lorsqu'utilisé en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine.

- le traitement du carcinome urothélial (CU) non résécable ou métastatique chez les adultes, en tant que traitement de première intention, en association avec le cisplatine et la gemcitabine.

bénéficie d'une autorisation de mise en marché sans conditions.

Bristol-Myers Squibb Canada
2344, boul. Alfred-Nobel, bureau 300
Montréal, Québec
H4S 0A4

Date d'approbation :
6 février 2026

Numéro de contrôle : 299177

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

Approved v1.0

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

Un AC-C est un type d'autorisation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données d'efficacité clinique prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou extrêmement invalidante. Ils ont démontré un bienfait prometteur, sont de haute qualité et présentent un profil d'innocuité acceptable d'après l'évaluation des risques et des avantages. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ont démontré un rapport bienfaits-risques significativement meilleur que celui des produits existants. Santé Canada a donc autorisé ce produit à la condition que les fabricants entreprennent des études cliniques supplémentaires pour confirmer les bienfaits escomptés dans les délais convenus.

Table des matières

Table des matières 4

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 7

1 Indications 7

1.1 Pédiatrie 9

1.2 Gériatrie 9

2 Contre-indications 9

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes 9

4 Posologie et administration 10

4.1 Considérations posologiques 10

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 10

4.4 Administration 16

4.5 Dose oubliée 19

5 Surdose 19

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 19

7 Mises en garde et précautions 20

Généralités 20

Cancérogenèse et génotoxicité 20

Conduite et utilisation de machines 20

Système sanguin et lymphatique 21

Approved v1.0

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique 21
Système immunitaire 21
Surveillance et examens de laboratoire 27
Santé reproductive 27
7.1 Populations particulières 28
7.1.1 Grossesse 28
7.1.2 Allaitement 28
7.1.3 Enfants et adolescents 28
7.1.4 Personnes âgées 28
8 Effets indésirables 28
8.1 Aperçu des effets indésirables 28
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 40
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 85
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives 90
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 108
9 Interactions médicamenteuses 108
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 108
9.3 Interactions médicament-comportement 108
9.4 Interactions médicament-médicament 108
9.5 Interactions médicament-aliment 108
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 109
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 109
10 Pharmacologie clinique 109
10.1 Mode d'action 109
10.2 Pharmacodynamie 109
10.3 Pharmacocinétique 109
10.4 Immunogénicité 111
11 Conservation, stabilité et mise au rebut 112
Partie 2 : Renseignements scientifiques 113
13 Renseignements pharmaceutiques 113
14 Études cliniques 114
14.1 Études cliniques par indication 114
FORMULATION SOUS-CUTANÉE (Opdivo SC) 114

Approved v1.0

Adénocarcinome rénal métastatique 114
FORMULATION INTRAVEINEUSE (Opdivo) 115
Adénocarcinome rénal métastatique 116
Traitement adjuvant du mélanome 126
Mélanome non résécable ou métastatique 132
Traitement néoadjuvant du cancer du poumon non à petites cellules résécable 147
Cancer du poumon non à petites cellules métastatique 151
Épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou récurrent ou métastatique 161
Traitement adjuvant du carcinome urothélial 166
Cancer colorectal métastatique caractérisé par une instabilité microsatellitaire élevée ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN 169
Traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique ayant été réséqué 170
Traitement d'un carninome épidermoïde de l'œsophage non résécable ou métastatique 172
Cancer de l'estomac, cancer de la jonction œsogastrique et adénocarcinome œsophagien 177
Traitement de première intention du carcinome urothélial non résécable ou métastatique 181

15 Microbiologie 184

16 Toxicologie non clinique 184

17 Monographies de référence 186

Renseignements destinés aux patient·e·s 187

Approved v1.0

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

OPDIVO SC (nivolumab) est indiqué pour les affections suivantes :

Mélanome non résécable ou métastatique :

- Opdivo SC (nivolumab), en monothérapie, est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique qui n'ont reçu aucun traitement à action générale antérieur contre le mélanome non résécable ou métastatique.
- Opdivo SC (nivolumab), en monothérapie, est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique, après un traitement d'association par le nivolumab et l'ipilimumab par voie intraveineuse.
- Opdivo SC est indiqué pour le traitement du mélanome non résécable ou métastatique chez les patients 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 du gène *BRAF*.

Traitement adjuvant du mélanome :

- Opdivo SC, en monothérapie, est indiqué pour le traitement adjuvant des patients adultes après la résection complète d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques régionaux, avec métastases en transit/satellites sans atteinte ganglionnaire ou avec métastases à distance.
- Opdivo SC, en monothérapie, est indiqué pour le traitement adjuvant des patients adultes après la résection complète d'un mélanome de stade IIB ou IIC.

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

- Opdivo SC, en monothérapie, 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 SC.

Traitement néoadjuvant du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) résécable :

- Opdivo SC, en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine, est indiqué pour le traitement néoadjuvant des adultes atteints d'un CPNPC résécable (tumeurs ≥ 4 cm ou atteinte ganglionnaire).
    - Des associations positives ont été observées entre l'ampleur du bienfait thérapeutique et, d'une part, le degré d'expression de PD-L1 et, d'autre part le stade avancé de la maladie.

Adénocarcinome rénal métastatique :

- Opdivo SC, en monothérapie, est indiqué pour le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique chez les adultes qui ont reçu un traitement antiangiogénique antérieur (voir 14 Études cliniques).
- Opdivo SC, en monothérapie, est indiqué pour le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique associé à un risque intermédiaire ou élevé, chez les adultes après un traitement d'association par le nivolumab et l'ipilimumab par voie intraveineuse.
- Opdivo SC, en association avec le cabozantinib, est indiqué pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal au stade avancé (ne se prêtant pas à une chirurgie curative ou à la radiothérapie) ou métastatique chez les adultes.

Épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou :

- Opdivo SC est indiqué pour le traitement de l'épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou récurrent ou métastatique chez les adultes dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement à base de platine.

Cancer colorectal métastatique (CCRm) caractérisé par une instabilité microsatellitaire élevée (IM-E) ou une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) de l'ADN :

- Opdivo SC, en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) caractérisé par une instabilité microsatellitaire élevée (IM-E) ou une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) de l'ADN après un traitement antérieur à base de fluoropyrimidine en association avec l'oxaliplatine ou l'irinotécan,après un traitement d'association par le nivolumab et l'ipilimumab par voie intraveineuse.

L'autorisation de commercialisation avec conditions est principalement fondée sur le taux de réponse tumorale objective et la durabilité de la réponse. On n'a pas encore établi s'il y a amélioration de la survie.

Traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique ayant été réséqué :

- Opdivo SC est indiqué pour le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique entièrement réséqué chez les patients présentant une maladie résiduelle pathologique après une chimioradiothérapie (CRT) néoadjuvante antérieure.

Cancer de l'estomac, cancer de la jonction œsogastrique ou adénocarcinome œsophagien :

- Opdivo SC, en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine, est indiqué chez les adultes pour le traitement du cancer de l'estomac, du cancer de la jonction œsogastrique ou de l'adénocarcinome œsophagien au stade avancé ou métastatique, négatif pour HER2.
    - Une association positive a été observée entre le score positif combiné (SPC) pour PD-L1 et l'ampleur du bienfait thérapeutique.

Approved v1.0

Traitement adjuvant du carcinome urothélial (CU) :

- Opdivo SC, en monothérapie, est indiqué chez les adultes pour le traitement adjuvant des patients atteints d'un carcinome urothélial (CU) qui présentent un risque élevé de récidive après une résection radicale du CU.
    - Une association positive a été observée entre l'expression tumorale du PD-L1 et l'ampleur du bienfait thérapeutique. On n'a pas encore établi s'il y a amélioration de la survie globale.
- Opdivo SC, en association avec le cisplatine et la gemcitabine, est indiqué pour le traitement de première intention des adultes atteints d'un CU non résécable ou métastatique.

Carcinome épidermoïde de l'œsophage non résécable ou métastatique :

Opdivo SC, en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine, est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage non résécable ou métastatique dont l'expression tumorale du PD-L1 est ≥ 1 % tel que déterminé par un test validé, et n'ayant reçu aucun traitement à action générale antérieur contre un carcinome épidermoïde métastatique de l'œsophage.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'Opdivo SC dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (> 65 ans) : Veuillez consulter la monographie d'Opdivo pour obtenir des renseignements propres à l'indication concernant les personnes âgées. Il n'existe pas suffisamment de données qui permettent de comparer l'innocuité et l'efficacité d'Opdivo SC administré par voie sous-cutanée à celles du nivolumab administré par voie intraveineuse chez les personnes âgées.

2 Contre-indications

Opdivo SC (nivolumab) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au nivolumab, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

Mises en garde et précautions importantes

Opdivo SC en monothérapie peut provoquer des réactions indésirables à médiation immunitaire graves et mortelles, notamment une pneumonite, une pneumopathie interstitielle, une encéphalite, une myocardite, un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), une nécrolyse épidermique toxique (NET) et une anémie hémolytique auto-immune (voir 7 Mises en garde et précautions, Réactions indésirables

Approved v1.0

à médiation immunitaire).

Les réactions indésirables à médiation immunitaire peuvent toucher n'importe quel système organique. Même si la plupart de ces réactions sont survenues pendant le traitement, certaines ont été signalées plusieurs mois après l'administration de la dernière dose (voir 7 Mises en garde et précautions et 8 Effets indésirables)

Un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée sont essentiels pour réduire au minimum les risques de complications potentielles qui mettent la vie en danger. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance des signes et symptômes évocateurs de réactions indésirables à médiation immunitaire (voir 4 Posologie et administration et 7 Mises en garde et précautions pour les directives de prise en charge de ces réactions indésirables). Cesser définitivement le traitement par Opdivo SC 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.

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

Il est important de vérifier l'étiquette du produit pour s'assurer que la préparation appropriée (Opdivo ou Opdivo SC) est administrée au patient, telle que prescrite.

Opdivo SC ne doit pas être utilisé par voie intraveineuse et doit être administré uniquement par injection sous-cutanée, dans l'abdomen ou une cuisse.

La posologie et les directives concernant l'administration d'Opdivo SC diffèrent de celles des produits à base de nivolumab pour administration intraveineuse.

L'utilisation d'Opdivo SC en association avec l'ipilimumab n'a pas été autorisée.

Le traitement par Opdivo SC doit être initié et supervisé par un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement du cancer.

Les patients adultes qui reçoivent actuellement du nivolumab par voie intraveineuse en monothérapie, ou en association avec une chimiothérapie ou le cabozantinib, peuvent passer à Opdivo SC par voie sous-cutanée à la prochaine dose prévue.

Veuillez consulter la monographie distincte d'Opdivo pour obtenir des instructions complètes sur la posologie et l'administration du produit par voie intraveineuse.

Sélection des patients

CCRm caractérisé par une IM-E ou une SRM de l'ADN :
Les patients doivent être sélectionnés pour le traitement en fonction du statut IM-E ou SRM de la tumeur, déterminé par un laboratoire qualifié au moyen de méthodes d'analyse validées.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Posologie recommandée

Opdivo SC en monothérapie :

La dose recommandée d'Opdivo SC en monothérapie est présentée au Tableau 1 :

Tableau 1 : Posologies recommandées d'Opdivo SC en monothérapie

Indication	Posologie recommandée d'Opdivo SC	Durée du traitement
Mélanome non résécable ou métastatique	600 mg d'Opdivo SC toutes les 2 semaines ou 1 200 mg d'Opdivo SC toutes les 4 semaines (administrer par injection sous-cutanée pendant 3 à 5 minutes)	Continuer le traitement aussi longtemps qu'il apporte des bienfaits cliniques ou jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.
Cancer du poumon non à petites cellules métastatique		
Adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique		
Épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou		
Traitement adjuvant du mélanome (de stade III ou IV)	600 mg d'Opdivo SC toutes les 2 semaines ou 1 200 mg d'Opdivo SC toutes les 4 semaines (administrer par injection sous-cutanée pendant 3 à 5 minutes)	Continuer le traitement aussi longtemps qu'il apporte des bienfaits cliniques ou jusqu'à l'apparition d'une récidive de la maladie ou d'une toxicité inacceptable, pendant au maximum 1 an.
Traitement adjuvant du mélanome (de stade IIB ou IIC)		
Traitement adjuvant du carcinome urothélial		
Traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique réséqué		

Les posologies recommandées d'Opdivo SC en association avec d'autres agents thérapeutiques sont présentées dans les tableaux ci-dessous. Consultez la monographie de chaque agent thérapeutique administré en association avec Opdivo SC pour obtenir des renseignements sur la posologie recommandée, le cas échéant.

Opdivo SC en monothérapie, après un traitement d'association avec nivolumab et l'ipilimumab par voie intraveineuse :

Les posologies recommandées d'Opdivo SC (phase de monothérapie) après un traitement d'association par le nivolumab et l'ipilimumab par voie intraveineuse sont présentées au Tableau 2.

Tableau 2 : Doses recommandées d'Opdivo SC (phase de monothérapie) après un traitement d'association par le nivolumab et l'ipilimumab par voie intraveineuse

Indication	Posologie recommandée d'Opdivo SC	Durée du traitement
Mélanome non résécable ou métastatique	600 mg de nivolumab toutes les 2 semaines ou 1 200 mg de nivolumab toutes les 4 semaines (administrer par injection sous-cutanée pendant 3 à 5 minutes)	Après un traitement d'association par le nivolumab et l'ipilimumab par voie intraveineuse, administrer Opdivo SC en monothérapie jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.
Adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique		
Cancer colorectal métastatique (CCRm) caractérisé par une instabilité microsatellitaire élevée (IM-E) ou une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) de l'ADN		

Opdivo SC en association avec le cabozantinib :

Adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique

Tableau 3 : Posologies recommandées d'Opdivo SC en association avec le cabozantinib

	Dose recommandée	Durée du traitement
Opdivo SC	600 mg d'Opdivo SC toutes les 2 semaines ou 1 200 mg d'Opdivo SC toutes les 4 semaines (administrer par injection sous-cutanée pendant 3 à 5 minutes)	En association avec le cabozantinib, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité intolérable, ou jusqu'à 2 ans chez les patients sans progression de la maladie
Cabozantinib	40 mg par voie orale une fois par jour sans nourriture	En association avec Opdivo SC, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable

Consulter la monographie de produit du cabozantinib pour obtenir de l'information sur la posologie recommandée du cabozantinib.

Opdivo SC en association avec une chimiothérapie :

Cancer de l'estomac, cancer de la jonction œsogastrique ou adénocarcinome œsophagien

Tableau 4 : Posologies recommandées d'Opdivo SC en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine

	Posologie recommandée	Durée du traitement
Opdivo SC	600 mg d'Opdivo SC toutes les 2 semaines ou 900 mg d'Opdivo SC toutes les 3 semaines (administrer par injection sous-cutanée pendant 3 à 5 minutes)	Jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, ou jusqu'à 2 ans
Chimiothérapie	Administrer Opdivo SC en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine	

Carcinome épidermoïde de l'œsophage non résécable ou métastatique

Tableau 5 : Posologies recommandées d'Opdivo SC en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine

	Posologie recommandée	Durée du traitement
OPDIVO SC	600 mg d'Opdivo SC toutes les 2 semaines ou 1 200 mg d'Opdivo SC toutes les 4 semaines (administrer par injection sous-cutanée pendant 3 à 5 minutes)	Jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, ou jusqu'à 2 ans
Chimiothérapie	Administrer Opdivo SC en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine	

Traitement néoadjuvant du cancer du poumon non à petites cellules résécable

Tableau 6 : Posologies recommandées d'Opdivo SC en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine

	Posologie recommandée	Durée du traitement
OPDIVO SC	900 mg d'Opdivo SC (administrer par injection sous-cutanée pendant 3 à 5 minutes) en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine le même jour toutes les 3 semaines	En association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine pendant 3 cycles

Traitement de première intention du carcinome urothélial non résécable ou métastatique

Tableau 7 : Posologie recommandée d'Opdivo SC en association avec le cisplatine et la gemcitabine

	Posologie recommandée	Durée du traitement
Opdivo SC	900 mg d'Opdivo SC toutes les 3 semaines avec le cisplatine et la gemcitabine toutes les 3 semaines pendant 6 cycles suivis d'Opdivo SC en monothérapie à 600 mg toutes les 2 semaines ou à 1 200 mg toutes les 4 semaines (administrer par injection sous-cutanée pendant 3 à 5 minutes)	En association avec le cisplatine et la gemcitabine pendant un maximum de 6 cycles Une fois le traitement d'association terminé, administrer Opdivo SC en monothérapie, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, ou jusqu'à 2 ans après l'administration de la première dose

Ajustement posologique recommandé

Il n'est pas recommandé d'augmenter ou de réduire la dose dans le cadre du traitement par Opdivo SC en monothérapie ou en association avec d'autres agents thérapeutiques. Selon les réactions indésirables et la tolérance du patient, il peut être nécessaire de suspendre ou d'abandonner le traitement. Lorsqu'Opdivo SC est administré en association avec un autre agent, consulter la monographie de cet agent pour connaître sa posologie.

Le Tableau 8 résume les modifications posologiques pour Opdivo SC, en monothérapie ou en association avec d'autres agents, en cas d'effets indésirables nécessitant une prise en charge différente de ces lignes directrices générales.

Tableau 8 : Modifications posologiques recommandées pour Opdivo SC, en monothérapie ou en association avec d'autres agents, en cas d'effets indésirables

Organe/système cible	Effet indésirable[a]	Modification du traitement
Système endocrinien	Hypothyroïdie de grade 2 ou 3, hyperthyroïdie de grade 2 ou 3 et hypophysite de grade 2 ou 3 Insuffisance surrénale de grade 2 Diabète de grade 3	Interrompre le traitement jusqu'à la disparition des symptômes et la fin du traitement aigu par des corticostéroïdes , s'il y a lieu[b].
	Hypophysite de grade 3 ou 4 Hypothyroïdie de grade 4 Hyperthyroïdie de grade 4 Insuffisance surrénale de grade 3 ou 4 Diabète de grade 4	Cesser définitivement le traitement[c].
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, s'il y a lieu.
	Diarrhée ou colite de grade 4	Cesser définitivement le traitement[c].
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].
Fonction hépatique **REMARQUE :** Pour les patients atteints d'un adénocarcinome rénal traités par **Opdivo SC en association avec le cabozantinib** et présentant des élévations des enzymes hépatiques, voir les directives posologiques qui suivent ce tableau.	*Patients présentant des taux d'AST/d'ALT/de bilirubine normaux au départ :*	
	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, s'il y a lieu.
	Élévation de grade 3 ou 4 des taux d'AST, d'ALT ou de bilirubine totale	Cesser définitivement le traitement[c].
Myocardite	Myocardite de grade 2	Interrompre le traitement jusqu'à la disparition des symptômes et la fin de la corticothérapie. Une reprise du traitement peut être envisagée après le rétablissement.
	Myocardite de grade 3 ou 4	Cesser définitivement le traitement[c].

Approved v1.0

Organe/système cible	Effet indésirable[a]	Modification du traitement
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 le taux de créatinine revienne à sa valeur initiale et que la corticothérapie soit terminée.
	Élévation de grade 3 ou 4 du taux de créatinine	Cesser définitivement le traitement[c].
Peau	Éruption cutanée de grade 3	Interrompre le traitement jusqu'à la disparition des symptômes et la fin de la corticothérapie.
	Cas soupçonné de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou de nécrolyse épidermique toxique (NET)	Interrompre le traitement.
	Éruption cutanée de grade 4 Cas confirmé de SSJ/NET	Cesser définitivement le traitement[c].
Autre	Réaction de grade 3	Interrompre le traitement jusqu'à la disparition ou l'atténuation des symptômes et la fin de la corticothérapie.
	Réaction de grade 4 ou réaction récurrente de grade 3, 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 7 Mises en garde et précautions pour les recommandations thérapeutiques.

Pédiatrique :

L'innocuité et l'efficacité d'Opdivo SC dans la population pédiatrique (< 18 ans) n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

4.4 Administration

Opdivo SC ne doit être administré que par injection sous-cutanée, aux doses indiquées. Il n'est pas destiné à être administré par voie intraveineuse. Opdivo SC doit être administré par un professionnel de la santé.

Approved v1.0

Opdivo SC est une solution injectable à usage unique, prête à l'emploi. Il ne doit pas être dilué.

Avant l'administration, inspecter visuellement la solution afin de vérifier l'absence de particules et de changement de couleur. Opdivo SC est une solution claire à opalescente, incolore à jaune. Jeter la solution si elle présente un changement de couleur ou si elle contient des particules étrangères autres que quelques particules translucides ou blanches. Ne pas agiter.

Préparation

Opdivo SC est compatible avec les matières suivantes : polypropylène, polycarbonate, polyéthylène, polyuréthane, polychlorure de vinyle, éthylène-propylène fluoré et acier inoxydable.

Une seringue, une aiguille de transfert et une aiguille hypodermique sont nécessaires pour prélever la solution Opdivo SC du flacon et l'injecter par voie sous-cutanée. Opdivo SC peut être injecté à l'aide d'une aiguille hypodermique de calibre 23 à 25 (3/8 po à 5/8 po) ou d'une aiguille papillon ailée.

- *600 mg de nivolumab pour injection sous-cutanée*
    - Laisser un flacon de 600 mg d'Opdivo SC atteindre la température ambiante
    - Prélever 5 mL (600 mg) d'Opdivo SC dans la seringue

    La seringue doit contenir au total 5 mL (600 mg) d'Opdivo SC.

    Ou

    - Laisser deux flacons de 300 mg d'Opdivo SC atteindre la température ambiante
    - Prélever 2,5 mL (300 mg) du premier flacon
    - À l'aide de la même seringue, prélever 2,5 mL (300 mg) du deuxième flacon

    La seringue doit contenir au total 5 mL (600 mg) d'Opdivo SC.

- *900 mg de nivolumab pour injection sous-cutanée*
    - Laisser un flacon d'Opdivo SC de 600 mg et un flacon d'Opdivo SC de 300 mg atteindre la température ambiante
    - Prélever 5 mL (600 mg) d'Opdivo SC du flacon de 600 mg
    - À l'aide de la même seringue, prélever 2,5 mL (300 mg) du flacon de 300 mg

    La seringue doit contenir au total 7,5 mL (900 mg) d'Opdivo SC.

    Ou

    - Laisser trois flacons de 300 mg d'Opdivo SC atteindre la température ambiante
    - À l'aide de la même seringue, prélever 2,5 mL (300 mg) d'Opdivo SC de chaque flacon dans la seringue.

    La seringue doit contenir au total 7,5 mL (900 mg) d'Opdivo SC.

- *1 200 mg de nivolumab pour injection sous-cutanée*
    - Laisser deux flacons de 600 mg d'Opdivo SC atteindre la température ambiante
    - Prélever 5 mL (600 mg) d'Opdivo SC du premier flacon
    - À l'aide de la même seringue, prélever 5 mL (600 mg) d'Opdivo SC du second flacon

    La seringue doit contenir au total 10 mL (1 200 mg) d'Opdivo SC.

    Ou

    - Laisser un flacon d'Opdivo SC de 600 mg et deux flacons d'Opdivo SC de 300 mg atteindre la température ambiante
    - Prélever 5 mL (600 mg) d'Opdivo SC du flacon de 600 mg
    - À l'aide de la même seringue, prélever 2,5 mL (300 mg) d'Opdivo SC de chaque flacon de 300 mg dans la seringue.

    La seringue doit contenir au total 10 mL (1 200 mg) d'Opdivo SC.

    Ou

    - Laisser quatre flacons de 300 mg d'Opdivo SC atteindre la température ambiante
    - À l'aide de la même seringue, prélever 2,5 mL (300 mg) d'Opdivo SC de chaque flacon dans la seringue.

    La seringue doit contenir au total 10 mL (1 200 mg) d'Opdivo SC.

Jeter toute solution inutilisée restant dans le flacon.

Si la dose doit être utilisée immédiatement, fixer une aiguille hypodermique de calibre 23 à 25 (3/8 po à 5/8 po) à la seringue. Si la dose ne doit pas être utilisée immédiatement, fixer un embout sur la seringue avant de l'entreposer. Pour éviter que l'aiguille hypodermique ne se bouche, fixer l'aiguille à la seringue immédiatement avant l'administration.

Conservation dans la seringue

Une fois prélevé dans la seringue, Opdivo SC doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, conserver la seringue :

- au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) et à l'abri de la lumière pendant un maximum de 7 jours.
    - Si la seringue a été conservée au réfrigérateur, la laisser atteindre la température ambiante avant l'administration.
    - À la température ambiante (entre 15 °C et 25 °C) et à la lumière ambiante pendant un maximum de 8 heures.
- Jeter la seringue si le temps de conservation dépasse ces limites. Ne pas congeler.

Administration

Approved v1.0

- Administrer la totalité du contenu de la seringue dans le tissu sous-cutané de l'abdomen ou de la cuisse en 3 à 5 minutes.
- En cas d'injections successives, alterner les points d'injection. Éviter d'injecter le produit dans des zones où la peau est sensible, rouge ou comporte des ecchymoses, ou dans les zones où il y a des cicatrices ou des grains de beauté. Si l'administration d'Opdivo SC est interrompue, poursuivre l'administration au même endroit ou à un autre endroit.
- Pendant le traitement par Opdivo SC, ne pas administrer d'autres médicaments par voie sous-cutanée au même point d'injection que celui utilisé pour Opdivo SC.

4.5 Dose oubliée

Si une dose prévue d'Opdivo SC a été oubliée, elle doit être administrée le plus tôt possible. Le calendrier d'administration doit être ajusté pour respecter l'intervalle posologique prescrit.

5 Surdose

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

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Pour aider à assurer la traçabilité des produits biologiques, les professionnels de la santé doivent consigner à la fois le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 9 : Formes pharmaceutiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée (SC)	Solution stérile pour injection 300 mg de nivolumab/2,5 mL (120 mg/mL) 600 mg de nivolumab/5 mL (120 mg/mL)	acide pentétique, chlorhydrate d'histidine monohydraté, eau pour injection, histidine, hyaluronidase humaine recombinante PH20 (rHuPH20)*, méthionine, polysorbate 80 et sucrose.

* Hyaluronidase humaine recombinante PH20 (rHuPH20) : enzyme utilisée pour augmenter la dispersion et l'absorption du nivolumab administré en association.

Description

Approved v1.0

Opdivo SC (nivolumab) pour injection sous-cutanée est une solution stérile, apyrogène, sans agent de conservation, à usage unique, claire à opalescente, incolore à jaune, essentiellement exempte de particules visibles. Opdivo SC est fourni à une concentration nominale de 120 mg/mL de nivolumab dans des flacons à usage unique de 300 mg et de 600 mg. Il contient les ingrédients inactifs suivants :

- chaque flacon unidose de 2,5 mL (débordement de 0,52 mL) contient de l'histidine (3,88 mg), du chlorhydrate d'histidine monohydraté (5,25 mg), de l'hyaluronidase (5 000 unités d'hyaluronidase/2,5 mL), de la méthionine (1,87 mg), de l'acide pentétique (0,049 mg), du polysorbate 80 (1,25 mg), du sucrose (214 mg) et de l'eau pour injection.
- chaque flacon unidose de 5 mL (débordement de 0,60 mL) contient de l'histidine (7,75 mg), du chlorhydrate d'histidine monohydraté (10,5 mg), de l'hyaluronidase (10 000 unités d'hyaluronidase/5 mL), de la méthionine (3,73 mg), de l'acide pentétique (0,1 mg), du polysorbate 80 (2,5 mg), du sucrose (428 mg) et de l'eau pour injection.

7 Mises en garde et précautions

Veuillez consulter la section 3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes.

Généralités

Opdivo SC (nivolumab) doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement du cancer.

Lorsqu'Opdivo SC est administré en association avec une chimiothérapie, consulter la monographie de ces agents pour connaître leur posologie.

Lorsqu'Opdivo SC est administré en association avec le cabozantinib, consulter la monographie du cabozantinib avant d'amorcer le traitement.

L'utilisation d'Opdivo SC en association avec l'ipilimumab n'a pas été autorisée.

Augmentation de la mortalité chez les patients atteints d'un myélome multiple (indication non approuvée) lorsque le nivolumab par voie intraveineuse est ajouté à un traitement associant un analogue de la thalidomide et la dexaméthasone.

Dans les essais cliniques à répartition aléatoire menés auprès de patients atteints d'un myélome multiple, l'ajout d'un anticorps anti-PD-1, dont le nivolumab par voie intraveineuse, à un traitement associant un analogue de la thalidomide et la dexaméthasone (un usage pour lequel aucun anticorps bloquant le PD-1 n'est approuvé) a entraîné une augmentation de la mortalité. Le traitement des patients atteints d'un myélome multiple au moyen d'un anticorps anti-PD-1 en association avec un analogue de la thalidomide et la dexaméthasone n'est pas recommandé hors du contexte des essais cliniques contrôlés.

Cancérogenèse et génotoxicité

Le pouvoir mutagène et cancérogène du nivolumab n'a pas été évalué.

Conduite et utilisation de machines

Le patient doit faire preuve de prudence lorsqu'il conduit un véhicule ou utilise une machine potentiellement dangereuse.

Système sanguin et lymphatique

Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH)

Des cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) ont été signalés en lien avec l'utilisation du nivolumab en monothérapie. Les patients doivent être suivis de près. Si l'on soupçonne une LHH, interrompre le traitement par Opdivo SC Si la LHH est confirmée, le traitement par Opdivo SC doit être cessé définitivement et un traitement de la LHH doit être instauré, selon ce qui est jugé médicalement approprié (voir 8 Effets indésirables).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Hépatotoxicité (nivolumab par voie intraveineuse en association avec le cabozantinib dans le traitement de l'adénocarcinome rénal)

Le nivolumab, lorsqu'il est administré par voie intraveineuse en association avec le cabozantinib, peut provoquer une hépatotoxicité, les élévations de grades 3 et 4 des taux d'ALT et d'AST étant plus fréquentes que lorsqu'il est administré seul (voir 8 Effets indésirables). Les enzymes hépatiques et la bilirubine doivent être mesurés avant d'instaurer le traitement, puis périodiquement tout au long de celui-ci. Envisager une surveillance plus fréquente que lorsque les médicaments sont administrés seuls. Des élévations tardives des taux d'enzymes hépatiques ont été signalées après l'arrêt du traitement. En cas d'élévation des enzymes hépatiques, interrompre le traitement par Opdivo SC et le cabozantinib et envisager l'administration de corticostéroïdes au besoin (voir 4 Posologie et administration et la monographie du cabozantinib)

Système immunitaire

Réactions indésirables à médiation immunitaire

Les effets indésirables observés avec les immunothérapies, comme Opdivo SC, peuvent différer de ceux observés avec les autres thérapies peuvent être graves et mettre en jeu le pronostic vital et peuvent exiger un traitement immunosuppresseur. Une détection précoce des réactions indésirables et une intervention rapide sont essentielles pour réduire au minimum les complications potentielles mettant en jeu le pronostic vital. 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.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance des signes et symptômes évocateurs de réactions indésirables à médiation immunitaire et pris en charge de façon appropriée avec une modification du traitement. Cesser définitivement le traitement par Opdivo SC 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.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance continue (pendant au moins 5 mois après la dernière dose), puisqu'une réaction indésirable à Opdivo SC 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 clinique malgré l'administration de corticostéroïdes.

Il ne faut pas reprendre l'administration d'Opdivo SC 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.

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Opdivo SC peut causer des endocrinopathies graves, notamment une hypothyroïdie, une hyperthyroïdie, une insuffisance surrénale (y compris une insuffisance corticosurrénale secondaire), une hypophysite (y compris une hypopituitarisme), un diabète sucré (y compris un diabète fulminant de type 1) et une acidocétose diabétique. Ces effets ont été observés durant le traitement par le nivolumab en monothérapie. 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, les douleurs abdominales, 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 8 Effets indésirables). Une hormonothérapie substitutive à long terme peut être nécessaire en présence d'endocrinopathies à médiation immunitaire.

En cas d'hypothyroïdie de grade 2 ou 3, interrompre le traitement par Opdivo SC et instaurer une hormonothérapie substitutive. En cas d'hyperthyroïdie de grade 2 ou 3, interrompre le traitement par Opdivo SC et instaurer un traitement antithyroïdien. En cas d'hypothyroïdie de grade 4 ou d'hyperthyroïdie de grade 4, cesser définitivement le traitement par Opdivo SC Envisager également l'administration de corticostéroïdes à raison de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone lorsque cela est indiqué sur le plan clinique. Si l'état du patient s'améliore, dans les cas de grade 2 ou 3, reprendre l'administration d'Opdivo SC après avoir réduit progressivement la dose de corticostéroïdes. La surveillance de la fonction thyroïdienne doit se poursuivre pour s'assurer que l'hormonothérapie substitutive est adéquate.

En cas d'insuffisance surrénale de grade 2, interrompre le traitement par Opdivo SC 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 Opdivo SC 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 de grade 2, interrompre le traitement par Opdivo SC et instaurer une hormonothérapie appropriée. En cas d'hypophysite de grade 3 ou 4, cesser définitivement le traitement par OPDIVO SC Envisager également l'administration de corticostéroïdes à raison de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone lorsque cela est indiqué sur le plan clinique. Si l'état du patient

s'améliore, dans les cas de grade 2, reprendre l'administration d'Opdivo SC 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'hormonothérapie substitutive est adéquate.

En cas de diabète de grade 3, interrompre le traitement par Opdivo SC et instaurer une insulinothérapie substitutive au besoin. La surveillance de la glycémie doit se poursuivre pour s'assurer que l'insulinothérapie substitutive est adéquate. En cas de diabète de grade 4, cesser définitivement le traitement par Opdivo SC.

Réactions indésirables gastro-intestinales à médiation immunitaire

Opdivo SC peut causer de graves cas de diarrhée ou de colite. Ces effets ont été observés durant le traitement par le nivolumab en monothérapie. 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. Des cas d'infection à cytomégalovirus (CMV)/de réactivation du virus ont été signalés chez des patients présentant une colite à médiation immunitaire réfractaire aux corticostéroïdes. Des examens visant à détecter les infections fécales (y compris recherche du CMV et d'autres virus, culture, détection de *Clostridium difficile*, d'œufs et de parasites) doivent être réalisés advenant l'apparition d'une diarrhée ou d'une colite afin d'exclure les causes infectieuses et d'autres causes (voir 8 Effets indésirables).

En présence de diarrhée ou de colite de grade 4, cesser définitivement le traitement par Opdivo SC 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 Opdivo SC 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 d'Opdivo SC 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 Opdivo SC.

En présence de diarrhée ou de colite de grade 2, interrompre le traitement par Opdivo SC 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 d'Opdivo SC 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 Opdivo SC.

Il faut envisager l'ajout d'un autre agent immunosuppresseur à la corticothérapie ou le remplacement de la corticothérapie dans les cas de colite à médiation immunitaire réfractaire aux corticostéroïdes si d'autres causes ont été exclues (dont l'infection à CMV/la réactivation du virus [diagnostiquées au moyen d'une épreuve PCR réalisée sur une biopsie] et autres causes virales, bactériennes et parasitaires).

Réactions indésirables hépatiques à médiation immunitaire

Opdivo SC peut causer des cas d'hépatotoxicité grave, y compris d'hépatite. Ces effets ont été observés durant le traitement par le nivolumab en monothérapie. 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 8 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 Opdivo SC 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 Opdivo SC 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 d'Opdivo SC 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 Opdivo SC.

Réactions indésirables pulmonaires à médiation immunitaire

Opdivo SC peut causer des pneumonites ou des pneumopathies interstitielles graves, dont des cas mortels. Ces effets ont été observés durant le traitement par le nivolumab en monothérapie. 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 8 Effets indésirables).

En présence d'une pneumonite de grade 3 ou 4, cesser définitivement le traitement par Opdivo SC 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 Opdivo SC 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 d'Opdivo SC 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 ou 4 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone et cesser définitivement le traitement par Opdivo SC.

Réactions indésirables rénales à médiation immunitaire

Opdivo SC peut causer des cas graves de néphrotoxicité, notamment de néphrite et d'insuffisance rénale. Ces effets ont été observés durant le traitement par le nivolumab en monothérapie. 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 8 Effets indésirables).

En présence d'une augmentation de grade 3 ou 4 du taux de créatinine sérique, cesser définitivement le traitement par Opdivo SC 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 Opdivo SC 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 d'Opdivo SC après avoir réduit progressivement la dose de corticostéroïdes. Si l'effet indésirable s'aggrave ou ne s'atténue pas

Approved v1.0

en dépit de la corticothérapie, augmenter la dose à 1 ou 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone et cesser définitivement le traitement par Opdivo SC.

Réactions indésirables cutanées à médiation immunitaire

Opdivo SC peut causer de graves éruptions cutanées. Ces effets ont été observés durant le traitement par le nivolumab en monothérapie.

Faire le suivi des patients pour déceler l'apparition d'une éruption cutanée. Interrompre l'administration d'Opdivo SC en présence d'une éruption cutanée de grade 3 et cesser définitivement l'administration en cas d'éruption cutanée de grade 4. Administrer des corticostéroïdes à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone dans les cas d'éruption cutanée 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 Opdivo SC et orienter le patient vers un service spécialisé à des fins d'évaluation et de traitement. En présence d'un cas confirmé de SSJ ou de NET, il est recommandé de cesser définitivement le traitement par Opdivo SC.

Encéphalite à médiation immunitaire

Opdivo SC peut causer une encéphalite à médiation immunitaire. Cet effet a été observé chez moins de 1 % des patients traités par le nivolumab par voie intraveineuse en monothérapie lors des essais cliniques, toutes doses et tous types de tumeurs confondus, dont des cas mortels.

Interrompre le traitement par Opdivo SC 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'imagerie par résonance magnétique (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 Opdivo SC chez les patients qui présentent une encéphalite à médiation immunitaire (voir 4 Posologie et administration).

Autres réactions indésirables à médiation immunitaire

Opdivo SC peut causer d'autres réactions indésirables à médiation immunitaire cliniquement significatives et potentiellement mortelles. Lors des essais cliniques sur le nivolumab par voie intraveineuse 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, myasthénie grave, méningite aseptique, gastrite, sarcoïdose, duodénite, myosite, myocardite, rhabdomyolyse et anémie aplastique. Des cas de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada et d'hypoparathyroïdie ont été signalés au cours de l'utilisation du nivolumab après l'approbation de commercialisation (voir 8 Effets indésirables).

Approved v1.0

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 Opdivo SC et administrer des corticostéroïdes. Si l'état du patient s'améliore, reprendre l'administration d'Opdivo SC après avoir réduit progressivement la dose de corticostéroïdes. Cesser définitivement le traitement par Opdivo SC 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.

Des cas d'anémie hémolytique auto-immune, dont certains d'issue fatale, ont été signalés avec le nivolumab par voie intraveineuse (voir 8 Effets indésirables). Les patients présentant des signes et des symptômes d'anémie devraient faire l'objet d'un bilan diagnostique immédiat pour déterminer s'ils présentent une anémie hémolytique auto-immune. Si l'on soupçonne une anémie hémolytique auto-immune, une consultation en hématologie est requise. D'après la gravité de l'anémie, définie par le taux d'hémoglobine, interrompre ou cesser définitivement le traitement par Opdivo SC Une transfusion de globules rouges peut être nécessaire dans les cas graves.

Des cas de myotoxicité (myosite, myocardite et rhabdomyolyse), certains d'issue fatale, ont été signalés avec le nivolumab par voie intraveineuse. Certains cas de myocardite peuvent être asymptomatiques, de sorte que le diagnostic de myocardite exige un indice élevé de suspicion. Par conséquent, les patients qui présentent des symptômes cardiaques ou cardiopulmonaires devraient faire l'objet d'un bilan diagnostique immédiat pour déterminer s'ils présentent une myocardite et être soumis à une surveillance étroite. En cas de suspicion de myocardite, on doit immédiatement instaurer un traitement au moyen d'une dose élevée de stéroïdes (prednisone ou méthylprednisolone à raison de 1 à 2 mg/kg/jour) et consulter rapidement un cardiologue pour un bilan diagnostique comprenant un électrocardiogramme, le dosage de la troponine et un échocardiogramme. D'autres examens peuvent être justifiés, selon le jugement du cardiologue, et peuvent comprendre l'IRM cardiaque. Une fois le diagnostic établi, le traitement par Opdivo SC en monothérapie. Dans le cas d'une myocardite de grade 3, l'administration d'Opdivo SC en monothérapie doit être cessée définitivement. (voir 4 Posologie et administration et 8 Effets indésirables).

Un rejet de greffe d'organe solide a été signalé chez des patients traités avec le nivolumab après la commercialisation du produit. Le traitement par Opdivo SC peut augmenter le risque de rejet chez les receveurs de greffe d'organe solide. Il convient de soupeser les bienfaits d'un traitement par Opdivo SC et le risque de rejet d'organe chez ces patients.

Des cas graves de maladie du greffon contre l'hôte d'apparition rapide, certains d'issue fatale, ont été signalés après la commercialisation du produit chez des patients traités par le nivolumab à la suite d'une allogreffe de cellules souches (voir 8 Effets indésirables).

Des complications, parfois mortelles, sont survenues chez certains patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) après la prise de nivolumab.

Les résultats préliminaires issus du suivi des patients ayant subi une ACSH après une précédente exposition au nivolumab ont révélé un nombre plus élevé que prévu de cas de maladie aiguë du greffon contre l'hôte et de mortalité liée à la greffe.

Ces complications peuvent survenir en dépit d'un traitement intermédiaire entre le blocage de PD-1 et l'ACSH.

Il faut surveiller étroitement les patients pour repérer toute complication liée à la greffe (telle qu'une maladie suraiguë du greffon contre l'hôte, une maladie aiguë du greffon contre l'hôte de grade 3 ou 4, un syndrome fébrile nécessitant des stéroïdes, une maladie veino-occlusive hépatique et d'autres réactions indésirables à médiation immunitaire) et intervenir rapidement, le cas échéant (voir 8 Effets indésirables).

Surveillance et examens de laboratoire

Les fonctions hépatique et thyroïdienne ainsi que la glycémie et les électrolytes doivent être évalués au début du traitement, puis périodiquement au cours de celui-ci. 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, éruption cutanée, prurit, maux de tête, fatigue, hypotension, altération des fonctions mentales, troubles visuels, douleur ou faiblesse musculaire et paresthésie.

CPNPC métastatique et épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou :

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 approuvée par Santé Canada. 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 ou d'un épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou 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 Opdivo SC.

Cancer de l'estomac, cancer de la jonction œsogastrique ou adénocarcinome œsophagien :

Les patients atteints d'un cancer positif pour le récepteur du facteur de croissance épidermique 2 humain (HER2), présentant un indice fonctionnel ECOG initial ≥ 2 ou ayant des métastases non traitées dans le système nerveux central (SNC) ont été exclus de l'étude clinique sur le cancer de l'estomac, le cancer de la jonction œsogastrique et l'adénocarcinome œsophagien. En l'absence de données, le nivolumab en association avec une chimiothérapie doit être utilisé avec prudence chez les sous-populations négatives pour HER2 (indice fonctionnel ECOG initial ≥ 2 ou présence de métastases non traitées dans le SNC), après un examen minutieux des bienfaits et des risques potentiels pour chaque patient.

Santé reproductive

Aucune étude sur la fertilité n'a été menée avec le nivolumab. Aviser les femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par Opdivo SC et pendant au moins cinq mois après l'administration de la dernière dose du médicament (voir 7.1.1 Grossesse).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Aucune étude adéquate et bien contrôlée sur l'administration du 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'organogenèse jusqu'à la mise bas a entraîné une augmentation du nombre d'avortements et de la mortalité chez les petits prématurés (voir **Partie 2**, 16 Toxicologie non clinique). 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. L'emploi d'Opdivo SC n'est pas recommandé pendant la grossesse à moins que les bienfaits cliniques escomptés l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

On ne sait pas si le nivolumab est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Étant donné que des anticorps sont sécrétés dans le lait maternel humain et qu'il y a un risque de réactions indésirables graves au nivolumab chez les nourrissons allaités, une décision doit être prise concernant l'interruption de l'allaitement ou du traitement avec Opdivo SC en tenant compte du bienfait du traitement avec Opdivo SC pour la mère.

7.1.3 Enfants et adolescents

L'innocuité et l'efficacité d'Opdivo SC n'ont pas été établies chez les enfants (< 18 ans) [voir 1.1 Pédiatrie]; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Veuillez consulter la monographie d'Opdivo pour obtenir des renseignements propres à l'indication concernant les personnes âgées. Il n'existe pas suffisamment de données qui permettent de comparer l'innocuité et l'efficacité d'Opdivo SC administré par voie sous-cutanée à celles du nivolumab administré par voie intraveineuse chez les personnes âgées.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

FORMULATION SOUS-CUTANÉE (Opdivo SC)

L'innocuité d'Opdivo SC a été évaluée dans le cadre de l'étude CHECKMATE-67T, un essai ouvert, multicentrique, à répartition aléatoire mené auprès de patients atteints d'un adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique déjà traité (voir 14 Études cliniques). Les patients ont reçu Opdivo SC par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines à raison de 1 200 mg (n = 247) ou le nivolumab par voie intraveineuse toutes les 2 semainefs à raison de 3 mg/kg (n = 245). La durée médiane du traitement était de 6,6 mois (intervalle : de 0 à 22,4).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 27,9 % des patients ayant reçu Opdivo SC. Le traitement à l'étude a été interrompu en raison d'effets indésirables chez 9,3 % des patients, et 34,4 % des patients ont dû interrompre le traitement en raison d'un effet indésirable.

La fréquence des effets indésirables de grades 3 à 5 était de 36,4 %. Des effets indésirables fatals sont survenus chez 3 patients (1,2 %) et incluaient (un cas par effet) : myocardite, myasthénie et complications de la colite.

Les effets indésirables graves les plus fréquents, signalés chez au moins 1 % des patients, étaient les suivants : épanchement pleural, pneumonite, hyperglycémie, hyperkaliémie et diarrhée.

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %) étaient les suivants : anémie, fatigue, douleur musculosquelettique, prurit, éruption cutanée, hausse du taux de créatinine sanguine, arthralgie et toux.

FORMULATION INTRAVEINEUSE (Opdivo)

Mélanome non résécable ou métastatique :

Dans l'étude CHECKMATE-066, des patients atteints d'un mélanome au stade avancé (non résécable ou métastatique) à gène *BRAF* V600 de type sauvage qui n'avaient jamais été traités ont reçu le nivolumab par voie intraveineuse à raison de 3 mg/kg toutes les 2 semaines (n = 206) ou la dacarbazine à 1 000 mg/m^2 toutes les 3 semaines (n = 205). Les patients traités par 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 CHECKMATE-067, 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 résécable ou métastatique) qui n'avaient jamais été traités. 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 76 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 % : 5,16-9,66) et le nombre médian de doses reçues a été de 15 (intervalle : de 1 à 77). 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 30 %, 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 40 %, pendant plus de 1 an.

Dans l'étude CHECKMATE-037, 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 1 000 mg/m^2 toutes les 3 semaines ou l'association carboplatine (ASC 6) et paclitaxel à 175 mg/m^2 toutes les 3 semaines. 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) pour le nivolumab et de 2 mois (intervalle : de 1 jour à 9,6+ mois) 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.

Traitement adjuvant du mélanome :

L'innocuité du nivolumab en monothérapie a été évaluée dans le cadre de l'étude CHECKMATE-238, une étude de phase III à répartition aléatoire (1:1) et à double insu au cours de laquelle 905 patients ayant subi une résection complète d'un mélanome de stade IIIB/c ou de stade IV ont reçu le nivolumab à raison de 3 mg/kg par perfusion intraveineuse de 60 minutes toutes les 2 semaines (n = 452) ou l'ipilimumab à 10 mg/kg (n = 453), administré par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines, pour un total de 4 doses, puis toutes les 12 semaines à compter de la 24^{e} semaine pendant une période allant jusqu'à 1 an. La durée médiane d'exposition au médicament était de 11,5 mois (IC à 95 % : 11,47, 11,53) chez les patients traités par le nivolumab et de 2,7 mois (IC à 95 % : 2,33, 3,25) chez les patients traités par l'ipilimumab. Dans cette étude toujours en cours, 74 % des patients ont reçu le nivolumab pendant plus de 6 mois.

L'innocuité du nivolumab en monothérapie a été évaluée dans le cadre de l'étude CHECKMATE-76K, une étude de phase III à répartition aléatoire (2:1) et à double insu au cours de laquelle 788 patients ayant subi une résection complète d'un mélanome de stade IIB ou de stade IIC ont reçu le nivolumab à 480 mg par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 4 semaines (n = 524) ou un placebo administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 4 semaines (n = 264) pendant une période allant jusqu'à 1 an. La durée médiane d'exposition était de 11,0 mois (intervalle : de 0,0 à 12,1) chez les patients traités par le nivolumab et de 11,0 mois (intervalle : de 0,0 à 12,7) chez les patients recevant le placebo. Dans cette étude toujours en cours, 77,5 % des patients ont reçu le nivolumab pendant plus de 6 mois.

CPNPC métastatique (déjà traité) :

Traitement de deuxième intention du 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 (CHECKMATE-017) ou d'un CPNPC non squameux métastatique (CHECKMATE-057) et d'une étude de phase II à groupe unique menée auprès de patients atteints d'un CPNPC squameux (CHECKMATE-063).

L'essai CHECKMATE-017 a été mené chez des patients atteints d'un CPNPC squameux métastatique dont la maladie avait progressé pendant ou après un doublet de chimiothérapie antérieur à base de platine. 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/m^2 (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) avec un nombre médian de 8 doses (intervalle : de

Approved v1.0

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) 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 CHECKMATE-057 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. 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/m^2 (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) 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.

Traitement néoadjuvant du CPNPC :

Traitement néoadjuvant du CPNPC résécable :

Étude CHECKMATE-816 :

L'innocuité du nivolumab administré en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine a été évaluée dans l'étude CHECKMATE-816, un essai ouvert multicentrique à répartition aléatoire mené auprès de patients atteints d'un CPNPC résécable. Les patients ont reçu soit le nivolumab à 360 mg administré en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine administré toutes les 3 semaines pendant 3 cycles, soit un doublet de chimiothérapie à base de platine administré toutes les 3 semaines pendant 3 cycles.

Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) étaient les suivants : nausées, constipation, vomissements, neutropénie, anémie, thrombocytopénie, fatigue, malaise, diminution de l'appétit, rash, alopécie, hoquet, et neuropathie périphérique.

Des effets indésirables graves sont survenus chez 30 % des patients ayant reçu le nivolumab en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine. Les effets indésirables graves les plus fréquents (> 2 %) étaient les suivants : pneumonie et vomissements.

Le traitement à l'étude par le nivolumab en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine a été arrêté définitivement en raison d'effets indésirables chez 10 % des patients, et l'administration d'au moins une dose a été suspendue chez 30 % des patients en raison d'un effet indésirable. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 1 %) entraînant l'arrêt permanent du nivolumab en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine étaient les suivants : réaction anaphylactique (1,7 %), diminution du nombre de neutrophiles (1,1 %) et fatigue (1,1 %).

Aucun décès dû à la toxicité du médicament à l'étude n'a été signalé chez les patients ayant reçu le nivolumab en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine.

Adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique (*déjà traité****) :***

Approved v1.0

L'innocuité du nivolumab a été évaluée dans le cadre d'un essai ouvert de phase III à répartition aléatoire (étude CHECKMATE-025). 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 une fois par jour par voie orale (n = 397). La durée médiane du traitement était de 5,5 mois (intervalle : de 0 à 29,6+ mois) 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) 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.

Adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique (jamais traité) :

Étude CHECKMATE-214

L'innocuité du nivolumab à 3 mg/kg, administré avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, a été évaluée dans le cadre de l'étude CHECKMATE-214, un essai ouvert à répartition aléatoire au cours duquel 1 082 patients atteints d'un adénocarcinome rénal au stade avancé jamais traité ont reçu le nivolumab à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses, puis le nivolumab en monothérapie à raison de 3 mg/kg (n = 547) toutes les 2 semaines ou le sunitinib administré par voie orale à raison de 50 mg par jour pendant 4 semaines, suivies d'une pause sans traitement de 2 semaines, chaque cycle (n = 535). La durée médiane du traitement était de 7,9 mois (intervalle : de 1 jour à 21,4+ mois) chez les patients traités par l'association nivolumab et ipilimumab, et de 7,8 mois (intervalle : de 1 jour à 20,2+ mois) chez les patients traités par le sunitinib. Au total, 79 % des patients ont reçu les quatre doses d'ipilimumab en association avec le nivolumab.

Le traitement à l'étude a été abandonné en raison d'effets indésirables chez 22 % des patients traités par l'association nivolumab et ipilimumab et 12 % des patients traités par le sunitinib. Des effets indésirables graves sont survenus chez 30 % des patients recevant l'association nivolumab et ipilimumab et 15 % des patients recevant le sunitinib. Les effets indésirables graves les plus fréquents, signalés chez au moins 1 % des patients, étaient les suivants : diarrhée, pneumonite, hypophysite, insuffisance surrénale, colite, hyponatrémie, hausse du taux d'ALT, pyrexie et nausées.

Dans l'étude CHECKMATE-214, des effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été signalés chez 46 % des patients recevant l'association nivolumab et ipilimumab et chez 63 % des patients recevant le sunitinib. Parmi les patients recevant le nivolumab en association avec l'ipilimumab, 169/547 (31 %) ont présenté la première réaction indésirable de grade 3 ou 4 durant la phase initiale de traitement d'association. Parmi les 382 patients de ce groupe qui sont ensuite passés à la monothérapie, 144 (38 %) ont présenté au moins une réaction indésirable de grade 3 ou 4 durant la phase de traitement en monothérapie. Avec un suivi plus long (minimum de 41,4 mois), les résultats relatifs à l'innocuité observés chez les patients

ayant reçu l'association nivolumab plus ipilimumab sont demeurés constants par rapport à l'analyse provisoire prédéterminée (suivi minimum de 17,5 mois).
Après un suivi minimum de 41.4 mois, il y a eu huit décès associés au nivolumab en association avec l'ipilimumab, comparativement à quatre chez les patients recevant le sunitinib.

Étude CHECKMATE-9ER

L'innocuité du nivolumab en association avec le cabozantinib a été évaluée dans l'étude CHECKMATE-9ER, une étude ouverte de phase III à répartition aléatoire menée chez des patients atteints d'un adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique n'ayant jamais été traités. Les patients ont reçu le nivolumab à 240 mg toutes les 2 semaines en association avec le cabozantinib à 40 mg par voie orale 1 fois par jour (n = 320) ou le sunitinib à 50 mg 1 fois par jour par voie orale pendant 4 semaines de traitement, suivies de 2 semaines sans traitement (n = 320). Le cabozantinib pouvait être interrompu ou réduit à 20 mg par jour ou à 20 mg tous les 2 jours. La durée médiane du traitement était de 14,3 mois (intervalle : de 0,2 à 27,3 mois) chez les patients traités par le nivolumab et le cabozantinib et de 9,2 mois (intervalle : de 0,8 à 27,6 mois) chez les patients traités par le sunitinib. Dans cet essai, 82,2 % des patients du groupe nivolumab et cabozantinib ont été exposés au traitement pendant plus de 6 mois et 60,3 % d'entre eux ont été exposés au traitement pendant plus d'un an.

Chez les patients traités par le nivolumab en association avec le cabozantinib, on a observé des augmentations de grades 3 et 4 des taux d'ALT (9,8 %) et d'AST (7,9 %) à une fréquence plus élevée qu'avec le nivolumab en monothérapie. Chez les patients présentant des augmentations de grade ≥ 2 des taux d'ALT ou d'AST (n = 83) : le délai médian d'apparition était de 2,3 mois (intervalle : 2,0 à 88,3 semaines); 28 % ont reçu des corticostéroïdes à action générale pendant une durée médiane de 1,7 semaine (intervalle : 0,9 à 52,3 semaines); et 89 % des cas ont montré une résolution vers le grade 0 ou 1 après un délai médian de 2,1 semaines (intervalle : 0,4 à 83,6+ semaines). Parmi les 44 patients chez qui on a repris l'administration du nivolumab en monothérapie (n = 11), du cabozantinib en monothérapie (n = 9) ou de l'association des deux agents (n = 24), on a observé une récurrence des augmentations des taux d'AST ou d'ALT de grade ≥ 2 chez 2 patients recevant le nivolumab, 2 patients recevant le cabozantinib et 7 patients recevant l'association nivolumab et cabozantinib.

Des effets indésirables de grade 3-4 sont survenus chez 70 % des patients recevant le nivolumab et le cabozantinib. Les effets indésirables les plus fréquents (³ 5 %) de grade 3-4 étaient les suivants : hypertension, hyponatrémie, syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, fatigue, diarrhée, augmentation du taux de lipase, augmentation des taux de transaminases, hypophosphatémie et embolie pulmonaire.

Des effets indésirables graves sont survenus chez 46 % des patients recevant le nivolumab et le cabozantinib. Les effets indésirables graves les plus fréquents (³ 1 %) étaient les suivants : diarrhée, pneumonite, embolie pulmonaire, pneumonie, insuffisance surrénale, hyponatrémie, infection des voies urinaires et pyrexie.

Il y a eu un (0,3 %) décès lié au traitement chez les patients recevant le nivolumab et le cabozantinib. La cause du décès était une perforation de l'intestin grêle. Dans les 100 jours suivant la dernière dose du traitement à l'étude, 9 sujets (2,8 %) sont décédés d'une cause non liée à la progression de la maladie ou au traitement à l'étude et classifiée comme « autre » par l'investigateur, soit les suivantes : perforation

intestinale, perforation intestinale secondaire à une radiolésion, hémorragie gastro-intestinale supérieure, arrêt cardiorespiratoire, arrêt cardiaque, choc septique, hyponatrémie, hypoglycémie et douleur.

Des effets indésirables entraînant l'arrêt permanent du nivolumab, du cabozantinib ou des deux agents sont survenus chez 19,7 % des patients : 6,6 % recevant le nivolumab seul, 7,5 % recevant le cabozantinib seul et 5,6 % recevant les deux médicaments en raison du même effet indésirable survenant au même moment. Des effets indésirables entraînant une interruption du traitement ou une réduction de la dose du nivolumab, du cabozantinib ou des deux agents sont survenus chez 83,4 % des patients : 3,1 % recevant le nivolumab seul, 46,3 % recevant le cabozantinib seul, 21,3 % recevant les deux médicaments en raison du même effet indésirable survenant au même moment, et 6,3 % recevant les deux médicaments de façon séquentielle. Au total, 56 % des sujets traités par le cabozantinib ont vu leur dose réduite, et le délai médian avant la première réduction de la dose en raison d'un effet indésirable était de 98 jours. Aucune réduction de la dose du nivolumab n'était permise.

Épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou récurrent ou métastatique :

L'innocuité du nivolumab a été évaluée dans le cadre d'un essai ouvert de phase III à répartition aléatoire (étude CHECKMATE-141) mené auprès de patients atteints d'un épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou récurrent ou métastatique dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement à base de platine. Les patients ont reçu le nivolumab (n = 236) à raison de 3 mg/kg toutes les 2 semaines, administré par voie intraveineuse sur 60 minutes, ou un des traitements suivants au choix de l'investigateur : cétuximab (n = 13) à raison d'une dose d'attaque de 400 mg/m^2 suivie de 250 mg/m^2 une fois par semaine, méthotrexate (n = 46) à raison de 40 à 60 mg/m^2 une fois par semaine ou docetaxel (n = 52) à raison de 30 à 40 mg/m^2 une fois par semaine. La durée médiane du traitement était de 1,9 mois (intervalle : de 0,03 à 16,1+ mois) chez les patients ayant reçu le nivolumab et de 1,9 mois (intervalle : de 0,03 à 9,1 mois) chez les patients ayant reçu un traitement choisi par l'investigateur. Dans cet essai, 18 % des patients ont reçu le nivolumab pendant plus de 6 mois et 2,5 % l'ont reçu pendant plus de 1 an.

Dans l'étude CHECKMATE-141, le traitement à l'étude a été abandonné en raison d'effets indésirables chez 4 % des patients traités par le nivolumab et 10 % des patients recevant le traitement choisi par l'investigateur. L'administration du médicament a été retardée en raison d'un effet indésirable chez 24 % des patients traités par le nivolumab. Des effets indésirables graves sont survenus chez 7 % des patients recevant le nivolumab et 15 % des patients recevant le traitement choisi par l'investigateur.

Il y a eu 2 décès liés au traitement associés au nivolumab (pneumonite et hypercalcémie), comparativement à aucun chez les patients recevant le traitement choisi par l'investigateur.

CCRm caractérisé par une IM-E ou une SRM de l'ADN :

L'innocuité du nivolumab en association avec l'ipilimumab a été évaluée dans le cadre de l'étude CHECKMATE-142, une étude ouverte multicentrique, sans répartition aléatoire, avec groupes parallèles multiples.

Dans le cadre de l'étude CHECKMATE-142, 119 patients atteints de CCRm ont reçu l'association nivolumab à 3 mg/kg et ipilimumab à 1 mg/kg toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses, puis le nivolumab à

3 mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. La durée médiane du traitement était de 24,9 mois (intervalle : de 0 à 44+ mois). Les patients ont reçu un nombre médian de 51,0 doses (intervalle : de 1 à 93) du nivolumab et de 4,0 doses (intervalle : de 1 à 4) d'ipilimumab.

Dans cette étude toujours en cours, 64,7 % des patients ont reçu le nivolumab en association avec l'ipilimumab pendant plus de 1 an.

Le traitement par le nivolumab a été interrompu en raison d'effets indésirables chez 13 % des patients recevant le traitement d'association. Des effets indésirables graves sont survenus chez 22,7 % des patients recevant le nivolumab en association avec l'ipilimumab. Les effets indésirables graves les plus fréquents (³ 1 %) ont été les suivants : colite (2,5 %), douleur abdominale (1,7 %), hypophysite (1,7 %), pyrexie (2,5 %), hausse des transaminases (1,7 %), anémie (1,7 %) et lésion rénale aiguë (1,7 %).

Traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique ayant été réséqué :

L'innocuité du nivolumab a été évaluée dans le cadre de l'étude CHECKMATE-577, un essai multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo mené auprès de 792 patients traités pour un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique ayant été réséqué qui présentaient une maladie résiduelle pathologique à la suite d'une CRT. L'essai excluait les patients qui n'avaient reçu aucune CRT concomitante avant l'intervention chirurgicale, ou qui présentaient une maladie de stade IV résécable, une maladie auto-immune ou toute affection nécessitant un traitement à action générale par des corticostéroïdes (> 10 mg de prednisone par jour ou l'équivalent) ou d'autres médicaments immunosuppresseurs. Les patients ont reçu soit le nivolumab à 240 mg soit un placebo par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 2 semaines pendant 16 semaines, suivi du nivolumab à 480 mg ou d'un placebo par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 4 semaines à partir de la semaine 17. Les patients ont été traités jusqu'à l'apparition d'une récidive de la maladie ou d'une toxicité inacceptable, ou pendant une durée totale maximale de 1 an. La durée médiane d'exposition était de 10,14 mois (intervalle : de < 0,1 à 14,2 mois) chez les patients traités par le nivolumab et de 8,99 mois (intervalle : de < 0,1 à 15 mois) chez les patients traités par le placebo. Parmi les patients qui ont reçu le nivolumab, 61,1 % ont été exposés pendant plus de 6 mois et 54,3 %, pendant plus de 9 mois.

Dans l'étude CHECKMATE-577, des effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été signalés chez 13,3 % des patients recevant le nivolumab et chez 5,8 % des patients recevant le placebo. Des effets indésirables graves sont survenus chez 33 % des patients recevant le nivolumab. Une réaction indésirable grave signalée chez ≥ 2 % des patients qui ont reçu le nivolumab était la pneumonite. Un cas d'infarctus du myocarde mortel est survenu chez un patient traité par le nivolumab qui présentait de multiples maladies concomitantes importantes.

Le traitement par le nivolumab a été abandonné en raison de réactions indésirables chez 12 % des patients et reporté chez 28 % des patients.

Cancer de l'estomac, cancer de la jonction œsogastrique ou adénocarcinome œsophagien (jamais traités) :

Traitement de première intention du cancer de l'estomac, du cancer de la jonction œsogastrique ou de

l'adénocarcinome œsophagien :

L'innocuité du nivolumab administré en association avec une chimiothérapie a été évaluée dans l'étude CHECKMATE-649, un essai ouvert multicentrique à répartition aléatoire mené auprès de patients atteints d'un cancer de l'estomac, d'un cancer de la jonction œsogastrique ou d'un adénocarcinome œsophagien au stade avancé ou métastatique jamais traité. Les patients atteints d'un cancer positif pour HER2, présentant un indice fonctionnel ECOG initial ≥ 2 ou ayant des métastases non traitées dans le SNC ont été exclus de l'essai. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir le nivolumab en association avec une chimiothérapie ou uniquement une chimiothérapie. Les patients ont reçu l'un des traitements suivants :

- Nivolumab à 240 mg en association avec FOLFOX (fluorouracile, leucovorine et oxaliplatine) toutes les 2 semaines ou FOLFOX toutes les 2 semaines.
- Nivolumab à 360 mg en association avec CapeOX (capécitabine et oxaliplatine) toutes les 3 semaines ou CapeOX toutes les 3 semaines.

Les patients ont reçu le nivolumab en association avec une chimiothérapie ou une chimiothérapie seule jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité intolérable, ou jusqu'à 2 ans (pour le nivolumab seulement). Parmi les patients qui ont reçu le nivolumab et une chimiothérapie (n = 782), 54 % ont été exposés pendant plus de 6 mois et 28 % pendant plus d'un an.

Des effets indésirables fatals sont survenus chez 16 patients (2 %) traités par le nivolumab en association avec une chimiothérapie; il s'agissait notamment de pneumonite (4 patients), de neutropénie fébrile (2 patients), d'accident vasculaire cérébral (2 patients), de toxicité gastro-intestinale, de mucosite intestinale, de choc septique, de pneumonie, d'infection, de saignement gastro-intestinal, de thrombose vasculaire mésentérique et de coagulation intravasculaire disséminée. Des effets indésirables fatals sont survenus chez 4 patients (0,5 %) recevant la chimiothérapie seule; il s'agissait de thromboembolie pulmonaire, d'asthénie accompagnée d'hypoxie grave, de toxicité du médicament à l'étude avec diarrhée et de pneumonie interstitielle (1 patient pour chaque effet).

Dans le cadre de l'étude CHECKMATE-649, des effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été signalés chez 59,1 % des patients ayant reçu le nivolumab en association avec une chimiothérapie et chez 44,5 % des patients ayant reçu une chimiothérapie seule. Des effets indésirables graves sont survenus chez 22 % des patients recevant le nivolumab en association avec une chimiothérapie. Le traitement par le nivolumab en association avec une chimiothérapie a été interrompu en raison d'effets indésirables chez 36 % des patients, et l'administration d'au moins une dose a été suspendue chez 67 % des patients. La neuropathie périphérique et la neuropathie sensorielle périphérique sont les effets indésirables les plus fréquents qui ont conduit à l'arrêt du traitement par le nivolumab en association avec une chimiothérapie.

Les effets indésirables graves les plus fréquents, signalés chez ≥ 2 % des patients recevant le nivolumab en association avec une chimiothérapie étaient les suivants : diarrhée, neutropénie fébrile et pneumonite.

Après un suivi minimum de 12,1 mois, les effets indésirables les plus fréquents étaient la neuropathie périphérique (50 %), la neutropénie (43 %), les nausées (41 %), la thrombocytopénie (36 %), la fatigue

(33 %), la diarrhée (32 %), l'anémie (28 %), les vomissements (25 %), la diminution de l'appétit (20 %), l'augmentation des transaminases (18 %), le rash (14 %), le syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire (12 %) et la hausse du taux de lipase (11 %). La durée médiane du traitement était de 6,8 mois (IC à 95 % : 6,11; 7,36) pour le nivolumab en association avec une chimiothérapie et de 4,9 mois (IC à 95 % : 4,47; 5,29) pour la chimiothérapie.

Traitement adjuvant du carcinome urothélial :

L'innocuité du nivolumab a été évaluée dans le cadre de l'étude CHECKMATE-274, un essai multicentrique de phase III à répartition aléatoire et à double insu évaluant le traitement adjuvant par nivolumab par rapport au placebo chez des patients adultes ayant subi une résection radicale d'un CU ayant pris naissance dans la vessie ou les voies urinaires supérieures (bassinet rénal ou uretère) et présentant un risque élevé de récidive. L'étude CHECKMATE-274 comptait 709 patients (353 et 356 répartis aléatoirement dans les groupes nivolumab et placebo, respectivement), parmi lesquels 699 ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude (351 dans le groupe nivolumab et 348 dans le groupe placebo). Les patients ont reçu le nivolumab à raison de 240 mg par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 2 semaines jusqu'à l'apparition d'une récidive ou d'une toxicité, pendant au maximum 1 an. La durée médiane du traitement était de 8,77 mois (intervalle : de 0 à 12,5 mois) dans le groupe nivolumab et de 8,21 mois (intervalle : de 0 à 12,6 mois) dans le groupe placebo. Parmi tous les patients traités, le degré d'exposition était approximativement le même dans le groupe nivolumab et dans le groupe placebo (19,0 doses par rapport à 18,0 doses).

Vingt-deux patients (6,3 %) du groupe recevant le traitement et 17 patients (4,9 %) du groupe recevant le placebo sont décédés de causes autres que la progression de la maladie. Dans le groupe recevant le traitement, 2 patients (0,6 %) sont décédés d'une pneumonite dont la cause a été attribuée au traitement par le nivolumab. Des décès qui ont été attribués à d'autres raisons et qui n'ont pas été considérés comme étant liés au médicament à l'étude ont été signalés chez 17 (4,8 %) des sujets du groupe nivolumab. Les causes de ces décès comprenaient la septicémie et le choc septique (3), la thromboembolie pulmonaire (2), la progression d'un nouveau cancer primitif du poumon, la détérioration générale de l'état clinique, la mort subite, les complications liées à une intervention chirurgicale, la perforation de l'intestin, la rupture de l'aorte abdominale, la méningite, l'insuffisance rénale et la septicémie, la syncope et l'insuffisance cardiaque, la fibrillation auriculaire avec réponse ventriculaire rapide, l'insuffisance cardiopulmonaire ainsi que l'insuffisance hépatique et le décès. La cause du décès chez 3 patients du groupe nivolumab est inconnue.

Le traitement par le nivolumab a été abandonné en raison d'effets indésirables chez 13 % des patients; les effets indésirables le plus fréquemment rapportés étaient les suivants : pneumonite, rash, hausse du taux d'alanine aminotransférase et colite. Le traitement par le nivolumab a été reporté en raison d'effets indésirables chez 16 % des patients; les effets indésirables le plus fréquemment rapportés étaient les suivants : diarrhée, hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux de lipase, hausse du taux de créatinine sanguine et hyperthyroïdie.

Des effets indésirables graves sont survenus chez 9 % des patients. Les effets indésirables graves le plus fréquemment signalés ont été les suivants : pneumonite, colite et lésion rénale aiguë (0,9 % chacun). Les effets indésirables les plus fréquents (signalés chez ³ 10 % des patients) ont été le rash, la

Approved v1.0

fatigue/l'asthénie, le prurit, les troubles de la thyroïde et la diarrhée. Des effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été signalés chez 17,9 % des patients traités par le nivolumab et chez 7,2 % des patients recevant le placebo.

Traitement de première intention du carcinome urothélial non résécable ou métastatique :

L'innocuité du nivolumab a été évaluée dans le cadre de l'étude CHECKMATE-901, un essai ouvert à répartition aléatoire mené auprès de 608 patients candidats au traitement par le cisplatine et atteints d'un carcinome urothélial non résécable ou métastatique. Les patients ont reçu soit le nivolumab à raison de 360 mg en association avec le cisplatine et la gemcitabine toutes les 3 semaines pendant un maximum de 6 cycles, puis le nivolumab en monothérapie à raison de 480 mg toutes les 4 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité intolérable, ou jusqu'à 2 ans (n = 304), soit une chimiothérapie à base de cisplatine et de gemcitabine toutes les 3 semaines pendant un maximum de 6 cycles (n = 288). Les patients qui arrêtaient uniquement le cisplatine pouvaient passer au carboplatine.

La durée médiane du traitement était de 7,4 mois (intervalle : de 0,0 à 47,9 mois) chez les patients qui recevaient le nivolumab en association avec la chimiothérapie, et de 3,7 mois (intervalle : de 0,0 à 14,3 mois) chez les patients qui recevaient la chimiothérapie administrée seule.

Des effets indésirables graves liés au traitement sont survenus chez 24,7 % des patients traités par le nivolumab en association avec la chimiothérapie. Les effets indésirables graves liés au traitement les plus fréquents, signalés chez ≥ 2 % des patients ayant reçu le nivolumab en association avec la chimiothérapie, étaient les suivants : thrombocytopénie (4,0 %), lésion rénale aiguë (2,6 %) et anémie (2,0 %). Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents (signalés chez ≥ 20 % des patients) étaient l'anémie, la neutropénie, les nausées, la fatigue, la thrombocytopénie, une diminution de l'appétit, une diminution du nombre de globules blancs et l'éruption cutanée. Des effets indésirables liés au traitement de grade 3 ou 4 ont été signalés chez 61,5 % des patients traités par le nivolumab en association avec la chimiothérapie et chez 51,4 % de ceux ayant reçu la chimiothérapie administrée seule.

Des réactions indésirables mortelles et considérées comme étant liées au traitement sont survenues chez 7 (2,3 %) patients traités par le nivolumab en association avec la chimiothérapie. Elles incluaient une septicémie (2 patients), une myocardite, une insuffisance surrénalienne, une lésion rénale aiguë, une thrombocytopénie et un choc hypovolémique (1 patient pour chaque réaction). Il y a eu deux (0,7 %) décès en raison d'une insuffisance rénale aiguë et d'un choc septique (1 patient pour chaque réaction) parmi les patients ayant reçu la chimiothérapie seule.

Le traitement par le nivolumab et/ou la chimiothérapie ont été abandonnés ou reportés en raison d'effets indésirables liés au traitement chez 21,1 % et 61,5 % des patients, respectivement. La chimiothérapie administrée en monothérapie a été abandonnée ou reportée en raison d'effets indésirables liés au traitement chez 17,4 % et 50,0 % des patients, respectivement.

Carcinome épidermoïde de l'œsophage non résécable ou métastatique :

L'innocuité du nivolumab administré en association avec une chimiothérapie ou l'ipilimumab a été évaluée dans l'étude CHECKMATE-648, un essai ouvert multicentrique à répartition aléatoire et contrôlé

par comparateur actif mené auprès de patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique n'ayant pas reçu de traitement antérieur (voir 14 Études cliniques).

Parmi les patients ayant reçu le nivolumab en association avec l'ipilimumab ou une chimiothérapie, PD-L1 était exprimé par au moins 1 % des cellules tumorales chez 158 (49 %) et 156 (48 %) d'entre eux, respectivement.

Les patients ont reçu l'un des traitements suivants :

- Nivolumab à 240 mg aux jours 1 et 15, 5-FU (fluorouracile) à 800 mg/m^2/jour par voie intraveineuse du jour 1 au jour 5 (durant 5 jours) et cisplatine à 80 mg/m^2 par voie intraveineuse au jour 1 (d'un cycle de 4 semaines).
- Nivolumab à 3 mg/kg toutes les 2 semaines, en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg toutes les 6 semaines.
- 5-FU (fluorouracile) à 800 mg/m^2/jour par voie intraveineuse du jour 1 au jour 5 (durant 5 jours) et cisplatine à 80 mg/m^2 par voie intraveineuse au jour 1 (d'un cycle de 4 semaines).

Traitement de première intention de carcinome épidermoïde de l'œsophage non résécable ou métastatique : en association avec l'ipilimumab

Parmi les patients qui ont reçu le nivolumab en association avec l'ipilimumab, 28 % ont été exposés pendant plus de 6 mois et 15 % pendant plus d'un an. La durée médiane de l'exposition était de 2,8 mois (intervalle : de 0 à 24 mois).

Des effets indésirables fatals liés au traitement sont survenus chez 5 (1,6 %) patients ayant reçu le nivolumab en association avec l'ipilimumab et incluaient la pneumonite, la pneumopathie interstitielle, l'embolie pulmonaire et le syndrome de détresse respiratoire aigu. Des effets indésirables graves sont survenus chez 69 % des patients recevant le nivolumab en association avec l'ipilimumab. Le traitement par le nivolumab et/ou l'ipilimumab a été a été abandonné ou reporté en raison d'effets indésirables chez 23 % et 47 % des patients, respectivement.

Les effets indésirables graves les plus fréquents signalés chez au moins 2 % des patients ayant reçu le nivolumab en association avec l'ipilimumab étaient les suivants : pneumonie (9,6 %), pyrexie (4,3 %), pneumonite (4,0 %), pneumonie par aspiration (3,7 %), dysphagie (3,7 %), fonction hépatique anormale (2,8 %), diminution de l'appétit (2,8 %), insuffisance surrénale (2,5 %) et déshydratation (2,5 %). Les effets indésirables les plus fréquents signalés chez au moins 20 % des patients traités par le nivolumab en association avec l'ipilimumab étaient les suivants : rash, pyrexie, nausées, diarrhée, fatigue et constipation.

Traitement de première intention de carcinome épidermoïde *de l'œsophage non résécable ou métastatique : en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine*

Parmi les patients qui ont reçu le nivolumab en association avec une chimiothérapie, 48 % ont été exposés pendant plus de 6 mois et 20 %, pendant plus d'un an. La durée médiane de l'exposition était de 5,7 mois (intervalle : de 0,1 à 30,6 mois).

Approved v1.0

Des effets indésirables fatals liés au traitement sont survenus chez 5 (1,6 %) patients ayant reçu le nivolumab en association avec une chimiothérapie et incluaient la pneumonite, la pneumatose intestinale, la pneumonie et la lésion rénale aiguë. Des effets indésirables graves sont survenus chez 62 % des patients recevant le nivolumab en association avec une chimiothérapie. Le traitement par le nivolumab et/ou la chimiothérapie a été abandonné ou reporté en raison d'effets indésirables chez 39 % et 71 % des patients, respectivement.

Les effets indésirables graves les plus fréquents signalés chez au moins 2 % des patients ayant reçu le nivolumab en association avec une chimiothérapie étaient les suivants : pneumonie (10,6 %), dysphagie (6,5 %), sténose œsophagienne (2,9 %), lésion rénale aiguë (2,9 %) et pyrexie (2,3 %). Les effets indésirables les plus fréquents signalés chez au moins 20 % des patients traités par le nivolumab en association avec une chimiothérapie étaient les suivants : nausées, diminution de l'appétit, constipation, stomatite, fatigue, diarrhée et vomissements.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Le nivolumab est associé le plus fréquemment à des réactions indésirables résultant d'une activité immunitaire accrue ou excessive (voir 7 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 Opdivo SC (voir 7 Mises en garde et précautions).

FORMULATION SOUS-CUTANÉE (Opdivo SC)

CHECKMATE-67T :

Le Tableau 10 présente la liste des effets indésirables observés dans le cadre de l'étude CHECKMATE-67T après une exposition à Opdivo SC (administré par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines à raison de 1 200 mg) pendant une durée médiane de traitement de 6,6 mois (intervalle : de 0 à 22,4 mois) ou au nivolumab administré par voie intraveineuse (perfusion intraveineuse de 3 mg/kg toutes les 2 semaines) pendant une durée médiane de traitement de 7,69 mois (intervalle : de 0 à 24 mois).

Tableau 10 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients traités par Opdivo SC dans le cadre de l'étude CHECKMATE-67T

Effet indésirable (classe de système organique/terme privilégié)	Opdivo SC (n = 247)		Nivolumab par voie i.v. (n = 245)	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Troubles sanguins et lymphatiques				

Approved v1.0

Effet indésirable (classe de système organique/terme privilégié)	Opdivo SC (n = 247)		Nivolumab par voie i.v. (n = 245)	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Éosinophilie	2,0	0	2,4	0
Troubles endocriniens				
Hypothyroïdie[a]	9,7	0	12,2	0
Insuffisance surrénale	2,0	1,2	0,8	0
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	9,7	0,4	13,5	0,4
Douleur abdominale[b]	9,7	0	9,0	0,4
Nausées	8,1	0	9,0	0
Constipation	7,7	0	6,1	0
Vomissements	6,1	0,4	4,9	0
Sécheresse de la bouche	2,0	0	1,6	0
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Fatigue[c]	19,8	2,4	24,9	3,3
Réaction au point d'injection[d]	6,9	0	0	0
Œdème[e]	5,7	0,4	10,6	0,8
Pyrexie[f]	2,4	0	5,3	0
Investigations				
Perte de poids	4,5	0	7,8	1,2
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hyperglycémie	9,3	2,4	13,1	2,0
Diminution de l'appétit	8,9	0	11,4	0,8
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Douleur musculosquelettique[g]	20,2	1,2	29,4	2,4
Arthralgie	11,7	0,4	15,9	0,4
Arthrite[h]	2,8	0	1,2	0
Troubles du système nerveux				

Approved v1.0

Effet indésirable (classe de système organique/terme privilégié)	Opdivo SC (n = 247)		Nivolumab par voie i.v. (n = 245)	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Neuropathie périphérique[i]	1,6	0	1,2	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Prurit	16,2	0,4	21,2	0
Éruption cutanée[j]	13,4	1,2	11,8	1,2
Sécheresse de la peau	1,6	0	1,6	0
Érythème	1,2	0	1,2	0
Psoriasis	1,2	0	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux[k]	10,9	0	11,4	0
Dyspnée[l]	4,9	2,0	8,6	0,4
Pneumonite[m]	4,9	1,6	2,4	0,4

Les données relatives à l'incidence présentées dans ce tableau sont fondées sur les déclarations d'effets indésirables survenus en cours de traitement.

[a] Inclut l'hypothyroïdie, l'hypothyroïdie auto-immune, l'hypothyroïdie centrale et l'hypothyroïdie primaire.

[b] Inclut la douleur abdominale, la gêne abdominale, la douleur dans la partie inférieure de l'abdomen, la douleur dans la partie supérieure de l'abdomen et la sensibilité abdominale.

[c] Inclut la fatigue et l'asthénie.

[d] Inclut les réactions au point d'injection, l'érythème au point d'injection, la douleur au point d'application, l'œdème au point d'injection, la douleur au point d'injection, l'érythème au point d'application, l'éruption cutanée au point d'application, le changement de couleur de la peau au point d'injection, l'inflammation au point d'injection et le prurit au point d'injection.

[e] Inclut l'œdème, l'œdème généralisé, l'œdème périphérique, l'enflure périphérique et l'enflure.

[f] Inclut la pyrexie, l'augmentation de la température corporelle et la fièvre associée aux tumeurs.

[g] Inclut la douleur musculosquelettique, la dorsalgie, la douleur osseuse, la douleur thoracique musculosquelettique, le malaise musculosquelettique, la myalgie, la myalgie intercostale, la douleur cervicale, la douleur aux extrémités, la douleur sacro-iliaque et la douleur à la colonne vertébrale.

[h] Inclut l'arthrite, l'arthrite auto-immune, l'arthrose, la polyarthrite et l'arthrite séronégative.

[i] Inclut la neuropathie périphérique, la dysesthésie, l'hyperesthésie, l'hypoesthésie, la neuropathie motrice périphérique, la parésie périphérique, la neuropathie sensorimotrice périphérique et la neuropathie sensorielle périphérique.

[j] Inclut l'éruption cutanée, la dermatite, la dermatite acnéiforme, la dermatite allergique, la dermatite atopique, la dermatite bulleuse, la dermatite exfoliative, la dermatite psoriasiforme, la toxidermie, l'érythrodermie, l'éruption cutanée érythémateuse, l'éruption cutanée folliculaire, l'éruption cutanée maculaire, l'éruption cutanée maculopapuleuse, l'éruption cutanée morbiliforme, l'éruption cutanée papuleuse, l'éruption cutanée prurigineuse, l'éruption cutanée vésiculaire et l'éruption cutanée pustuleuse.

[k] Inclut la toux et la toux productive.

[l] Inclut la dyspnée et la dyspnée à l'effort.

[m] Inclut la pneumonite et la pneumopathie interstitielle.

<u>Réactions indésirables à médiation immunitaire</u>

Approved v1.0

Tableau 11 : Réactions indésirables à médiation immunitaire chez les patients traités par Opdivo SC et par le nivolumab par voie intraveineuse dans le cadre de l'étude CHECKMATE-67T

Catégorie	Gravité	Nivolumab par voie SC (n = 247)	Nivolumab par voie i.v. (n = 245)
Endocrinopathies à médiation immunitaire			
Endocrinopathies (fréquence [N (%)])	Tous grades	31 (12,6)	44 (18,0)
	Grades 3-4	2 (0,8)	3 (1,2)
Troubles de la thyroïde	Tous grades	29 (11,7)	41 (16,7)
	Grades 3-4	0	0
Insuffisance surrénale	Tous grades	3 (1,2)	2 (0,8)
	Grades 3-4	2 (0,8)	0
Diabète	Tous grades	0	1 (0,4)
	Grades 3-4	0	1 (0,4)
Trouble de l'hypophyse	Tous grades	0	3 (1,2)
	Grades 3-4	0	2 (0,8)
Réactions indésirables gastro-intestinales à médiation immunitaire			
Réactions gastro-intestinales (fréquence [N (%)])	Tous grades	15 (6,1)	13 (5,3)
	Grades 3-4	0	1 (0,4)
Réactions indésirables hépatiques à médiation immunitaire			
Réactions hépatiques (fréquence [N (%)])	Tous grades	20 (8,1)	27 (11,0)
	Grades 3-4	5 (2,0)	9 (3,7)
Réactions indésirables pulmonaires à médiation immunitaire			
Réactions pulmonaires (fréquence [N (%)])	Tous grades	13 (5,3)	8 (3,3)
	Grades 3-4	4 (1,6)	2 (0,8)
Réactions indésirables rénales à médiation immunitaire			
	Tous grades	7 (2,8)	12 (4,9)

Approved v1.0

Catégorie	Gravité	Nivolumab par voie SC (n = 247)	Nivolumab par voie i.v. (n = 245)
Réactions rénales (fréquence [N (%)])	Grades 3-4	0	0
Réactions indésirables cutanées à médiation immunitaire			
Réactions cutanées (fréquence [N (%)])	Tous grades	57 (23,1)	65 (26,5)
	Grades 3-4	4 (1,6)	3 (1,2)
Réactions d'hypersensibilité/réactions à la perfusion à médiation immunitaire			
Réactions d'hypersensibilité/réactions à la perfusion (fréquence (N [%])	Tous grades	1 (0,4)	6 (2,4)
	Grades 3-4	1 (0,4)	0

FORMULATION INTRAVEINEUSE (Opdivo)

D'autres effets indésirables d'importance clinique ont également été signalés à la suite de l'administration par voie intraveineuse de nivolumab, en monothérapie ou en association avec d'autres agents thérapeutiques. Les sections ci-dessous présentent les données d'une monographie distincte portant sur les études consacrées à la formulation intraveineuse d'Opdivo.

Mélanome non résécable ou métastatique :

Étude CHECKMATE-066 :

Lors de l'étude CHECKMATE-066 (nivolumab en monothérapie), les effets indésirables le plus fréquemment signalés (taux ³ 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). Le traitement par 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 nivolumab.

Le Tableau 12 présente la liste des effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients lors de l'étude CHECKMATE-066.

Tableau 12 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude CHECKMATE-066

Classe de système organique/ terme privilégié	Nivolumab (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

Approved v1.0

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
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.

Étude CHECKMATE-067 :

Lors de l'analyse primaire (suivi minimal de 28 mois) de l'étude CHECKMATE-067 (nivolumab en monothérapie et en association avec l'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

Approved v1.0

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 (71,2 %) que dans les groupes recevant le nivolumab en monothérapie (42,5 %) et l'ipilimumab en monothérapie (55,0 %). La fréquence globale des EIG liés au médicament a été plus élevée dans le groupe recevant le nivolumab en association avec l'ipilimumab (48,6 %) que dans les groupes recevant le nivolumab en monothérapie (9,9 %) et l'ipilimumab en monothérapie (22,5 %). 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 (47,0 %) que dans les groupes recevant le nivolumab en monothérapie (18,2 %) et l'ipilimumab en monothérapie (25,1 %).

Au total, 127 (40,6 %), 141 (45,0 %) et 195 (62,7 %) décès ont été signalés dans les groupes recevant le nivolumab en association avec l'ipilimumab, le nivolumab en monothérapie et l'ipilimumab en monothérapie, respectivement, avant le verrouillage final de la base de données. La progression de la maladie a été la cause la plus courante de décès dans les trois groupes (109 [34,8 %], 123 [39,3 %] et 181 [52,8 %], respectivement). Deux décès liés au traitement sont survenus chez les patients recevant le nivolumab en association avec l'ipilimumab. Les causes des décès étaient une myocardite auto-immunitaire et une hépatotoxicité/nécrose hépatique. Il y a eu un décès lié au traitement chez les patients recevant le nivolumab en monothérapie. La cause du décès était une neutropénie. Il y a eu un décès lié au traitement chez les patients recevant l'ipilimumab. La cause du décès était une perforation du côlon. Dans les 100 jours suivant la dernière dose du traitement à l'étude, 15 sujets (4,8 %) 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), mort subite d'origine cardiaque, arrêt cardiorespiratoire, insuffisance respiratoire (2 cas), emphysème et fibrose pulmonaire, pneumonie (2 cas), hémorragie cérébrale, aggravation de l'état général, insuffisance polyviscérale, accident et euthanasie. Dans le groupe nivolumab en monothérapie, 7 sujets (2,2 %) sont décédés d'une cause classifiée comme « autre » par l'investigateur, soit les suivantes : saignement gastro-intestinal, saignement gastro-intestinal supérieur, trouble intra-abdominal, diverticulite perforée, hémorragie intracrânienne et hémorragie sous-arachnoïdienne, septicémie et syndrome d'activation macrophagique. Les décès dus à une cause classifiée comme « autre » n'ont pas été considérés comme liés au médicament à l'étude par l'investigateur.

Parmi les patients recevant le nivolumab en association avec l'ipilimumab, 196/313 (63 %) 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, 71 (48 %) 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 degré d'expression de PD-L1.

Le Tableau 13 présente la liste des effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients ayant reçu le nivolumab ou l'ipilimumab au cours de l'étude CHECKMATE-067.

Approved v1.0

Tableau 13 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude CHECKMATE-067

Classe de système organique/ terme privilégié	Nivolumab + ipilimumab (n = 313)		Nivolumab (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	45,7	4,2	40,9	1,3	33,4	1,6
Pyrexie	19,2	0,6	7,0	0	6,8	0,3
Frissons	7,0	0	3,8	0	3,2	0
Syndrome pseudo-grippal	2,9	0	3,5	0	3,5	0,3
Edème[b]	3,5	0	3,5	0	2,6	0,3
Malaise	2,9	0,3	1,0	0,3	0,3	0
Douleur	2,2	0	0,6	0	1,6	0
Détérioration de l'état physique général	1,0	0,3	0	0	0,3	0,3
Soif	1,3	0	0	0	0	0
Troubles gastro-intestinaux						
Diarrhée	45,4	9,6	21,4	2,9	33,8	5,8
Nausées	28,1	2,2	13,1	0	16,4	0,6
Vomissements	16,0	2,6	7,0	0,3	7,7	0,3
Douleur abdominale	12,8	0,3	8,3	0	11,3	1,0
Colite	13,1	8,6	2,9	1,3	11,6	8,4
Sécheresse de la bouche	6,1	0	4,2	0	2,3	0
Constipation	3,8	0	6,1	0	5,5	0
Stomatite	3,8	0,3	2,6	0	1,6	0
Dyspepsie	2,6	0	3,5	0	2,3	0
Gastrite	1,3	0,6	0	0	0,3	0
Distension abdominale	1,0	0	2,6	0	0,6	0
Pancréatite	1,0	0,3	1,0	1,0	0,3	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés						
Rash[c]	46,6	5,4	30,4	1,6	36,7	2,6
Prurit	35,8	1,9	21,4	0,3	36,3	0,3
Vitiligo	8,6	0	8,9	0,3	5,1	0
Sécheresse de la peau	4,8	0	5,4	0	3,5	0
Érythème	1,9	0,3	2,9	0	1,6	0,3
Hyperhidrose	3,8	0	1,0	0	1,3	0
Sueurs nocturnes	2,9	0	1,0	0	1,6	0
Eczéma	2,9	0	2,2	0,3	0,6	0
Alopécie	1,9	0	2,2	0	0	0
Hypopigmentation cutanée	1,6	0	2,2	0	0,6	0
Altération de la couleur des cheveux	1,3	0	1,3	0	0,3	0
Photosensibilité	1,0	0	0,3	0	0,3	0
Psoriasis	0,3	0	1,6	0	0,3	0
Urticaire	1,0	0	0	0	1,0	0

Approved v1.0

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif						
Arthralgie	13,4	0,3	9,3	0,3	6,8	0
Douleur musculosquelettique[d]	8,6	0,3	10,9	0,3	8,4	0
Faiblesse musculaire	1,9	0,3	1,3	0	1,0	0
Spasmes musculaires	2,2	0,6	1,9	0	1,3	0
Raideur musculosquelettique	1,0	0	1,0	0,3	0,3	0
Myosite	1,0	0	0	0	0	0
Arthrite	0,3	0	1,0	0	0,3	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution de l'appétit	19,2	1,3	11,5	0	13,2	0,3
Déshydratation	4,5	1,6	0,3	0	1,6	0,6
Hyperglycémie	2,6	1,3	0,6	0,3	0,6	0
Hyponatrémie	3,2	1,3	0,6	0,3	1,0	0,6
Hypoalbuminémie	1,9	0	0,6	0	0,6	0
Hypokaliémie	2,2	0,3	0,3	0,3	0,6	0,3
Hypomagnésémie	1,0	0	0,6	0	0,6	0
Diabète sucré	1,0	0,6	1,0	0,3	0	0
Hypocalcémie	1,6	0	0	0	0	0
Troubles endocriniens						
Hypothyroïdie	16,3	0,3	10,2	0	4,5	0
Hyperthyroïdie	10,9	1,0	4,8	0	1,0	0
Hypophysite	7,3	1,6	0,6	0,6	3,9	1,6
Thyroïdite	4,8	0,6	1,3	0	0,3	0
Insuffisance surrénale	3,5	1,9	1,0	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	11,8	1,0	7,0	0,3	4,5	0
Toux	8,3	0	6,4	0,6	5,1	0
Pneumonite	7,3	1,0	1,6	0,3	1,9	0,3
Respiration sifflante	1,0	0	1,0	0	0,3	0
Troubles du système nerveux						
Maux de tête	10,9	0,6	7,7	0	8,0	0,3
Étourdissements	5,4	0	5,4	0	3,5	0
Neuropathie périphérique	5,8	0,3	3,5	0,3	1,9	0
Dysgueusie	4,5	0	5,8	0	2,9	0
Léthargie	3,2	0	1,6	0	1,6	0
Paresthésie	1,6	0	2,9	0,3	2,6	0
Syncope	1,3	0,3	0,3	0,3	0	0
Somnolence	1,0	0,3	0,3	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	2,6	0,3	2,6	0,3
Troubles sanguins et lymphatiques						
Anémie	4,4	0,6	1,6	0	2,6	0
Éosinophilie	2,2	0	0,6	0	0,3	0

Thrombocytopénie	2,2	0,6	1,9	0,3	0	0
Neutropénie	1,3	0,3	1,3	1,0[e]	0,6	0,3
Troubles hépatobiliaires						
Hépatite	4,5	3,8	0,6	0,6	0,6	0,3
Hyperbilirubinémie	2,2	0	0,3	0	1,0	0
Hépatotoxicité	3,2	2,6	0,6	0,6	0,3	0
Lésion hépatocellulaire	1,0	0,6	1,0	0,6	0,3	0
Troubles oculaires						
Vision trouble	2,2	0	1,9	0	1,6	0
Sécheresse oculaire	1,3	0	2,2	0	1,6	0
Uvéite	1,0	0	0,6	0	1,0	0,3
Troubles psychiatriques						
Anxiété	1,6	0	0,3	0	0,6	0
Confusion mentale	1,0	0	0,3	0	0	0
Dépression	1,6	0	1,0	0	0,6	0,3
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
Pneumonie	1,0	0	0	0	0,3	0
Troubles vasculaires						
Hypotension	1,9	0,6	0,3	0,3	1,0	0
Hypertension	1,3	0,3	1,6	0,6	1,3	0,6
Bouffées de chaleur	1,6	0	1,0	0	1,6	0
Troubles rénaux et urinaires						
Lésion rénale aiguë	1,3	1,0	0	0	0,6	0
Troubles du système immunitaire						
Hypersensibilité	1,3	0	1,9	0	0,0	0
Troubles cardiaques						
Tachycardie	1,6	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
b. « Œdème » est un terme composite qui inclut l'œdème périphérique, l'enflure périphérique et l'enflure.
c. « Rash » est un terme composite qui inclut le rash maculopapuleux, le rash érythémateux, le rash prurigineux, le rash folliculaire, le rash maculaire, le rash morbilliforme, le rash papuleux, le rash papulosquameux, le rash vésiculaire, le rash généralisé, le rash exfoliatif, la dermatite, la dermatite acnéiforme, la dermatite allergique, la dermatite atopique, la dermatite bulleuse, la dermatite exfoliative, la dermatite psoriasiforme et l'éruption médicamenteuse.
d. « Douleur musculosquelettique » est un terme composite qui 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 un cas de grade 5 (voir **Troubles sanguins et lymphatiques -** Neutropénie).

Sur la base d'un suivi de 60 mois, aucun nouveau problème d'innocuité n'a été relevé et, par conséquent, aucun changement significatif n'est survenu dans le profil d'innocuité du nivolumab et du nivolumab en association avec l'ipilimumab.

Étude CHECKMATE-037 :

Lors de l'étude CHECKMATE-037 (nivolumab en monothérapie), les effets indésirables le plus fréquemment signalés (taux ≥ 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). Le traitement par le nivolumab

Approved v1.0

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 lw nivolumab. Des effets indésirables graves sont survenus chez 6 % des patients recevant le nivolumab. Des réactions indésirables de grades 3 et 4 sont survenues chez 5 % des patients recevant le nivolumab.

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 grades 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 CHECKMATE-037). 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.

Lors de l'analyse finale de l'étude CHECKMATE-037, aucun nouveau problème d'innocuité n'a été relevé et, après un suivi additionnel, aucun changement significatif n'est survenu dans le profil d'innocuité du nivolumab.

Le Tableau 14 présente la liste des effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients lors de l'étude CHECKMATE-037.

Tableau 14 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude CHECKMATE-037

Classe de système organique/ terme privilégié	Nivolumab (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
Œdème	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

Approved v1.0

Vitiligo	5,2	0	0	0
Sécheresse de la peau	4,9	0	0	0
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.

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 CHECKMATE-066 et CHECKMATE-037. 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 (étude CHECKMATE-066).

Le profil d'innocuité du nivolumab administré en association avec l'ipilimumab lors de l'étude CHECKMATE-069 était conforme au profil observé lors de l'étude CHECKMATE-067.

Traitement adjuvant du mélanome :

Étude CHECKMATE-238 :

Au cours de l'étude CHECKMATE-238, les réactions indésirables le plus fréquemment signalées (taux ≥ 10 %) dans le groupe recevant le nivolumab ont été la fatigue, le rash, la diarrhée, le prurit, les

Approved v1.0

nausées, l'arthralgie, les douleurs musculosquelettiques et l'hypothyroïdie. La majorité des réactions indésirables étaient d'intensité légère ou modérée (grade 1 ou 2). Des réactions indésirables de grade 3 ou 4 ont été signalées chez 14 % des patients traités par le nivolumab et chez 46 % des patients recevant l'ipilimumab.

Le traitement à l'étude a été abandonné en raison de réactions indésirables chez 8 % des patients traités par le nivolumab et 42 % des patients traités par l'ipilimumab. Dans le groupe nivolumab, les réactions indésirables ayant entraîné l'abandon du traitement le plus fréquemment signalées (fréquence ≥ 1 %) ont été la diarrhée (1,5 %) et la colite (1,1 %). L'administration du médicament a été retardée (omission ou réduction de la dose) en raison d'un effet indésirable chez 20 % des patients traités par le nivolumab. Les réactions indésirables ayant entraîné le retard de l'administration du médicament le plus fréquemment signalées (fréquence ≥ 1 %) ont été la diarrhée (3,3 %), la hausse du taux d'ALT (2,9 %), la hausse du taux d'AST (2,4 %), l'hypothyroïdie (2,0 %), l'hyperthyroïdie (1,8 %), l'arthralgie (1,5 %), la hausse des taux de lipase (1,3 %) et d'amylase (1,1 %).

Des réactions indésirables graves sont survenues chez 5 % des patients recevant le nivolumab et chez 31 % de ceux recevant l'ipilimumab. Les réactions indésirables graves le plus fréquemment signalées (fréquence ≥ 0,5 %) chez les patients traités par le nivolumab ont été la diarrhée (0,7 %) et la pneumonite (0,7 %).

Le Tableau 15 présente la liste des réactions indésirables survenues chez au moins 1 % des patients lors de l'étude CHECKMATE-238 lors de l'analyse provisoire prédéfinie (18 mois de suivi minimum). Lors de l'analyse finale de l'étude CHECKMATE-238, laquelle comportait un suivi minimal de 48 mois, aucun nouveau problème d'innocuité n'a été relevé et, après un suivi supplémentaire, aucun changement significatif n'est survenu dans le profil d'innocuité du nivolumab.

Tableau 15 : Réactions indésirables signalées chez au moins 1 % des patients de l'étude CHECKMATE-238

Classe de système organique/ terme privilégié	Nivolumab (n = 452)		Ipilimumab (n = 453)	
	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4
	Pourcentage (%) de patients[a]			
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Fatigue[b]	46,5	0,7	44,4	1,8
Symptômes pseudogrippaux	2,0	0	2,4	0,2
Pyrexie	1,5	0	11,9	0,4
Douleur à la poitrine	1,1	0	0,4	0
Douleur	1,1	0,2	1,5	0
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	24,3	1,5	45,9	9,5
Nausées	15,0	0,2	20,1	0
Douleur abdominale[c]	9,3	0	13,0	0,2
Sécheresse buccale	5,3	0	3,1	0
Stomatite	3,3	0,2	1,8	0
Dyspepsie	2,9	0	3,8	0

Approved v1.0

Vomissements	2,7	0,2	9,7	0,4
Constipation	2,4	0	2,2	0
Colite	2,0	0,7	11,3	8,6
Distension abdominale	1,8	0	2,0	0
Flatulences	1,1	0	0,7	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Rash[d]	28,5	1,1	42,8	4,9
Prurit	23,2	0	33,6	1,1
Érythème	4,4	0	3,5	0
Vitiligo	4,2	0	1,8	0
Eczéma	2,9	0	1,8	0,2
Alopécie	1,8	0	2,9	0
Sécheresse de la peau	1,8	0	1,5	0,4
Prurit généralisé	1,8	0	1,5	0
Troubles du système nerveux				
Maux de tête	9,7	0,2	17,4	1,5
Étourdissements	3,5	0	3,5	0
Dysgueusie	2,7	0	2,6	0
Paresthésie	2,7	0	2,2	0
Neuropathie périphérique	1,1	0	3,3	0
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Arthralgie	12,6	0,2	10,8	0,4
Douleur musculosquelettique[e]	11,3	0,4	9,5	0,2
Raideur musculosquelettique	1,1	0	0,9	0
Tendinite	1,1	0	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	4,0	0	8,6	0,2
Hyponatrémie	1,1	0	1,5	0,7
Troubles endocriniens				
Hypothyroïdie[f]	11,1	0,2	6,8	0,4
Hyperthyroïdie	8,4	0,2	4,0	0,2
Thyroïdite	2,2	0	1,8	0,2
Hypophysite	1,5	0,4	10,6	2,4
Insuffisance surrénale	1,1	0,2	2,6	0,7
Blessure, empoisonnement et complications liées à une intervention				
Réactions liées à la perfusion	2,0	0	1,5	0
Troubles de la vue				
Sécheresse oculaire	2,2	0	1,5	0
Vision trouble	1,3	0	2,2	0
Troubles psychiatriques				
Insomnie	1,8	0	1,8	0
Troubles vasculaires				
Bouffées de chaleur	1,5	0	3,3	0
Troubles cardiaques				
Palpitations	1,3	0	0,2	0
Troubles du système immunitaire				
Sarcoïdose	1,1	0,2	0,2	0

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Dyspnée	4,2	0,4	5,3	0
Toux	2,2	0	5,1	0
Pneumonite	1,3	0	2,4	0,9
Troubles sanguins et lymphatiques				
Anémie	1,1	0	2,2	0,2

a. Les données relatives à l'incidence présentées dans ce tableau sont fondées sur les déclarations de réactions indésirables liées au médicament (CTCAE, version 4.0).
b. Inclut l'asthénie.
c. Inclut la gêne abdominale, la douleur dans la partie inférieure ou supérieure de l'abdomen et la sensibilité abdominale.
d. Inclut la dermatite, décrite comme étant acnéiforme, allergique, bulleuse ou exfoliative, et le rash, décrit comme étant généralisé, érythémateux, maculaire, papuleux, maculopapuleux, prurigineux, pustuleux, vésiculaire ou en papillon, ainsi que la toxidermie.
e. Inclut la dorsalgie, l'ostéalgie, la douleur thoracique musculosquelettique, le malaise musculosquelettique, la myalgie, la douleur cervicale, la douleur à la colonne vertébrale et la douleur aux extrémités.
f. Inclut l'hypothyroïdie secondaire et l'hypothyroïdie auto-immune.

Étude CHECKMATE-76K

Au cours de l'étude CHECKMATE-76K, les réactions indésirables le plus fréquemment signalées (taux ≥ 10 %) dans le groupe recevant le nivolumab ont été la fatigue, le prurit, la diarrhée, le rash, l'arthralgie et l'hypothyroïdie. La majorité des réactions indésirables étaient d'intensité légère ou modérée (grade 1 ou 2). Des réactions indésirables de grade 3 ou 4 ont été signalées chez 10,3 % des patients traités par le nivolumab et chez 2,3 % des patients recevant le placebo. Un effet indésirable fatal est survenu chez 1 patient (0,2 %) traité par le nivolumab (insuffisance cardiaque et lésion rénale aiguë).

Des réactions indésirables graves sont survenues chez 4,8 % des patients traités par le nivolumab et chez 1,1 % des patients recevant le placebo. Les réactions indésirables graves le plus fréquemment signalées (fréquence > 1 %) chez les patients traités par le nivolumab ont été la colite, la diarrhée, l'insuffisance surrénale et la myocardite.

Le traitement à l'étude a été abandonné en raison de réactions indésirables chez 14,7 % des patients traités par le nivolumab et chez 2,7 % des patients recevant le placebo. Dans le groupe nivolumab, les réactions indésirables ayant entraîné l'abandon du traitement le plus fréquemment signalées (fréquence ≥ 1 %) ont été l'arthralgie (1,7 %), la diarrhée (1,1 %), la colite (1,0%), la hausse du taux d'ALT (1,0%), la hausse du taux d'AST (1,0%) et le rash (1,0%). L'administration du médicament a été retardée (omission de la dose) en raison d'un effet indésirable chez 15,6 % des patients traités par le nivolumab. Les réactions indésirables ayant entraîné le retard de l'administration du médicament le plus fréquemment signalées (fréquence ≥ 1 %) chez les patients traités par le nivolumab ont été la diarrhée (1,7 %), l'arthralgie (1,5 %), la hausse du taux d'ALT (1,3 %), la hausse du taux sanguin de créatinine phosphokinase (1,3 %), l'hypothyroïdie (1,1 %) et l'hyperthyroïdie (1,0 %).

Le Tableau 16 présente la liste des réactions indésirables survenues chez au moins 1 % des patients traités par le nivolumab lors de l'étude CHECKMATE-76K (7,8 mois de suivi minimum).

Tableau 16 : Réactions indésirables signalées chez au moins 1 % des patients de l'étude CHECKMATE 76K

Classe de système organique/ terme privilégié	Nivolumab (n = 524)		Placebo (n = 264)	
	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4
	Pourcentage (%) de patients[a]			
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Fatigue[b]	27,1	0	26,9	0,4
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	15,3	0,8	9,5	0
Nausées	7,4	0	2,7	0
Sécheresse de la bouche	6,9	0	2,7	0
Douleur abdominale[c]	1,9	0	2,3	0
Stomatite[d]	1,9	0	1,1	0
Colite[e]	1,5	0,4	0	0
Constipation	1,5	0	0,8	0
Pancréatite[f]	1,1	0,2	0	0
Vomissements	1,1	0	0,8	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Rash[g]	20,2	1,3	9,8	0
Prurit	18,5	0,2	9,5	0
Eczéma[h]	2,1	0	0,8	0
Sécheresse de la peau	1,7	0,2	1,1	0
Vitiligo	1,7	0	1,1	0
Kératose lichénoïde	1,0	0	0,4	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux[i]	3,1	0	0,4	0
Dyspnée[j]	2,7	0	0	0
Pneumonite[k]	1,3	0,2	0,4	0
Blessure, empoisonnement et complications liées à une intervention				
Réactions liées à la perfusion	5,2	0	0,8	0
Troubles du système nerveux				
Maux de tête	4,0	0	3,8	0
Étourdissements	2,1	0	1,5	0
Troubles de la vue				
Sécheresse oculaire[l]	2,3	0	0,4	0
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Arthralgie	10,3	0,2	5,7	0
Douleur musculosquelettique[m]	7,3	0	8,3	0
Arthrite	2,3	0	0	0
Spasmes musculaires	1,3	0	0,8	0

Approved v1.0

Troubles endocriniens				
Hypothyroïdie[n]	10,5	0	0	0
Hyperthyroïdie	6,9	0,2	1,1	0
Insuffisance surrénale	1,9	0,4	1,1	0
Troubles de la thyroïde	1,0	0	0	0
Thyroïdite[o]	1,0	0	0	0
Troubles hépatobiliaires				
Hépatite[p]	1,1	0,6	0,8	0,4
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	3,4	0	0,8	0
Hypophosphatémie	1,3	0,2	1,9	0
Troubles sanguins et lymphatiques				
Éosinophilie[q]	3,1	0	0,4	0
Thrombocytopénie[r]	1,5	0,2	0,4	0
Épreuves de laboratoire				
Hausse des taux de transaminases[s]	7,8	1,3	5,3	0,4
Hausse du taux sanguin de créatinine phosphokinase	5,7	1,1	4,9	0
Hausse du taux de lipase	3,4	0,8	3,0	1,1
Hausse du taux de thyréostimuline	2,5	0	1,9	0
Hausse du taux d'amylase	1,9	0,2	1,5	0
Hausse du taux de la gamma-glutamyltransférase	1,7	0,6	0	0
Hausse du taux sanguin de bilirubine	1,3	0	0	0
Hausse du taux de phosphatase alcaline sanguine	1,1	0,4	0	0
Hausse du taux de créatinine sanguine	1,1	0	0	0
Diminution du taux de thyréostimuline	1,1	0	0	0

a. Les données relatives à l'incidence présentées dans ce tableau sont fondées sur les déclarations d'effets indésirables liés au médicament (CTCAE, version 5.0).
b. Inclut la fatigue et l'asthénie.
c. Inclut la douleur abdominale, la gêne abdominale, la douleur dans la partie inférieure de l'abdomen et la douleur dans la partie supérieure de l'abdomen.
d. Inclut la stomatite, l'ulcère aphteux, l'ulcération buccale et l'inflammation des muqueuses.
e. Inclut la colite et la colite auto-immune.
f. Inclut la pancréatite et la pancréatite auto-immune.
g. Inclut le rash, la dermatite, la dermatite acnéiforme, la dermatite allergique, la dermatite psoriasiforme, le rash érythémateux, le rash folliculaire, le rash maculaire, le rash papuleux, le rash maculopapuleux, le rash prurigineux, le rash pustuleux et le rash vésiculaire.
h. Inclut l'eczéma, l'eczéma dyshydrosiforme et l'eczéma nummulaire.
i. Inclut la toux et la toux productive.
j. Inclut la dyspnée et la dyspnée à l'effort.
k. Inclut la pneumonite et la pneumopathie interstitielle.
l. Inclut la sécheresse oculaire.
m. Inclut la douleur musculosquelettique, la dorsalgie, la douleur osseuse, la douleur thoracique musculosquelettique, le malaise musculosquelettique, la myalgie, la douleur cervicale, la douleur à la colonne vertébrale, la douleur sacro-iliaque, la douleur aux membres et la douleur au tendon.
n. Inclut l'hypothyroïdie et l'hypothyroïdie auto-immune.
o. Inclut la thyroïdite et la thyroïdite auto-immune.
p. Inclut l'hépatite et l'hépatite auto-immune.
q. Inclut l'éosinophilie et la hausse de la numération des éosinophiles.
r. Inclut la thrombocytopénie et la baisse de la numération plaquettaire.

Approved v1.0

s. Inclut la hausse du taux de transaminases, l'hypertransaminasémie, la hausse de l'aspartate aminotransférase et la hausse de l'alanine aminotransférase.

CPNPC métastatique :

CPNPC métastatique (déjà traité) :

Chez les patients qui ont reçu le nivolumab en monothérapie à raison de 3 mg/kg lors des études CHECKMATE-017 et CHECKMATE-057, les réactions indésirables au médicament le plus fréquemment signalées (taux ³ 10 %) ont été la fatigue, les nausées, le rash et la diminution de l'appétit (Tableau 17). La majorité des réactions indésirables au médicament étaient légères ou modérées (grade 1 ou 2).

Le Tableau 17 présente la liste des effets indésirables liés au médicament survenus chez au moins 1 % des patients traités par le nivolumab au cours des études CHECKMATE-017 et CHECKMATE-057.

Tableau 17 : Effets indésirables liés au médicament signalés chez au moins 1 % des patients des études CHECKMATE-017 et CHECKMATE-057

Effet indésirable	Nivolumab (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
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

Approved v1.0

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.

Traitement néoadjuvant du CPNPC :

Étude CHECKMATE-816 :

Dans l'étude CHECKMATE-816, les réactions indésirables le plus fréquemment signalées (fréquence ≥ 10 %) chez les patients qui ont reçu le nivolumab en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine ont été les suivantes : nausées, constipation, vomissements, fatigue, malaise, diminution de l'appétit, rash, alopécie et neuropathie périphérique.

Le Tableau 18 présente la liste des réactions indésirables survenues chez au moins 1 % des patients traités par le nivolumab en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine lors de l'étude CHECKMATE-816.

Tableau 18 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients traités par le nivolumab en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine lors de l'étude CHECKMATE-816

	Nivolumab et doublet de chimiothérapie à base de platine (n = 176)		**Doublet de chimiothérapie à base de platine (n = 176)**	
Classe de système organique/ terme privilégié	**Tous grades**	**Grades 3-4**	**Tous grades**	**Grades 3-4**
	Pourcentage (%) de patients[a]			
Troubles sanguins et lymphatiques				
Neutropénie[b]	29,5	15,9	36,9	22,2
Anémie	24,4	3,4	23,3	3,4
Thrombocytopénie[d]	9,7	2,3	10,2	1,1
Leucopénie	8,5	0,6	6,3	1,7
Neutropénie fébrile	1,7	1,7	3,4	3,4
Myélosuppression	1,1	1,1	0,6	0,6
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	33,0	0,6	41,5	0,6
Constipation	21,0	0	20,5	1,1
Vomissements	8,5	1,1	10,8	0,6

Diarrhée	5,7	0,6	11,4	2,3
Douleur abdominale[e]	4,0	0	4,0	0,6
Stomatite[f]	2,8	0	3,4	0
Dyspepsie	2,3	0	2,8	0
Sécheresse de la bouche	1,1	0	0,6	0
Malaise épigastrique	1,1	0	0	0
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Fatigue[h]	21,6	1,7	17,6	0,6
Malaise	13,6	0,6	12,5	0,6
Pyrexie	3,4	0	6,3	0
Œdème	2,3	0	4,5	0
Douleur	1,1	0,6	2,8	0,6
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Rash[j]	19,3	2,3	6,8	0
Alopécie	9,7	0	14,2	0
Prurit[k]	4,5	0	1,1	0
Érythème	1,1	0	0	0
Érythème polymorphe	1,1	0	0,6	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	16,5	1,1	21,6	2,3
Hypomagnésémie[l]	3,4	0,6	5,7	0
Hypoglycémie	2,3	1,1	0	0
Hyponatrémie	1,7	1,1	2,8	1,1
Hypoalbuminémie	1,1	0	1,7	0
Troubles du système nerveux				
Neuropathie périphérique[n]	12,5	0	5,1	0
Étourdissements[o]	3,4	0	2,3	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Hoquet	6,8	0	13,6	0
Dyspnée	1,7	0	1,7	0
Épistaxis	1,1	0	0	0
Pneumonite[p]	1,1	0	0	0
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Douleur musculosquelettique[q]	4,5	0	2,3	0
Arthralgie	2,3	0,6	4,0	0
Faiblesse musculaire	1,7	0	1,7	0
Troubles endocriniens				
Hyperthyroïdie	2,3	0	0	0
Hypothyroïdie	1,1	0	0	0
Thyroïdite[r]	1,1	0	0	0
Infections et infestations				
Pneumonie[s]	1,1	0	1,1	0,6
Troubles du système immunitaire				
Hypersensibilité	3,4	1,7	0,6	0,6
Blessure, empoisonnement et complications liées à une intervention				
Réaction liée à la perfusion	2,8	0,6	2,3	0,6

Approved v1.0

Troubles vasculaires				
Vascularite	1,7	0	0	0
Troubles de l'oreille et du labyrinthe				
Acouphènes	2,8	0	5,1	0
Troubles rénaux et urinaires				
Insuffisance rénale	1,1	0	0,6	0
Troubles cardiaques				
Fibrillation auriculaire	1,1	0	0,6	0
Troubles hépatobiliaires				
Fonction hépatique anormale	1,1	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 (CTCAE, version 4.0).
b. Inclut la neutropénie et la diminution du nombre de neutrophiles.
c. Inclut l'anémie, la diminution du taux d'hémoglobine et la carence en fer.
d. Inclut la thrombocytopénie et la diminution du nombre de plaquettes.
e. Inclut la douleur abdominale, la gêne abdominale et la douleur dans la partie supérieure de l'abdomen.
f. Inclut la stomatite, l'ulcération buccale et l'inflammation des muqueuses.
g. Inclut la dyspepsie et le reflux gastro-œsophagien pathologique.
h. Inclut la fatigue et l'asthénie.
i. Inclut l'œdème, l'œdème généralisé, l'œdème périphérique, l'enflure périphérique et l'enflure.
j. Inclut le rash, la dermatite atopique, la dermatite bulleuse, l'éruption médicamenteuse, le rash maculopapuleux, le rash prurigineux, la dermatite et la dermatite acnéiforme.
k. Inclut le prurit et le prurit allergique.
l. Inclut l'hypomagnésémie et la diminution du taux sanguin de magnésium.
m. Inclut la diminution du taux sanguin d'albumine.
n. Inclut la neuropathie périphérique, la dysesthésie, l'hypoesthésie, la neuropathie motrice périphérique et la neuropathie sensorielle périphérique.
o. Inclut les étourdissements et les vertiges.
p. Inclut la pneumonite et la pneumopathie interstitielle.
q. Inclut la douleur musculosquelettique, la douleur thoracique musculosquelettique, la dorsalgie, la myalgie, la douleur cervicale et la douleur aux extrémités.
r. Inclut la thyroïdite et la thyroïdite auto-immune.
s. Inclut la pneumonie, la pneumonie bactérienne et la pneumonie à influenza.

Adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique :

Déjà traité :

Le Tableau 19 présente la liste des effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients lors de l'étude pivot sur l'adénocarcinome rénal, CHECKMATE-025 :

Tableau 19 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude CHECKMATE-025

	Nivolumab (n = 406)		**Évérolimus (n = 397)**	
Classe de système organique/ terme privilégié	**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
Œdème	5,7	0	15,4	0,5
Frissons	4,9	0	2,8	0

Approved v1.0

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
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
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.

Jamais traité :

Étude CHECKMATE-214 :

Le Tableau 20 présente la liste des effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients traités par l'association nivolumab et ipilimumab dans l'étude CHECKMATE-214 lors de l'analyse provisoire prédéfinie (17,5 mois de suivi minimum). Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été observé au cours d'un suivi plus long (minimum de 41,4 mois) et, par conséquent, après un suivi additionnel, le profil d'innocuité du nivolumab en association avec l'ipilimumab est demeuré constants par rapport à l'analyse provisoire prédéfinie.

Approved v1.0

Tableau 20 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude CHECKMATE-214

Classe de système organique/ terme privilégié	Nivolumab + ipilimumab (n = 547)		Sunitinib (n = 535)	
	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4
	Pourcentage (%) de patients[a]			
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Fatigue	47,5	5,5	62,1	11,2
Pyrexie	14,4	0,4	6,2	0,2
Œdème	4,9	0,2	8,6	0,4
Symptômes pseudogrippaux	4,8	0,4	2,4	0,2
Frissons	3,3	0	3,7	0,2
Douleur	2,0	0	3,2	0
Douleur à la poitrine	1,8	0	1,9	0,2
Malaise	1,5	0	4,7	0
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	26,5	3,8	52,0	5,2
Nausées	19,9	1,5	37,8	1,1
Vomissements	10,8	0,7	20,6	1,9
Douleur abdominale	9,0	0,4	14,4	0,2
Stomatite	6,8	0	53,1	5,4
Constipation	6,4	0	7,3	0
Sécheresse de la bouche	5,7	0	6,0	0
Dyspepsie	3,8	0,2	27,1	0
Colite	3,7	2,2	0,4	0
Dysphagie	1,5	0	1,7	0,2
Pancréatite	1,3	0,4	1,3	0,7
Distension abdominale	1,1	0	3,9	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Rash	33,8	3,5	19,8	0,6
Prurit	28,2	0,5	9,2	0
Sécheresse de la peau	7,3	0	8,6	0
Érythème	2,7	0	0,9	0
Hyperhidrose	1,5	0	1,3	0
Sueurs nocturnes	1,5	0	0,4	0
Urticaire	1,5	0,2	0,4	0
Prurit généralisé	1,5	0	0,4	0
Troubles endocriniens				
Hypothyroïdie	15,7	0,4	25,0	0,2
Hyperthyroïdie	11,2	0,7	2,2	0
Insuffisance surrénale	5,3	2,0	0	0
Hypophysite	4,0	2,7	0	0
Thyroïdite	3,3	0,2	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	13,7	1,3	24,9	0,9
Hyperglycémie	5,1	1,5	1,9	0
Hyponatrémie	4,4	2,9	3,7	2,2
Déshydratation	3,1	1,1	3,6	1,5

Approved v1.0

Hyperkaliémie	2,6	0,7	2,2	0,4
Diabète sucré	1,8	1,1	0	0
Hypomagnésémie	1,8	0,2	3,6	0,6
Hypoalbuminémie	1,3	0	1,7	0
Hypokaliémie	1,3	0,4	1,7	0,2
Hypophosphatémie	1,3	0,2	3,4	0,4
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Douleur musculosquelettique	14,8	1,5	14,0	0,4
Arthralgie	13,9	0,9	7,3	0
Spasmes musculaires	4,0	0	3,2	0
Arthrite	2,0	0,2	0,4	0
Faiblesse musculaire	1,8	0	1,3	0,4
Troubles du système nerveux				
Maux de tête	9,7	0,7	12,1	0,2
Étourdissements	6,0	0,4	6,0	0,4
Dysgueusie	5,7	0	33,5	0,2
Neuropathie périphérique	4,0	0,2	5,8	0,4
Paresthésie	3,3	0,4	3,9	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	8,4	0	6,2	0
Dyspnée	6,8	0,2	8,2	0,4
Pneumonite	6,2	1,1	0,2	0
Dysphonie	1,3	0	3,9	0,2
Épanchement pleural	1,3	0	0,2	0,2
Douleur buccopharyngée	1,1	0	2,4	0,2
Troubles sanguins et lymphatiques				
Anémie	6,4	0,4	15,9	4,5
Lymphopénie	1,5	0,4	4,5	2,4
Neutropénie	1,1	0,4	19,3	10,3
Thrombocytopénie	1,1	0,2	29,5	11,2
Infections et infestations				
Conjonctivite	1,5	0	0,7	0
Pneumonie	1,5	0,2	0,4	0
Infection des voies respiratoires supérieures	1,5	0,2	0,6	0
Troubles de la vue				
Vision trouble	1,6	0	0,4	0
Sécheresse oculaire	1,5	0	1,1	0
Troubles vasculaires				
Hypertension	2,2	0,7	40,7	16,1
Hypotension	2,2	0,7	0,7	0,2
Bouffées de chaleur	1,6	0	1,3	0
Troubles rénaux et urinaires				
Lésion rénale aiguë	1,8	0,7	1,7	0,6
Troubles psychiatriques				
Insomnie	1,6	0	2,1	0
Confusion mentale	1,1	0	0	0

Blessure, empoisonnement et complications liées à une intervention				
Réaction liée à la perfusion	2,6	0	0	0
Troubles hépatobiliaires				
Hépatite	1,3	0,9	0,2	0,2
Troubles cardiaques				
Palpitations	1,3	0	0,9	0
Tachycardie	1,3	0	0,4	0
Troubles du système immunitaire				
Hypersensibilité	1,6	0	1,1	0,4

Étude CHECKMATE-9ER :

Le Tableau 21 énumère les effets indésirables survenus chez plus de 10 % des patients traités par l'association nivolumab et cabozantinib dans l'étude CHECKMATE-9ER (suivi minimum de 10,6 mois).

Tableau 21 : Effets indésirables signalés chez ≥ 10 % des patients dans l'étude CHECKMATE-9ER

	Nivolumab + cabozantinib (n = 320)		**Sunitinib (n = 320)**	
Classe de système organique/ terme privilégié	**Tous grades**	**Grades 3-4**	**Tous grades**	**Grades 3-4**
	Pourcentage (%) de patients[a]			
Troubles sanguins et lymphatiques				
Anémie	15	2	25	4
Thrombocytopénie	12	1	36	9
Troubles endocriniens				
Hypothyroïdie[b]	34	0	30	0
Hyperthyroïdie	10	1	3	0
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	64	7	47	4
Stomatite[c]	37	3	46	4
Nausées	27	1	31	0
Douleur abdominale[d]	22	2	15	0
Vomissements	17	2	21	0
Dyspepsie[e]	15	0	22	0
Constipation	12	1	13	0

Approved v1.0

Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Fatigue[f]	51	8	50	8
Pyrexie	12	1	9	1
Œdème	12	0	10	0
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures	20	0	8	0
Investigations				
Perte de poids	11	1	3	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	28	2	20	1
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Douleur musculosquelettique[g]	33	4	29	3
Arthralgie	18	0	9	0
Spasmes musculaires	12	0	2	0
Troubles du système nerveux				
Dysgueusie	24	0	22	0
Maux de tête	16	0	12	1
Étourdissements	13	1	6	0
Troubles rénaux et urinaires				
Protéinurie	10	3	8	2
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	20	0	17	0
Dysphonie	17	0	3	0
Dyspnée	11	0	9	2
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire	40	8	41	8
Éruption cutanée[h]	36	3	14	0
Prurit	19	0	4	0
Troubles vasculaires				
Hypertension[i]	36	13	39	14

a. Les données relatives à l'incidence présentées dans ce tableau sont fondées sur les déclarations d'effets indésirables survenus en cours de traitement, indépendamment du lien avec le médicament à l'étude.
b. Inclut l'hyperthyroïdie primaire.
c. Le terme composite « stomatite » inclut les affections suivantes : inflammation des muqueuses, ulcère aphteux, ulcère buccal.

d. Inclut la gêne abdominale, la douleur dans la partie inférieure de l'abdomen et la douleur dans la partie supérieure de l'abdomen.
e. Inclut le reflux gastro-œsophagien.
f. Inclut l'asthénie.
g. Le terme composite « douleur musculosquelettique » 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.
h. Le terme composite « éruption cutanée » inclut les affections suivantes : dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite bulleuse, rash exfoliatif, rash érythémateux, rash folliculaire, rash maculaire, rash maculopapuleux, rash papuleux, et rash prurigineux.
i. Inclut l'augmentation de la tension artérielle et l'augmentation de la tension artérielle systolique.

Épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou récurrent ou métastatique :

Le Tableau 8 présente les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients lors de l'étude pivot CHECKMATE-141 sur l'épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou :

Tableau 8 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude CHECKMATE-141

Classe de système organique/ terme privilégié	Nivolumab (n = 236)		Choix de l'investigateur[a] (n = 111)	
	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4
	Pourcentage (%) de patients[b]			
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Fatigue	17,8	2,5	31,5	4,5
Pyrexie	1,7	0	3,6	1,8
Œdème	2,5	0	1,8	0
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	8,5	0	20,7	0,9
Diarrhée	6,8	0	13,5	1,8
Stomatite	3,8	0,4	21,6	4,5
Vomissements	3,4	0	7,2	0
Dysphagie	1,7	0,4	0	0
Constipation	1,3	0	3,6	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Rash	10,6	0	12,6	1,8
Prurit	7,2	0	0	0
Sécheresse de la peau	3,0	0	9,0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	2,5	0,4	0	0
Pneumonite	2,1	0,8	0,9	0
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Arthralgie	2,1	0	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	7,2	0	7,2	0
Hyponatrémie	1,7	0,8	3,6	2,7

Approved v1.0

Hypomagnésémie	1,3	0	3,6	0
Épreuves de laboratoire				
Hausse du taux de lipase	2,5	1,7	0	0
Hausse des taux de transaminases	1,7	0,8	2,7	0,9
Perte de poids	1,7	0	5,4	0
Thyréostimuline	1,3	0	0	0
Troubles du système nerveux				
Maux de tête	1,7	0,4	0,9	0
Troubles sanguins et lymphatiques				
Anémie	5,1	1,3	16,2	4,5
Lymphopénie	2,5	1,3	3,6	3,6
Thrombocytopénie	2,5	0	6,3	2,7
Troubles endocriniens				
Hypothyroïdie	4,2	0,4	0,9	0
Troubles vasculaires				
Hypertension	1,7	0,4	0	0
Blessure, empoisonnement et complications liées à une intervention				
Réaction liée à la perfusion	1,3	0	1,8	0,9

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

CCRm caractérisé par une IM-E ou une SRM de l'ADN :

Parmi tous les patients atteints d'un CCR qui ont reçu le nivolumab à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg (n = 119), les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %) étaient la fatigue (28,6 %), le rash (25,3 %), la diarrhée (25,2 %), le prurit (20,2 %), l'hypothyroïdie (17,6 %), la pyrexie (15,1 %), l'hyperthyroïdie (14,3 %), les nausées (13,4 %), la diminution de l'appétit (10,9 %) et l'anémie (10,1 %). La majorité des réactions indésirables étaient d'intensité légère ou modérée (grade 1 ou 2); 31,9 % des réactions indésirables étaient de grade 3 ou 4.

Le Tableau 23 présente les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients traités par le nivolumab en association avec l'ipilimumab de l'étude CHECKMATE-142.

Tableau 23 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude CHECKMATE-142

	Nivolumab + ipilimumab[a] (n = 119)	
Classe de système organique/ terme privilégié	**Tous grades**	**Grades 3-4**
	Pourcentage (%) de patients	
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Fatigue	34 (28,6)	3 (2,5)

Approved v1.0

Pyrexie	18 (15,1)	0
Symptômes pseudogrippaux	6 (5,0)	0
Frissons	5 (4,2)	0
Œdème facial	2 (1,7)	0
Œdème	2 (1,7)	0
Douleur	2 (1,7)	0
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	30 (25,2)	3 (2,5)
Nausées	16 (13,4)	1 (0,8)
Vomissements	8 (6,7)	1 (0,8)
Douleur abdominale	8 (6,7)	2 (1,7)
Stomatite	5 (4,2)	0
Sécheresse de la bouche	7 (5,9)	0
Dyspepsie	4 (3,4)	0
Constipation	4 (3,4)	0
Colite	3 (2,5)	3 (2,5)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Rash	30 (25,3)	2 (2,5)
Prurit	24 (20,2)	2 (1,7)
Sécheresse de la peau	11 (9,2)	0
Érythème	4 (3,4)	0
Alopécie	2 (1,7)	0
Troubles endocriniens		
Hypothyroïdie	21 (17,6)	1 (0,8)
Hyperthyroïdie	17 (14,3)	0
Insuffisance surrénale	8 (6,7)	1 (0,8)
Hypophysite	4 (3,4)	2 (1,7)
Thyroïdite	4 (3,4)	2 (1,7)

Approved v1.0

Trouble auto-immun de la thyroïde	2 (1,7)	1 (0,8)
Troubles sanguins et lymphatiques		
Anémie	12 (10,1)	3 (2,5)
Neutropénie	5 (4,2)	0
Thrombocytopénie	10 (8,4)	1 (0,8)
Lymphopénie	3 (2,5)	0
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Arthralgie	10 (8,4)	1 (0,8)
Douleur musculosquelettique[b]	10 (8,4)	1 (0,8)
Raideur articulaire	2 (1,7)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	13 (10,9)	2 (1,7)
Hypomagnésémie	3 (2,5)	0
Déshydratation	2 (1,7)	1 (0,8)
Hypocalcémie	2 (1,7)	0
Hyponatrémie	2 (1,7)	2 (1,7)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	4 (3,4)	0
Maux de tête	7 (5,9)	0
Neuropathie périphérique	4 (3,4)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Pneumonite	7 (5,9)	1 (0,8)
Dyspnée	3 (2,5)	2 (1,7)
Troubles hépatobiliaires		
Hépatite	3 (2,5)	3 (2,5)
Blessure, empoisonnement et complications liées à une intervention		
Réaction liée à la perfusion	4 (3,4)	0

Troubles rénaux et urinaires		
Lésion rénale aiguë	2 (1,7)	2 (1,7)
Troubles du système immunitaire		
Sarcoïdose	2 (1,7)	0
Troubles oculaires		
Vision trouble	2 (1,7)	0

a. Nivolumab en association avec l'ipilimumab pour les 4 premières doses, puis nivolumab en monothérapie.
b. « Douleur musculosquelettique » est un terme composite qui 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.

Traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique ayant été réséqué :

Le Tableau 24 résume les effets indésirables observés dans l'étude CHECKMATE-577 :

Approved v1.0

Tableau 24 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients dans l'étude CHECKMATE-577

	Nivolumab (n = 532)		Placebo (n = 260)	
Classe de système organique/ terme privilégié	**Tous grades**	**Grades 3-4**	**Tous grades**	**Grades 3-4**
	Pourcentage (%) de patients[a]			
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Fatigue[b]	22,0	1,1	12,7	0,4
Symptômes pseudogrippaux	1,5	0,2	0,8	0
Pyrexie	1,5	0	0,8	0
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	16,5	0,4	15,0	0,8
Nausées	8,8	0	5,0	0
Vomissements	4,1	0,2	3,1	0
Sécheresse de la bouche	3,0	0	1,2	0
Douleur abdominale[c]	2,4	0	2,3	0
Stomatite	2,3	0,2	1,9	0
Constipation	1,3	0	0,4	0
Dyspepsie[d]	1,1	0	0,8	0,4
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Rash[e]	16,0	0,9	5,8	0,4
Prurit	10,0	0,4	3,5	0
Sécheresse de la peau	3,2	0,2	1,2	0
Eczéma	1,1	0	0,4	0
Érythème	1,1	0	0,4	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Dyspnée[f]	4,1	0,4	1,2	0
Pneumonite	4,1	0,9	1,5	0,4

Approved v1.0

Toux[g]	3,6	0	2,7	0
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Arthralgie	5,6	0,2	1,5	0
Douleur musculosquelettique[h]	5,5	0	2,3	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Perte d'appétit	4,9	0	1,9	0
Hyperglycémie	1,1	0,4	0	0
Épreuves de laboratoire				
Augmentation des taux de transaminases[i]	7,0	0,6	4,2	0,8
Hausse du taux d'amylase	4,3	1,7	0,8	0
Hausse du taux de phosphatase alcaline	3,2	0,2	1,2	0
Hausse du taux de lipase	2,6	1,3	1,9	0,8
Perte de poids	2,1	0	0	0
Baisse du nombre de leucocytes	1,9	0,2	0,4	0
Hausse du taux de thyréostimuline sanguine	1,5	0	0,4	0
Hausse du taux de créatinine	1,1	0	0,8	0
Troubles du système nerveux				
Maux de tête	2,1	0	3,5	0
Neuropathie périphérique	1,7	0,2	1,9	0
Étourdissements	1,5	0	1,9	0
Troubles sanguins et lymphatiques				
Lymphopénie[j]	3,0	1,1	1,9	0,4
Neutropénie[k]	2,3	0	1,5	0
Anémie[l]	1,5	0	1,2	0
Troubles endocriniens				
Hypothyroïdie	9,4	0	1,5	0
Hyperthyroïdie	6,8	0	0,4	0
Thyroïdite	1,5	0,4	0	0

Blessure, empoisonnement et complications liées à une intervention				
Réaction liée à la perfusion	1,5	0	0,8	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'asthénie.
c. Inclut la douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, la douleur dans la partie inférieure de l'abdomen et la gêne abdominale.
d. Inclut le reflux gastro-œsophagien.
e. Inclut le rash pustuleux, la dermatite, la dermatite acnéiforme, la dermatite allergique, la dermatite bulleuse, le rash exfoliatif, le rash érythémateux, le rash maculaire, le rash maculopapuleux, le rash papuleux et le rash prurigineux.
f. Inclut la dyspnée à l'effort.
g. Inclut la toux productive.
h. Inclut la dorsalgie, la douleur osseuse, la douleur thoracique musculosquelettique, le malaise musculosquelettique, la myalgie, la myalgie intercostale, la douleur cervicale, la douleur aux membres et la douleur à la colonne vertébrale.
i. Inclut la hausse du taux d'alanine aminotransférase et la hausse du taux d'aspartate aminotransférase.
j. Inclut la lymphopénie et la diminution du nombre de lymphocytes.
k. Inclut la neutropénie et la diminution du nombre de neutrophiles.
l. Inclut l'anémie, l'augmentation du taux d'hémoglobine et l'anémie ferriprive.

Cancer de l'estomac, cancer de la jonction œsogastrique ou adénocarcinome œsophagien (jamais traités) :

Le Tableau 25 présente la liste des effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients lors de l'étude CHECKMATE-649 :

Tableau 25 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude CHECKMATE-649

	Nivolumab en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine (n = 782)		**Chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine (n = 767)**	
Classe de système organique/ terme privilégié	**Tous grades**	**Grades 3-4**	**Tous grades**	**Grades 3-4**
	Pourcentage (%) de patients			
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Fatigue	33,4	4,7	31,7	3,5
Pyrexie	8,2	0,5	2,9	0,1
Œdème (inclut l'œdème périphérique)	3,3	0	1,3	0
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	41,3	2,6	38,1	2,5
Diarrhée	32,4	4,5	26,9	3,1
Vomissements	24,9	2,2	21,6	3,1
Stomatite	14,7	1,7	12,0	0,8
Constipation	9,3	0,3	8,0	0
Douleur abdominale	7,3	0,5	7,0	0,4
Sécheresse de la bouche	2,8	0,1	0,9	0
Colite	1,8	1,0	0,1	0

Approved v1.0

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Rash[a]	13,9	1,7	2,9	0,1
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	12,0	1,4	10,6	0,8
Prurit	6,9	0,1	1,0	0
Hyperpigmentation cutanée	3,5	0,1	1,6	0
Alopécie	2,7	0	1,8	0,1
Sécheresse de la peau	2,4	0	2,0	0
Érythème	1,4	0,3	0,4	0
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Douleur musculosquelettique[b]	3,8	0,3	1,8	0
Arthralgie	2,7	0	0,8	0,1
Faiblesse musculaire	1,5	0,1	1,3	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Pneumonite	5,0	1,8	0,5	0,1
Toux	3,2	0	1,6	0
Dyspnée	2,9	0,4	1,0	0
Troubles endocriniens				
Hypothyroïdie	9,0	0	0,3	0
Hyperthyroïdie	3,3	0	0	0
Troubles du système nerveux				
Neuropathie périphérique	49,9	6,5	43,9	4,7
Paresthésie	7,5	0,3	8,0	0,1
Maux de tête	5,1	0,3	2,2	0,1
Étourdissements	2,8	0	3,1	0,1
Troubles de la vue				
Sécheresse oculaire	1,8	0,1	0,4	0
Vision trouble	1,2	0	0,1	0
Troubles sanguins et lymphatiques				
Neutropénie fébrile	2,6	2,2	1,2	1,2
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	20,1	1,8	18,1	1,7
Infections et infestations				
Pneumonie	2,2	0,5	0,7	0,3
Troubles du système immunitaire				
Hypersensibilité	6,8	0,6	2,1	0,7
Réaction liée à la perfusion	0,4	0,1	0,1	0,1
Troubles vasculaires				
Thrombose	1,4	0,1	0,7	0,1
Hypertension	1,2	0,6	0,7	0,3
Épreuves de laboratoire				
Hausse du taux de lipase	11,4	5,8	4,4	2,1
Hausse du taux d'amylase	9,1	2,7	2,9	0,3
Hausse du taux de phosphatase alcaline	6,6	0,6	4,4	0,3

Approved v1.0

[a] « Rash » est un terme composite qui inclut le rash maculopapuleux, le rash érythémateux, le rash prurigineux, le rash maculaire, le rash morbilliforme, le rash papuleux, le rash généralisé, la dermatite, la dermatite acnéiforme, la dermatite allergique, la dermatite atopique, la dermatite bulleuse, l'éruption médicamenteuse, le rash exfoliatif, le rash nodulaire et le rash vésiculaire.

[b] « Douleur musculosquelettique » est un terme composite qui inclut la dorsalgie, la douleur osseuse, la douleur thoracique musculosquelettique, la myalgie, la douleur cervicale, la douleur aux membres, la douleur à la colonne vertébrale et le malaise musculosquelettique.

Carcinome urothélial :

Le Tableau 26 présente la liste des effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients traités par le nivolumab dans l'étude CHECKMATE-274.

Tableau 26 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude CHECKMATE-274

Effet indésirable	**Nivolumab (n = 351)**		**Placebo (n = 348)**	
Classe de système organique/ terme privilégié	**Tous grades (%)**	**Grades 3-4 (%)**	**Tous grades (%)**	**Grades 3-4 (%)**
	Pourcentage (%) de patients[a]			
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Rash[b]	29,1	1,7	9,8	0
Prurit	23,1	0	11,5	0
Sécheresse de la peau	3,1	0	2,3	0
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Fatigue/asthénie[c]	23,6	0,9	16,4	0
Œdème périphérique	2,3	0	0,6	0
Symptômes pseudogrippaux	1,7	0	1,1	0
Pyrexie	1,7	0	0,6	0
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée[d]	18,2	1,7	11,2	0,9
Nausées	6,8	0	3,7	0
Douleur abdominale[e]	3,4	0	2,6	0
Sécheresse de la bouche	3,1	0	0,6	0
Vomissements	3,1	0	2,0	0
Constipation	2,6	0,3	1,1	0

Épreuves de laboratoire				
Hausse du taux de lipase	9,7	5,1	5,7	2,6
Hausse du taux d'amylase	9,4	3,7	5,7	1,4
Hausse du taux de phosphatase alcaline	2,3	0,3	0,6	0
Perte de poids	1,4	0	0,3	0
Hausse du taux d'acide urique sanguin	1,1	0	1,1	0,3
Diminution du nombre de lymphocytes	1,1	0	0,9	0,3
Diminution du nombre de plaquettes	1,1	0,3	0,3	0
Gain de poids	1,1	0	1,4	0
Troubles endocriniens				
Troubles de la thyroïde[f]	18,5	0	3,4	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	5,7	0,6	3,2	0
Hyponatrémie	1,4	0,6	0,9	0
Hyperglycémie	1,1	0	2,9	0,6
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Douleur musculosquelettique[g]	7,4	0,3	2,3	0
Arthralgie	4,6	0,3	4,6	0
Arthrite	1,1	0	0	0
Troubles hépatobiliaires				
Hépatite[h]	7,4	1,7	4,6	0,3
Troubles du système nerveux				
Maux de tête	2,6	0	1,7	0
Neuropathie périphérique	1,4	0	0,6	0
Dysgueusie	1,1	0	0,6	0
Étourdissements[i]	2,0	0	2,0	0
Troubles rénaux et urinaires				

Approved v1.0

Insuffisance rénale[j]	7,1	1,1	3,4	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Pneumonite	4,6	0,9	1,4	0
Dyspnée[k]	3,4	0	0,6	0
Toux[l]	2,3	0	0,9	0
Troubles sanguins et lymphatiques				
Anémie	2,3	0	1,4	0
Blessure, empoisonnement et complications liées à une intervention				
Réaction liée à la perfusion	3,7	0,6	0,6	0
Infections et infestations				
Pneumonie	1,1	0	0,3	0
Troubles vasculaires				
Hypertension	1,1	0,3	0	0

a. Les données relatives à l'incidence présentées dans ce tableau sont fondées sur les déclarations d'effets indésirables liés au médicament (CTCAE, version 4.0).
b. Inclut l'acné, les vésicules, la dermatite, la dermatite acnéiforme, la dermatite allergique, la dermatite de contact, l'eczéma, l'eczéma astéatotique, l'eczéma nummulaire, l'érythème, l'érythème polymorphe, le lichen scléreux, la kératose lichénoïde, la pemphigoïde, la réaction de photosensibilité, les troubles de la pigmentation, le psoriasis, le rash, le rash érythémateux, le rash maculaire, le rash maculopapuleux, le rash papuleux, le rash prurigineux, la rosacée, l'exfoliation cutanée, la lésion cutanée, la réaction cutanée, l'éruption cutanée toxique et l'urticaire.
c. Inclut la fatigue et l'asthénie.
d. Inclut la colite, la colite microscopique, la diarrhée, la duodénite, l'entérite et l'entérocolite à médiation immunitaire.
e. Inclut la douleur abdominale, la gêne abdominale, la douleur dans la partie inférieure de l'abdomen, la douleur dans la partie supérieure de l'abdomen et la sensibilité abdominale.
f. Inclut la baisse du taux sanguin de thyréostimuline, la hausse du taux sanguin de thyréostimuline, le goitre, l'hyperthyroïdie, l'hypothyroïdie, la masse thyroïdienne, la thyroïdite et la thyroïdite subaiguë.
g. Inclut la douleur musculosquelettique, 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.
h. Inclut la hausse du taux d'aspartate aminotransférase, la hausse du taux d'alanine aminotransférase, la hausse du taux sanguin de bilirubine, la cholangite, les lésions au foie d'origine médicamenteuse, l'insuffisance hépatique, la fonction hépatique anormale, l'hépatite, la lésion hépatocellulaire, l'hyperbilirubinémie, la hausse de la gamma-glutamyltransférase, la lésion hépatique et la hausse des taux de transaminases.
i. Inclut les étourdissements, les vertiges positionnels et les vertiges.
j. Inclut la lésion rénale aiguë, la néphrite auto-immune, la hausse du taux de créatinine sanguine, la diminution du débit de filtration glomérulaire, la néphrite à médiation immunitaire, la néphrite, l'insuffisance rénale et l'atteinte rénale.
k. Inclut la dyspnée et la dyspnée à l'effort.
l. Inclut la toux, la toux productive et le syndrome de toux des voies respiratoires supérieures.

Traitement de première intention du carcinome urothélial non résécable ou métastatique :

Le Tableau 27 présente la liste des effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients traités par le nivolumab dans l'étude CHECKMATE-901.

Approved v1.0

Tableau 27 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients lors de l'étude CHECKMATE-901

Effet indésirable	Nivolumab en association avec le cisplatine et la gemcitabine (n = 304)		Cisplatine et gemcitabine (n = 288)	
Classe de système organique/ terme privilégié	**Tous grades (%)**	**Grades 3-4 (%)**	**Tous grades (%)**	**Grades 3-4 (%)**
Troubles sanguins et lymphatiques				
Anémie[a]	57,6	22,0	47,6	17,7
Neutropénie[b]	53,0	33,2	47,9	25,7
Thrombocytopénie[c]	34,5	13,8	26,7	9,4
Leucopénie	12,5	2,3	11,5	1,7
Lymphopénie[d]	6,9	2,6	4,9	1,4
Neutropénie fébrile	2,0	1,6	0,7	0,7
Myélosuppression	1,3	0,7	1,7	1,4
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	46,7	0,3	47,9	1,0
Vomissements	18,1	1,3	16,7	2,1
Constipation	14,5	0	13,9	0,3
Diarrhée	13,2	1,3	8,7	0
Stomatite[e]	5,9	0,3	3,8	0
Douleur abdominale[f]	3,9	0	4,5	0,3
Dyspepsie[g]	3,0	0	2,4	0
Sécheresse de la bouche	2,3	0	0,3	0
Dysesthésie buccale	1,0	0	0	0
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Fatigue[h]	39,1	3,0	36,8	3,1
Œdème[i]	6,3	0	3,1	0
Malaise	4,9	0,3	3,8	0
Pyrexie[j]	4,3	0,3	5,2	0
Xérosis	2,0	0	0,3	0
Douleur	1,0	0,3	0	0
Épreuves de laboratoire				
Diminution du nombre de globules blancs	21,1	9,9	13,9	3,8
Hausse du taux de créatinine sanguine	12,8	0,3	12,5	0
Hausse des taux de transaminases[k]	10,2	2,0	5,2	0,7
Hausse du taux d'amylase	7,6	1,6	3,1	0,3
Hausse du taux de lipase	7,2	2,0	3,5	0,7
Hausse du taux de thyréostimuline sanguine	4,6	0	0	0
Perte de poids	4,3	0	4,5	0
Hausse du taux de phosphatase alcaline sanguine	2,6	0	2,1	0
Hausse du taux de lactate déshydrogénase sanguine	1,3	0	0,7	0
Diminution du taux de sodium sanguin	1,3	0,3	0,3	0,3

Approved v1.0

Tableau 27 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients lors de l'étude CHECKMATE-901

Effet indésirable	Nivolumab en association avec le cisplatine et la gemcitabine (n = 304)		Cisplatine et gemcitabine (n = 288)	
Classe de système organique/ terme privilégié	**Tous grades (%)**	**Grades 3-4 (%)**	**Tous grades (%)**	**Grades 3-4 (%)**
Hausse de la gamma-glutamyltransférase	1,3	0,7	1,7	0
Augmentation du nombre de plaquettes	1,0	0	0,3	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Rash[l]	20,1	2,3	4,5	0,3
Prurit[m]	14,8	0,7	2,8	0
Alopécie	5,6	0	8,7	0
Sécheresse de la peau	2,6	0	0	0
Érythème	1,0	0	0	0
Lésion cutanée	1,0	0	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	22,4	1,3	15,6	0,3
Hypomagnésémie[n]	5,3	0,7	7,3	0,3
Hyponatrémie	4,3	2,0	2,8	1,0
Hypoalbuminémie[o]	2,3	0	1,0	0
Hypokaliémie[p]	2,3	0,3	2,1	0
Déshydratation	1,6	0,3	0,7	0,3
Hyperkaliémie[q]	1,6	0,3	0,3	0
Hyperglycémie	1,3	0,7	0	0
Hypoprotéinémie	1,0	0	0,3	0
Troubles du système nerveux				
Neuropathie périphérique	12,2	0,7	7,3	0
Dysgueusie	5,3	0	3,8	0
Paresthésie	4,6	0	4,9	0,3
Étourdissements[r]	3,6	0	4,5	0
Maux de tête	3,3	0	2,1	0
Troubles endocriniens				
Hypothyroïdie	13,2	0	0	0
Hyperthyroïdie	6,6	0,3	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Hoquet	3,6	0,3	2,4	0
Dyspnée	3,0	0	2,1	0
Toux[s]	2,3	0	0	0
Embolie pulmonaire	2,0	1,6	3,8	2,1
Pneumonite[t]	1,3	0	0	0
Épistaxis	1,0	0,7	0	0
Troubles rénaux et urinaires				
Insuffisance rénale[u]	7,6	3,3	6,9	1,0
Atteinte rénale	2,0	0	0,7	0
Hématurie	1,1	0,3	1,0	0,3
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Douleur musculosquelettique[v]	4,9	0,3	2,4	0

Approved v1.0

Tableau 27 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients lors de l'étude CHECKMATE-901

Effet indésirable	Nivolumab en association avec le cisplatine et la gemcitabine (n = 304)		Cisplatine et gemcitabine (n = 288)	
Classe de système organique/ terme privilégié	**Tous grades (%)**	**Grades 3-4 (%)**	**Tous grades (%)**	**Grades 3-4 (%)**
Arthralgie	3,9	0	0,7	0
Arthrite[w]	1,0	0	0	0
Troubles vasculaires				
Hypotension[x]	2,0	0,7	0,7	0
Douleur vasculaire	2,0	0	0,3	0
Bouffées de chaleur[y]	1,3	0	0,7	0
Phlébite	1,3	0	1,0	0
Hypertension[z]	1,0	0,3	0,7	0,3
Vascularite	1,0	0	0,7	0
Infections et infestations				
Septicémie[aa]	2,0	1,6	0,3	0,3
Infection des voies respiratoires supérieures[bb]	1,6	0	0,3	0,3
Infection des voies urinaires[cc]	1,6	0,3	2,4	1,4
Pneumonie[dd]	1,3	0,3	1,0	0,7
Troubles de l'oreille et du labyrinthe				
Acouphènes	4,6	0	6,3	0
Surdité	1,0	0	1,7	0
Hypoacousie	1,0	0	1,7	0,3
Troubles cardiaques				
Myocardite[ee]	1,0	0,7	0	0
Troubles hépatobiliaires				
Fonction hépatique anormale	1,0	0,3	0	0
Blessure, empoisonnement et complications liées à une intervention				
Réaction liée à la perfusion	2,6	0	1,4	0
Troubles psychiatriques				
Insomnie	1,0	0	1,4	0

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

Grades de toxicité selon l'échelle CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) du National Cancer Institute (NCI), version 4.

a. Inclut l'anémie et la diminution de l'hémoglobine.
b. Inclut la neutropénie et la diminution du nombre de neutrophiles.
c. Inclut la thrombocytopénie et la baisse de la numération plaquettaire.
d. Inclut la lymphopénie et la diminution du nombre de lymphocytes.
e. Inclut la stomatite, l'ulcère aphteux, l'ulcération buccale et l'inflammation des muqueuses.
f. Inclut la douleur abdominale, la gêne abdominale, la douleur dans la partie inférieure de l'abdomen et la douleur dans la partie supérieure de l'abdomen.
g. Inclut la dyspepsie et le reflux gastro-œsophagien pathologique.
h. Inclut la fatigue et l'asthénie.
i. Inclut l'œdème, l'œdème périphérique, l'enflure périphérique et l'enflure.
j. Inclut la pyrexie, l'augmentation de la température corporelle et la fièvre associée aux tumeurs.
k. Inclut la hausse du taux d'alanine aminotransférase et la hausse du taux d'aspartate aminotransférase.

Approved v1.0

l. Inclut l'éruption cutanée, décrite comme étant d'origine médicamenteuse, exfoliative, érythémateuse, maculaire, maculopapuleuse, papuleuse et pustuleuse, ainsi que la dermatite, décrite comme étant acnéiforme, allergique et atopique.
m. Inclut le prurit et le prurit allergique.
n. Inclut l'hypomagnésémie et la diminution du taux sanguin de magnésium.
o. Inclut l'hypoalbuminémie et la diminution du taux sanguin d'albumine.
p. Inclut l'hypokaliémie et la diminution du taux de potassium sanguin.
q. Inclut l'hyperkaliémie et l'augmentation du taux de potassium sanguin.
r. Inclut les étourdissements et les vertiges.
s. Inclut la toux et la toux productive.
t. Inclut la pneumonite et la pneumopathie interstitielle.
u. Inclut l'insuffisance rénale et la lésion rénale aiguë.
v. Inclut la douleur musculosquelettique, la dorsalgie, la douleur osseuse, la douleur thoracique musculosquelettique, la myalgie, la douleur cervicale, la douleur aux extrémités, la douleur sacro-iliaque et la douleur à la colonne vertébrale.
w. Inclut l'arthrite et l'arthrose.
x. Inclut l'hypotension et l'hypotension orthostatique.
y. Inclut les bouffées vasomotrices et les bouffées de chaleur.
z. Inclut l'hypertension et l'augmentation de la tension artérielle.
aa. Inclut la septicémie, la septicémie abdominale, la septicémie bactérienne, la septicémie à Klebsiella, la septicémie pulmonaire, le choc septique et la septicémie à staphylocoque.
bb. Inclut l'infection des voies respiratoires supérieures, la rhinopharyngite, la pharyngite et la rhinite.
cc. Inclut l'infection des voies urinaires.
dd. Inclut la pneumonie et la pneumonie bactérienne.
ee. Inclut la myocardite et la myocardite à médiation immunitaire.

Carcinome épidermoïde de l'œsophage non résécable ou métastatique :

Le Tableau 28 présente la liste des effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients faisant partie des groupes recevant le nivolumab ou du groupe recevant la chimiothérapie dans le cadre de l'étude CHECKMATE-648 :

Approved v1.0

Tableau 28 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude CHECKMATE-648

Classe de système organique/ terme privilégié	Nivolumab + ipilimumab (n = 322)		Nivolumab + cisplatine et 5-FU (n = 310)		Cisplatine et 5-FU (n = 304)	
	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4
	Pourcentage (%) de patients[a]					
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés						
Rash[b]	25,2	3,1	10,0	0,3	2,3	0
Prurit	13,4	0,9	7,4	0	0,7	0
Sécheresse de la peau	2,5	0,6	2,3	0	2,0	0
Érythème polymorphe	1,2	0,3	0	0	0,3	0
Alopécie	0,6	0	10,0	0	10,5	0
Troubles gastro-intestinaux						
Diarrhée	9,9	0,6	19,4	1,0	15,1	2,0
Nausées	8,1	0,3	58,7	3,5	52,0	2,6
Stomatite[c]	5,9	0	41,6	8,7	32,9	3,0
Vomissements	5,6	1,2	18,1	2,3	16,1	3,0
Constipation	2,2	0,3	19,0	0,6	21,7	0,3
Colite	1,9	0,6	1,9	1,3	0	0
Pancréatite	1,2	0,9	0	0	0	0
Troubles endocriniens						
Hypothyroïdie	13,4	0	5,8	0	0	0
Hyperthyroïdie	6,2	0,6	2,3	0	0	0
Insuffisance surrénale	4,3	2,2	1,9	0	0	0
Hypopituitarisme	3,4	1,6	0,6	0	0	0
Hypophysite	2,8	1,6	0	0	0	0
Thyroïdite	2,5	0,3	0	0	0	0
Troubles généraux et réactions au point d'administration						
Fatigue[d]	11,2	1,6	25,5	2,9	20,7	4,3
Pyrexie[e]	8,1	0,3	2,6	0	3,3	0
Œdème	0	0	6,8	0	5,3	0
Épreuves de laboratoire						
Hausse du taux d'amylase	2,5	1,2	1,0	0,3	0	0
Hausse du taux de phosphatase alcaline sanguine	2,5	0	2,9	0	1,3	0
Hausse du taux de créatinine sanguine	1,6	0	12,6	0,3	10,5	0,3
Hausse du taux de lipase	1,6	1,6	0,6	0,3	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution de l'appétit	5,9	1,6	42,6	4,2	42,8	3,0
Hyponatrémie	2,8	2,5	9,4	5,5	6,3	3,0
Hyperglycémie	2,2	0,6	0,3	0	0,7	0

Approved v1.0

Classe de système organique/ terme privilégié	Nivolumab + ipilimumab (n = 322)		Nivolumab + cisplatine et 5-FU (n = 310)		Cisplatine et 5-FU (n = 304)	
	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4
	Pourcentage (%) de patients[a]					
Hypoalbuminémie	1,9	0	1,6	0	1,3	0
Diabète	1,6	0,6	0,6	0,6	0	0
Hypokaliémie[f]	1,6	0,6	4,5	1,6	4,9	1,6
Hypomagnésémie	0,9	0	1,9	0,3	2,3	0,7
Hypophosphatémie	0,9	0	2,3	1,9	1,0	0,3
Hypocalcémie	0,3	0	1,6	0,6	0,7	0
Hyperkaliémie	0	0	1,0	0	2,0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Pneumonite	8,1	2,8	5,8	0,6	0	0
Toux[g]	1,2	0	1,3	0	0,7	0
Troubles sanguins et lymphatiques						
Thrombocytopénie	1,9	0	13,9	1,3	11,8	2,3
Neutropénie	0,6	0	29,7	10,6	23,4	10,2
Leucopénie	0,3	0	3,2	0,6	3,3	0,3
Neutropénie fébrile	0	0	1,6	1,6	1,3	1,3
Troubles hépatobiliaires						
Hépatite	1,2	1,2	0	0	0	0
Infections et infestations						
Pneumonie[h]	1,6	0,6	2,6[i]	1,3	3,0	0
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif						
Douleur musculosquelettique[j]	2,8	0	0,6	0	0,7	0
Troubles du système nerveux						
Maux de tête	1,9	0,3	2,6	0	1,0	0
Neuropathie périphérique[k]	0,6	0	16,5	0	11,8	1,0
Étourdissements	0,3	0	2,6	0	5,3	0
Léthargie	0,3	0	1,0	0	0	0
Blessure, empoisonnement et complications liés à une intervention						
Réaction liée à la perfusion	2,5	0	1,3	0	0,3	0
Troubles rénaux et urinaires						
Insuffisance rénale	0,6	0,6	5,2	1,9	5,6	1,0
Néphropathie	0	0	1,0	0,3	0,7	0
Troubles vasculaires						
Hypertension	0	0	1,6	0,3	1,0	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 le rash, la dermatite, la dermatite acnéiforme, la dermatite allergique, la dermatite bulleuse, le rash médicamenteux, le rash avec desquamation, le rash érythémateux, le rash folliculaire, le rash maculaire, le rash maculopapuleux, le rash papuleux et le rash prurigineux.

[c] Inclut la stomatite, l'ulcère aphteux, l'ulcère buccal et l'inflammation des muqueuses.

[d] Inclut la fatigue et l'asthénie.

Approved v1.0

[e] Inclut la pyrexie et la fièvre associée aux tumeurs.
[f] Inclut l'hypokaliémie et la diminution du taux de potassium sanguin.
[g] Inclut la toux et la toux productive.
[h] Inclut la pneumonie, la pneumonie organisée, la pneumonie bactérienne et la pneumonie à *Pseudomonas*.
[i] Inclut un événement de grade 5.
[j] Inclut la dorsalgie, la douleur osseuse, la douleur thoracique musculosquelettique, la myalgie, la douleur cervicale, la douleur aux membres et la douleur à la colonne vertébrale.
[k] Inclut la neuropathie périphérique, l'hyperesthésie, l'hypoesthésie, la neuropathie motrice périphérique, la neuropathie sensorimotrice périphérique et la neuropathie sensorielle périphérique.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

FORMULATION SOUS-CUTANÉE (Opdivo SC)

Tableau 29 : Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Étude sur Opdivo SC	Classe de système organique
Adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique déjà traité CHECKMATE-67T	Les effets indésirables additionnels suivants ont été signalés chez moins de 1 % des patients traités par Opdivo SC (1 200 mg de nivolumab) en monothérapie toutes les 4 semaines dans le cadre de l'étude CHECKMATE-67T. Les effets indésirables présentés dans une autre partie de cette section ont été exclus. Troubles cardiaques : myocardite Troubles endocriniens : hyperthyroïdie, thyroïdite Troubles gastro-intestinaux : colite, pancréatite, stomatite Troubles hépatobiliaires : hépatite Troubles oculaires : uvéite Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : infiltration pulmonaire Troubles du système immunitaire : hypersensibilité

FORMULATION INTRAVEINEUSE (Opdivo)

Les sections ci-dessous présentent les données d'une monographie distincte portant sur les études consacrées à la formulation intraveineuse d'Opdivo.

Tableau 30 : Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Étude sur le nivolumab	Classe de système organique
Mélanome non résécable ou métastatique : CHECKMATE-066	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 CHECKMATE-066. Les effets indésirables présentés dans une autre partie de cette section ont été exclus. 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.

Approved v1.0

Mélanome non résécable ou métastatique : CHECKMATE-067	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 CHECKMATE-067. Les réactions indésirables présentées dans une autre partie de cette section ont été exclues. *Nivolumab + Ipilimumab :* Troubles gastro-intestinaux : perforation intestinale. Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : pseudopolyarthrite rhizomélique, syndrome de Sjogren, spondylarthropathie. Troubles du système nerveux : névrite, paralysie du nerf péronier, syndrome de Guillain-Barré, encéphalite. Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale, néphrite. Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épanchement pleural. Troubles cardiaques : fibrillation auriculaire. *Nivolumab* : Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : myopathie, polymyosite. Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épanchement pleural. Troubles cardiaques : fibrillation auriculaire.
Mélanome non résécable ou métastatique : CHECKMATE-037	Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : alopécie, urticaire, érythème polymorphe. Troubles endocriniens : thyroïdite. Troubles rénaux et urinaires : néphrite tubulo-interstitielle. Troubles cardiaques : arythmie ventriculaire.
Mélanome en traitement adjuvant : CHECKMATE-238	Les autres réactions indésirables importantes sur le plan clinique ayant été signalées chez moins de 1 % des patients traités par le nivolumab au cours de l'étude CHECKMATE-238 sont énumérées ci-dessous. Les réactions indésirables présentées dans une autre partie de ce document ont été exclues. Troubles endocriniens : diabète fulminant de type 1.
Mélanome en traitement adjuvant : CHECKMATE-76K	Les autres réactions indésirables importantes sur le plan clinique ayant été signalées chez moins de 1 % des patients traités par le nivolumab au cours de l'étude CHECKMATE-76K sont énumérées ci-dessous. Les réactions indésirables présentées dans une autre partie de ce document ont été exclues. Troubles gastro-intestinaux : entéropathie auto-immune, œsophagite. Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : myosite à médiation immunitaire. Épreuves de laboratoire : hausse du taux de troponine. Infections et infestations : diverticulite. Troubles cardiaques : myocardite. Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète sucré. Troubles vasculaires : hypertension.

Approved v1.0

CPNPC métastatique : déjà traité CHECKMATE-017 et CHECKMATE-057	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 CHECKMATE-017 et CHECKMATE-057 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.
Traitement néoadjuvant du CPNPC résécable : CHECKMATE-816	Les autres réactions indésirables liées au médicament important sur le plan clinique ayant été signalées chez moins de 1 % des patients traités par le nivolumab en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine lors de l'étude CHECKMATE-816 sont énumérées ci-dessous. Troubles du système nerveux : paresthésie. Troubles oculaires : sécheresse oculaire. Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : sécheresse de la peau. Épreuves de laboratoire : hausse du taux de phosphatase alcaline.
Adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique : déjà traité CHECKMATE-025	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 CHECKMATE-025 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.
Adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique jamais traité CHECKMATE-214	Les autres effets indésirables liés au médicament important sur le plan clinique ayant été signalés chez moins de 1 % des patients traités par l'association nivolumab et ipilimumab au cours de l'étude CHECKMATE-214 sont énumérés ci-dessous. Les effets indésirables présentés dans une autre partie de ce document ont été exclus. Infections et infestations : méningite aseptique. Troubles du système nerveux : myasthénie grave.
Adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique jamais traité CHECKMATE-9ER	Les effets indésirables liés au médicament et importants sur le plan clinique qui ont été signalés chez moins de 10 % des patients atteints d'un adénocarcinome rénal traités par le nivolumab en association avec le cabozantinib durant

Approved v1.0

	l'étude CHECKMATE-9ER sont énumérés ci-dessous. Les effets indésirables présentés dans une autre partie de ce document ont été exclus. Troubles de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes. Troubles gastro-intestinaux : perforation de l'intestin grêle, glossodynie, hémorroïdes. Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : ostéonécrose de la mâchoire, fistule. Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : ulcère cutané. Troubles vasculaires : thrombose.
Épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou récurrent ou métastatique : CHECKMATE-141	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 CHECKMATE-141 sont énumérés ci-dessous. Les effets indésirables présentés dans une autre partie de ce document ont été exclus. Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : urticaire. Troubles oculaires : vision trouble. Infections et infestations : bronchite. Troubles endocriniens : hypophysite. Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie, hypercalcémie. Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée, embolie pulmonaire, pneumonie par aspiration.
Cancer colorectal métastatique (CCRm) caractérisé par une instabilité microsatellitaire élevée (IM-E) ou une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) de l'ADN : CHECKMATE-142	Les effets indésirables suivants ont été signalés chez moins de 1 % des patients atteints d'un CCR caractérisé par une IM-E traités par le nivolumab à 1 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 3 mg/kg toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses dans le cadre de l'étude CHECKMATE-142. Les réactions indésirables présentées dans une autre partie de cette section ont été exclues. Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : psoriasis, urticaire. Troubles généraux et réactions au point d'administration : douleur thoracique. Troubles gastro-intestinaux : pancréatite. Troubles endocriniens : insuffisance corticosurrénale secondaire. Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : arthrite, myosite, myosite nécrosante. Troubles du système nerveux : paresthésie. Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux. Infections et infestations : infection des voies respiratoires supérieures. Troubles vasculaires : bouffées de chaleur, hypertension, hypotension. Troubles oculaires : sécheresse oculaire.
Traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique ayant été réséqué : CHECKMATE-577	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 au cours de l'étude CHECKMATE-577 sont énumérés ci-dessous. Troubles cardiaques : myocardite.

Approved v1.0

Cancer de l'estomac, cancer de la jonction œsogastrique ou adénocarcinome œsophagien (jamais traités) : CHECKMATE-649	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 association avec une chimiothérapie au cours de l'étude CHECKMATE-649 sont énumérés ci-dessous. Troubles sanguins et lymphatiques : éosinophilie. Troubles cardiaques : tachycardie, myocardite. Troubles endocriniens : hypopituitarisme, insuffisance surrénale, hypophysite, diabète sucré. Troubles de la vue : uvéite. Troubles gastro-intestinaux : pancréatite. Troubles hépatobiliaires : hépatite. Infections et infestations : infection des voies respiratoires supérieures. Troubles du système nerveux : syndrome de Guillain-Barré. Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale, néphrite.
Carcinome urothélial (CU) : CHECKMATE-274	Les autres effets indésirables liés au médicament importants sur le plan clinique qui suivent ont été signalés chez moins de 1 % des patients atteints d'un CU traités par le nivolumab à 240 mg en monothérapie toutes les 2 semaines dans le cadre de l'étude CHECKMATE-274. Troubles cardiaques : myocardite. Troubles gastro-intestinaux : masse pancréatique, pancréatite. Troubles hépatobiliaires : calcification hépatique. Troubles du système nerveux : démyélinisation et syndrome myasthénique.
Carcinome urothélial (CU) non résécable ou métastatique : CHECKMATE-901	Les autres effets indésirables liés au médicament importants sur le plan clinique qui suivent ont été signalés chez moins de 1 % des patients atteints d'un CU traités par le nivolumab en association avec une chimiothérapie à base de cisplatine et de gemcitabine dans le cadre de l'étude CHECKMATE-901. Les effets indésirables présentés dans une autre partie de ce document ont été exclus. Troubles sanguins et lymphatiques : aplasie médullaire fébrile, pancytopénie.

Carcinome épidermoïde de l'œsophage non résécable ou métastatique : CHECKMATE-648	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 association avec l'ipilimumab ou une chimiothérapie au cours de l'étude CHECKMATE 648 sont énumérés ci-dessous. *Nivolumab + ipilimumab* Troubles cardiaques : myocardite. Troubles de la vue : uvéite. Troubles gastro-intestinaux : hémorragie gastro intestinale. Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : arthrite, myosite. Troubles du système nerveux : encéphalite. *Nivolumab + chimiothérapie* Troubles cardiaques : tachycardie. Troubles de la vue : uvéite. Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : rhabdomyolyse, myosite, faiblesse musculaire. Troubles du système nerveux : paresthésie. Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, hyperpigmentation cutanée. Trouble systémique : paresthésie. Troubles vasculaires : thrombose.

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

FORMULATION SOUS-CUTANÉE (Opdivo SC)

Conclusions des essais cliniques

La fréquence des anomalies dans les constantes biologiques qui se sont aggravées dans l'étude CHECKMATE-67T est présentée au Tableau 31.

Tableau 31 : Aggravation des anomalies dans les constantes biologiques par rapport au départ[a] observée chez ≥ 20 % des patients recevant Opdivo SC (CHECKMATE-67T)

Anomalie dans les constantes biologiques	Opdivo SC		Nivolumab par voie i.v.	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Hématologie				
Anémie	46	7	48	9
Lymphopénie	36	6	45	9
Biochimie				

Approved v1.0

Anomalie dans les constantes biologiques	Opdivo SC		Nivolumab par voie i.v.	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Hausse du taux de créatinine	37	1,3	44	0,4
Hyponatrémie	34	2,6	40	2,5
Hyperkaliémie	34	3,0	45	2,9
Hausse du taux de phosphatase alcaline	32	2,1	33	2,0
Hypercalcémie	30	2,1	32	4,5
Hausse du taux d'albumine	23	1,7	34	0,4
Hausse du taux d'ALT	21	1,3	26	4,1

[a]Chaque donnée sur la fréquence est fondée sur le nombre de patients pour qui l'on disposait d'une valeur au départ et d'au moins une valeur mesurée au cours de l'étude : groupe Opdivo SC (intervalle : de 232 à 235 patients) et groupe nivolumab par voie intraveineuse (intervalle : de 240 à 244 patients).

FORMULATION INTRAVEINEUSE (Opdivo)

Les sections ci-dessous présentent les données d'une monographie distincte portant sur les études consacrées à la formulation intraveineuse d'Opdivo.

Conclusions des essais cliniques

L'incidence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre de l'étude CHECKMATE-066 est présentée au Tableau 32.

Tableau 32 : Anomalies des constantes biologiques (étude CHECKMATE-066)

	Nombre (%) de patients chez qui on a observé une dégradation des résultats des analyses de laboratoire par rapport au départ					
	Nivolumab			Dacarbazine		
Analyse	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)

Approved v1.0

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 le nivolumab 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]).

Le

Tableau 33 présente certaines anomalies des constantes biologiques par rapport au départ observées chez ≥ 10 % des patients recevant le nivolumab ou ipilimumab au cours de l'étude CHECKMATE-067.

Tableau 33 : Certaines anomalies des constantes biologiques par rapport au départ observées chez ≥ 10 % des patients traités par le nivolumab 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]) [étude CHECKMATE-067]

	Pourcentage (%) de patients[a]					
	Nivolumab + ipilimumab (n = 313)		Nivolumab (n = 313)		Ipilimumab (n = 311)	
Analyse	**Tous grades**	**Grades 3-4**	**Tous grades**	**Grades 3-4**	**Tous grades**	**Grades 3-4**
Baisse de l'hémoglobine[b]	52	2,7	41	2,6	41	5,6
Diminution de la numération plaquettaire	12	1,4	10	0,3	5	0,3
Leucopénie	14	0,3	19	0,3	6	0,3
Baisse du nombre de lymphocytes (nombre absolu)	39	5,1	41	4,9	29	4,0
Baisse du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles	14	0,7	16	0,3	6	0,3
Hausse du taux de phosphatase alcaline	41	5,9	27	2,0	23	2,0
Hausse du taux d'ALT	55	15,8	25	3,0	29	2,7
Hausse du taux d'AST	52	13,4	29	3,7	29	1,7
Bilirubine totale	15	1,7	11	1,0	6	0
Hausse du taux de créatinine	26	2,7	18	0,7	16	1,3

Hausse du taux d'amylase	27	9,5	19	2,7	15	1,6
Hausse du taux de lipase	43	21,7	32	12	24	6,6
Hyperglycémie	52	5,3	47	7,4	28	0
Hyponatrémie	45	9,9	22	3,3	26	6,7
Hypocalcémie	32	1,1	16	0,7	21	0,7
Hypokaliémie	18	4,4	9	1,3	10	1,3

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 : nivolumab + ipilimumab (intervalle : de 75 à 297); nivolumab en monothérapie (intervalle : de 81 à 307) et ipilimumab (intervalle : de 61 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.

Approved v1.0

L'incidence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre de l'étude CHECKMATE-037 est présentée au Tableau 34.

Tableau 34 : Anomalies des constantes biologiques (étude CHECKMATE-037)

	Nombre (%) de patients chez qui on a observé une dégradation des résultats des analyses de laboratoire par rapport au départ					
	Nivolumab			Chimiothérapie		
Analyse	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 le nivolumab 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]).

Approved v1.0

L'incidence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre de l'étude CHECKMATE-238 est présentée au Tableau 35.

Tableau 35 : Anomalies des constantes biologiques par rapport au départ observées chez ³ 10 % des patients de l'étude CHECKMATE-238

	Nombre (%) de patients chez qui on a observé une dégradation des résultats des analyses de laboratoire par rapport au départ					
	Nivolumab			Ipilimumab		
Analyse	N[a]	Grades 1-4	Grades 3-4	N[a]	Grades 1-4	Grades 3-4
Baisse de l'hémoglobine[b]	447	25,5	0	440	33,6	0,5
Leucopénie	447	13,9	0	440	2,7	0,2
Baisse du nombre de lymphocytes	446	26,7	0,4	439	12,3	0,9
Baisse du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles	447	12,5	0	439	5,9	0,5
Hausse du taux d'ALT	445	23,6	1,3	440	32,7	8,6
Hausse du taux d'AST	447	25,3	1,8	443	39,5	11,7
Hausse du taux de créatinine	446	12,1	0	440	12,7	0
Hausse du taux d'amylase	400	17,0	3,3	392	13,3	3,1
Hausse du taux de lipase	438	24,9	7,1	427	23,2	8,7
Hyponatrémie	446	16,1	1,1	438	21,7	3.2
Hyperkaliémie	445	12,4	0,2	439	8,9	0,5
Hypocalcémie	434	10,6	0,7	422	17,3	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.

Approved v1.0

La fréquence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre de l'étude CHECKMATE-76K est présentée au Tableau 36.

Tableau 36 : Anomalies des constantes biologiques par rapport au départ observées chez ≥ 10 % des patients de l'étude CHECKMATE 76K

	Nombre (%) de patients chez qui on a observé une dégradation des résultats des analyses de laboratoire par rapport au départ					
	Nivolumab			Placebo		
Analyse	N[a]	Grades 1-4	Grades 3-4	N[a]	Grades 1-4	Grades 3-4
Baisse de l'hémoglobine[b]	512	18,8	0	261	14,2	0
Baisse du nombre (absolu) de lymphocytes	469	17,3	1,1	238	16,8	1,7
Baisse du nombre de polynucléaires neutrophiles	510	10,4	0	261	10,3	0,4
Hausse du taux d'ALT	513	20,3	2,1	261	15,3	0,4
Hausse du taux d'AST	511	24,9	2,2	260	15,8	0,4
Hausse du taux de créatinine	512	15,4	0,4	261	13,4	0
Hause du taux d'amylase	262	16,8	0,4	138	8,7	0
Hausse du taux de lipase	313	21,7	2,9	174	21,3	2,3
Hyponatrémie	513	13,3	0,6	260	10,8	0,4
Hyperkaliémie	511	12,9	1,0	261	15,3	1,1

[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 : le nivolumab (intervalle : de 262 à 513 patients) et le placebo (intervalle : de 138 à 261 patients).

[b] Selon les critères relatifs à l'anémie de la classification CTCAE (version 5.0), le grade 4 ne s'applique pas dans le cas de l'hémoglobine.

Approved v1.0

L'incidence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre des études CHECKMATE-017 et CHECKMATE-057 est présentée au Tableau 37.

Tableau 37 : Anomalies des constantes biologiques par rapport au départ observées chez ≥ 10 % des patients (études CHECKMATE-017 et CHECKMATE-057)

	Pourcentage de patients présentant une hausse des résultats des analyses de laboratoire par rapport au départ[a]			
	Nivolumab		Docetaxel	
Analyse	**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 nivolumab (intervalle : de 405 à 417 patients) et groupe docetaxel (intervalle : de 372 à 390 patients).

Approved v1.0

L'incidence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre de l'étude CHECKMATE-816 est présentée au Tableau 38.

Tableau 38 : Anomalies des constantes biologiques par rapport au départ[a] observées chez > 15 % des patients recevant le nivolumab en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine (CHECKMATE-816)

Anomalie dans les constantes biologiques	Nivolumab et doublet de chimiothérapie à base de platine		Doublet de chimiothérapie à base de platine	
	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)
Hématologie				
Anémie	62,9	3,5	70,0	5,9
Neutropénie	58,2	21,8	58,0	26,6
Leucopénie	53,2	5,3	50,9	10,7
Lymphopénie	38,2	4,7	31,4	1,8
Thrombocytopénie	24,1	2,9	21,9	3,0
Biochimie				
Hyperglycémie	37,0	5,5	35,0	2,9
Hypomagnésémie	25,6	1,8	31,0	1,2
Hyponatrémie	24,7	2,4	28,2	1,8
Hausse du taux d'amylase	23,0	3,6	13	1,8
Hausse du taux d'ALT	23,0	0	20	1,2
Créatinine	17,1	0	20,5	0
Hausse du taux de lipase	18,2	6,5	13,8	3,6
Hyperkaliémie	18,8	1,2	9,4	1,8
Hypocalcémie	17,2	0,6	8,2	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 : groupe nivolumab en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine (intervalle : de 73 à 171 patients) et groupe doublet de chimiothérapie à base de platine (intervalle : de 68 à 171 patients).

Approved v1.0

L'incidence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre de l'étude CHECKMATE-025 est présentée au Tableau 39.

Tableau 39 : Anomalies des constantes biologiques signalées dans l'étude CHECKMATE-025

	Nombre (%) de patients chez qui on a observé une dégradation des résultats des analyses de laboratoire par rapport au départ					
	Nivolumab			Évérolimus		
Analyse	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)
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.

Approved v1.0

L'incidence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre de l'étude CHECKMATE-214 est présentée au Tableau 40.

Tableau 40 : Anomalies des constantes biologiques par rapport au départ observées chez > 15 % des patients recevant l'association nivolumab et ipilimumab (CHECKMATE-214)

Anomalie des constantes biologiques	Pourcentage de patients présentant une hausse des résultats des analyses de laboratoire par rapport au départ[a]			
	Nivolumab et ipilimumab		Sunitinib	
	Grades 1-4	Grades 3-4	Grades 1-4	Grades 3-4
Hématologie				
Anémie	43	3,0	64	8,8
Lymphopénie	36	5,1	63	14,3
Biochimie				
Hausse du taux de lipase	48	20,1	51	20,2
Hausse du taux de créatinine	43	2,1	46	1,5
Hausse du taux d'ALT	41	6,5	44	2,7
Hausse du taux d'AST	40	4,8	60	2,1
Hausse du taux d'amylase	39	12,2	33	7,2
Hyponatrémie	39	9,9	36	7,3
Hausse du taux de phosphatase alcaline	29	2,0	32	1,0
Hyperkaliémie	29	2,4	28	2,9
Hypocalcémie	22	0,4	36	0,6
Hypomagnésémie	19	0,4	28	1,8

[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 nivolumab et ipilimumab (intervalle : de 490 à 538 patients) et groupe sunitinib (intervalle : de 485 à 523 patients).

Approved v1.0

L'incidence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre de l'étude CHECKMATE-9ER est présentée au Tableau 41.

Tableau 41 : Anomalies des constantes biologiques par rapport au départ observées chez > 15 % des patients recevant l'association nivolumab et cabozantinib (CHECKMATE-9ER)

Anomalie des constantes biologiques	Pourcentage de patients chez qui l'on a observé une dégradation des résultats des analyses de laboratoire par rapport au départ[a]			
	Nivolumab plus cabozantinib		Sunitinib	
	Grades 1-4	Grades 3-4	Grades 1-4	Grades 3-4
Hématologie				
Lymphopénie	42	7	45	10
Thrombocytopénie	41	0	70	10
Anémie	37	3	61	5
Leucopénie	37	0	66	5
Neutropénie	35	3	67	12
Biochimie				
Hausse du taux d'ALT	79	10	39	4
Hausse du taux d'AST	77	8	57	3
Hypophosphatémie	68	21	48	7
Hypocalcémie	55	2	24	1
Hypomagnésémie	50	2	29	0
Hyponatrémie	44	12	37	12
Hyperglycémie	44	4	44	2
Hausse du taux de phosphatase alcaline	41	3	37	2
Hausse du taux de lipase	41	14	38	13
Hausse du taux d'amylase	41	10	28	6
Hausse du taux de créatinine	38	1	43	1
Hyperkaliémie	36	5	27	1
Hypoglycémie	26	1	14	0
Hypokaliémie	19	3	12	2
Augmentation de la bilirubine totale	17	1	22	1

[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 nivolumab et cabozantinib (intervalle : de 170 à 317 patients) et groupe sunitinib (intervalle : de 173 à 311 patients).

Approved v1.0

L'incidence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre de l'étude CHECKMATE-141 est présentée au Tableau 42.

Tableau 42 : Anomalies des constantes biologiques par rapport au départ observées chez ³ 10 % des patients traités par le nivolumab (tous les grades selon la classification CTCAE du NCI) et dont l'incidence était supérieure à celle observée chez les patients ayant reçu un traitement comparateur (différence entre les groupes : ³ 5 % [tous les grades] ou ³ 2 % [grades 3-4]) [étude CHECKMATE-141]

	Pourcentage de patients présentant une hausse des résultats des analyses de laboratoire par rapport au départ[a]			
	NIvolumab		Choix de l'investigateur[b]	
Anomalie des constantes biologiques	**Grades 1-4**	**Grades 3-4**	**Grades 1-4**	**Grades 3-4**
Biochimie				
Hausse du taux de phosphatase alcaline	23	1,8	15	0
Hausse du taux d'amylase	12	3,2	8	1,1
Hypercalcémie	15	2,2	10	1,0
Hyperkaliémie	17	0,4	12	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 : groupe nivolumab (intervalle : de 186 à 225 patients) et groupe du choix de l'investigateur (intervalle : de 92 à 104 patients).

[b] Cétuximab, méthotrexate ou docetaxel.

Approved v1.0

L'incidence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre de l'étude CHECKMATE-142 est présentée au Tableau 43.

Tableau 43 : Aggravation des anomalies des constantes biologiques par rapport au départ observée chez ≥ 10 % des patients atteints d'un CCRm caractérisé par une IM-E/SRM dans le cadre de l'étude CHECKMATE-142 (le nivolumab en association avec l'ipilimumab)

Anomalie des constantes biologiques	Pourcentage de patients chez qui l'on a observé une dégradation des résultats des analyses de laboratoire par rapport au départ[a]	
	Nivolumab + ipilimumab (n = 119)	
	Grades 1-4	Grades 3-4
Baisse de l'hémoglobine[b]	50 (43,5)	11 (9,6)
Thrombocytopénie	33 (28,9)	1 (0,9)
Leucopénie	24 (20,9)	0
Lymphopénie	37 (32,7)	7 (6,2)
Neutropénie	33 (28,9)	0
Hausse du taux de phosphatase alcaline	36 (31,9)	6 (5,3)
Hausse du taux d'AST	51 (44,3)	15 (13,0)
Hausse du taux d'ALT	45 (39,1)	13 (11,3)
Augmentation de la bilirubine totale	31 (27,2)	6 (5,3)
Hausse du taux de créatinine	31 (27,2)	4 (3,5)
Hausse du taux d'amylase totale	34 (38,6)	3 (3,4)
Hausse du taux de lipase totale	50 (44,6)	19 (17,0)
Hypercalcémie	7 (10,0)	0
Hypocalcémie	31 (27,7)	1 (0,9)
Hyperkaliémie	33 (28,9)	1 (0,9)
Hypokaliémie	21 (18,4)	4 (3,5)
Hypomagnésémie	27 (24,1)	0
Hyponatrémie	35 (30,4)	7 (6,1)

Approved v1.0

a. Chaque donnée sur l'incidence est fondée sur le nombre de patients pour qui on disposait d'une valeur au départ et de valeurs mesurées au cours de l'étude. Tous les paramètres de laboratoire sont fondés sur 88 à 115 patients pour le nivolumab en association avec l'ipilimumab.
b. Les critères relatifs à l'anémie de la classification CTC (version 4.0) ne comportent pas d'anomalie de grade 4 pour l'hémoglobine.

L'incidence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre de l'étude CHECKMATE-577 est présentée au Tableau 44.

Tableau 44 : Anomalies des constantes biologiques par rapport au départ[a] observées chez ³ 15 % des patients – étude CHECKMATE-577

Anomalie des constantes biologiques	Pourcentage de patients chez qui l'on a observé une dégradation des résultats des analyses de laboratoire par rapport au départ[a]			
	Nivolumab		Placebo	
	Grades 1-4	Grades 3-4	Grades 1-4	Grades 3-4
Hématologie				
Anémie[b]	26,5	0,8	20,7	0,4
Leucopénie	25,3	1,0	34,4	0,4
Lymphopénie	44,1	16,7	34,8	11,7
Neutropénie absolue	23,8	1,5	22,7	0,4
Biochimie				
Hausse du taux de phosphatase alcaline	25,0	0,8	18,0	0,8
Hausse du taux d'AST	27,3	2,1	21,9	0,8
Hausse du taux d'ALT	20,4	1,9	16,0	1,2
Hausse du taux d'albumine	21,0	0,2	17,5	0
Hausse du taux d'amylase	19,5	3,9	12,5	1,3
Hyponatrémie	18,7	1,7	11,7	1,2
Hyperkaliémie	16,8	0,8	15,2	1,6
Hyperglycémie	38,7	0,6	41,9	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 : groupe nivolumab (intervalle : de 163 à 526 patients) et groupe placebo (intervalle : de 86 à 256 patients).

b. Les critères relatifs à l'anémie de la classification CTC (version 4.0) ne comportent pas d'anomalie de grade 4 pour l'hémoglobine.

Approved v1.0

L'incidence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre de l'étude CHECKMATE-649 est présentée au Tableau 45.

Tableau 45 : Anomalies des constantes biologiques par rapport au départ observées chez > 10 % des patients recevant le nivolumab en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine (CHECKMATE-649)

Anomalie des constantes biologiques	Pourcentage de patients chez qui l'on a observé une dégradation des résultats des analyses de laboratoire par rapport au départ[a]			
	Nivolumab en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine		Chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine	
	Grades 1-4	Grades 3-4	Grades 1-4	Grades 3-4
Hématologie				
Neutropénie	72,8	29,3	62,3	22,3
Leucopénie	68,6	11,8	59,1	9,0
Thrombocytopénie	67,6	6,8	62,6	4,4
Anémie[b]	58,8	13,9	59,7	9,5
Lymphopénie	58,5	12,2	49,3	9,2
Biochimie				
Hausse du taux d'AST	51,7	4,6	47,5	1,9
Hypocalcémie	43,6	1,6	37,4	1,0
Hyperglycémie	40,7	4,2	38,1	2,7
Hausse du taux d'ALT	37,0	3,4	29,5	1,9
Hyponatrémie	33,6	6,3	24,1	5,5
Hypokaliémie	26,5	6,5	24,1	4,8
Hausse du taux de bilirubine totale	23,9	3,0	22,3	2,0
Hausse du taux de créatinine	15,0	1,0	9,1	0,5
Hyperkaliémie	14,4	1,4	10,5	0,7
Hypoglycémie	11,8	0,7	9,1	0,2
Hypernatrémie	11,0	0,5	7,1	0

a. Chaque donnée sur l'incidence est fondée sur le nombre de patients pour qui l'on disposait d'une valeur au départ et d'au moins une valeur mesurée au cours de l'étude : groupe nivolumab en association avec une chimiothérapie (intervalle : de 407 à 767 patients) ou groupe chimiothérapie (intervalle : de 405 à 735 patients).

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.

L'incidence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre de l'étude CHECKMATE-274 est présentée au Tableau 46.

Approved v1.0

Tableau 46 : Anomalies des constantes biologiques par rapport au départ[a] observées chez ³ 10 % des patients de l'étude CHECKMATE-274

Anomalie des constantes biologiques	Nivolumab (n = 351)		Placebo (n = 348)	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Biochimie				
Hausse du taux de créatinine	35,5	1,7	35,9	2,6
Hausse du taux d'amylase	33,5	8,1	22,8	3,2
Hausse du taux de lipase	32,6	11,8	31,2	10,1
Hyperkaliémie	32,1	5,0	29,5	5,6
Hausse du taux de phosphatase alcaline	23,9	2,3	14,5	0,6
Hausse du taux d'AST	24,3	3,5	16,0	0,9
Hausse du taux d'ALT	23,2	2,9	15,0	0,6
Hyponatrémie	22,4	4,1	17,4	1,8
Hypocalcémie	17,0	1,2	11,2	0,9
Hypomagnésémie	15,7	0,0	8,7	0,0
Hypercalcémie	11,9	0,3	7,9	0,3
Hématologie				
Lymphopénie	33,3	2,9	26,6	1,5
Anémie	30,1	1,4	27,7	0,9
Neutropénie	11,3	0,6	10,3	0,3

[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 nivolumab (intervalle : de 322 à 348 patients) et groupe placebo (intervalle : de 312 à 341 patients).

Approved v1.0

L'incidence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre de l'étude CHECKMATE-901 est présentée au Tableau .

Tableau 47 : Anomalies des constantes biologiques par rapport au départ[a] observées chez ≥ 10 % des patients (étude CHECKMATE-901)

Anomalie des constantes biologiques	Nivolumab en association avec le cisplatine et la gemcitabine		Cisplatine et gemcitabine	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Hématologie				
Anémie	88,0	21,3	80,1	20,6
Leucopénie	82,7	18,3	73,5	13,3
Neutropénie	82,3	35,3	76,3	27,6
Lymphopénie	70,5	17,4	56,3	12,5
Thrombocytopénie	60,1	13,0	50,9	7,5
Biochimie				
Hausse du taux de créatinine	52,5	2,4	41,2	1,1
Hypomagnésémie	48,4	3,8	39,2	1,5
Hyponatrémie	42,6	13,2	39,0	7,7
Hyperglycémie	41,4	3,9	36,5	3,2
Hypocalcémie	35,6	2,1	24,2	1,1
Hausse du taux dephosphatase alcaline	33,6	2,4	22,5	0,7
Hyperkaliémie	32,8	3,0	32,2	1,1
Hausse du taux d'amylase	31,7	4,2	23,1	3,6
Hausse du taux d'AST	31,3	2,4	17,3	0,7
Hausse du taux d'ALT	29,3	2,4	18,8	0,7
Hausse du taux de lipase	20,2	4,8	22,7	5,4
Hypokaliémie	15,5	2,0	9,9	1,5
Hypercalcémie	13,0	0,3	7,8	0,7
Hypoglycémie	12,5	1,3	6,3	0

Approved v1.0

[a] Chaque donnée sur l'incidence est fondée sur le nombre de patients pour qui l'on disposait d'une valeur au départ et d'au moins une valeur mesurée au cours de l'étude : groupe nivolumab (intervalle : de 152 à 301 patients) et groupe chimiothérapie (intervalle : de 126 à 281 patients).

L'incidence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre de l'étude CHECKMATE-648 est présentée au
Tableau 48.

Tableau 48 : Aggravation des anomalies des constantes biologiques par rapport au départ observée chez ≥ 15 % des patients recevant le nivolumab en association avec l'ipilimumab ou le nivolumab en association avec une chimiothérapie (CHECKMATE-648)

	Pourcentage (%) de patients[a]					
	Nivolumab + ipilimumab (n = 322)		Nivolumab + cisplatine et 5-FU (n = 310)		Cisplatine + 5-FU (n = 304)	
Analyse	**Tous grades**	**Grades 3-4**	**Tous grades**	**Grades 3-4**	**Tous grades**	**Grades 3-4**
Hématologie						
Anémie[b]	52	6,5	81	21,4	66	13,8
Lymphopénie	50	1,0	67	23,3	44	8,2
Neutropénie	13	1,3	61	17,7	48	13,5
Leucopénie	9	1,3	53	10,8	39	5
Thrombocytopénie	12	1,0	43	3,3	29	2,8
Biochimie						
Hyponatrémie	46	11,8	52	14,8	41	8,9
Hyperglycémie	43	4,3	34	0	36	0,8
Hausse du taux d'AST	39	5,6	23	3,3	11	1,4
Hausse du taux d'ALT	33	5,9	23	2,3	8	0,7
Hypocalcémie	33	0	45	3,0	23	0,7
Hausse du taux de phosphatase alcaline	32	3,3	26	1,3	16	0
Hyperkaliémie	22	1,6	34	2,3	24	0,7
Hypokaliémie	20	5,2	29	9,5	17	6,0
Hypercalcémie	15	2,0	12	3,0	8	0,4
Hypoglycémie	16	1,2	18	0,4	7	0
Hausse du taux de créatinine	15	0,7	41	2,3	30	0,7
Hypomagnésémie	19	0	37	1,7	27	1,8

a. Chaque donnée sur l'incidence est fondée sur le nombre de patients pour qui l'on disposait d'une valeur au départ et d'au moins une valeur mesurée au cours de l'étude : groupe nivolumab en association avec l'ipilimumab (intervalle : de 59 à

Approved v1.0

307 patients), groupe nivolumab en association avec le cisplatine et le 5-FU (intervalle : de 60 à 305 patients) ou groupe cisplatine et 5-FU (intervalle : de 56 à 283 patients).

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.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets suivants ont été observés au cours de l'utilisation du nivolumab par voie intraveineuse après l'approbation de commercialisation. On ne peut pas estimer la fréquence de ces épisodes signalés de façon volontaire, car ils sont survenus chez un échantillon de patients dont le nombre est inconnu.

Troubles des systèmes hématologique et lymphatique : lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH), anémie hémolytique auto-immune.

Troubles cardiaques : péricardite.

Troubles endocriniens : hypoparathyroïdie.

Troubles oculaires : syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Troubles du système immunitaire : rejet de greffe d'organe solide, maladie du greffon contre l'hôte, syndrome de libération de cytokines.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : syndrome de lyse tumorale.

Troubles du système nerveux : myélite (incluant myélite transverse).

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des 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.

9.3 Interactions médicament-comportement

L'interaction du nivolumab avec les risques comportementaux individuels n'a pas été étudiée.

9.4 Interactions médicament-médicament

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 Opdivo SC, 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 Opdivo SC 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.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 Pharmacologie clinique

10.1 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'acide hyaluronique est un polysaccharide présent dans la matrice extracellulaire des tissus sous-cutanés Il est dépolymérisé par l'enzyme naturelle hyaluronidase. Contrairement aux composants structurels stables de la matrice interstitielle, l'acide hyaluronique a une demi-vie d'environ 0,5 jour. L'hyaluronidase augmente la perméabilité des tissus sous-cutanés en dépolymérisant temporairement l'acide hyaluronique. Aux doses administrées, l'hyaluronidase contenue dans Opdivo SC agit localement.

Les effets de l'hyaluronidase sont réversibles et la perméabilité des tissus sous-cutanés est rétablie dans les 24 à 48 heures.

10.2 Pharmacodynamie

La relation entre l'exposition à Opdivo SC et la réponse ainsi que l'évolution de la réponse pharmacodynamique à Opdivo SC en fonction du temps n'ont pas été pleinement caractérisées.

10.3 Pharmacocinétique

FORMULATION SOUS-CUTANÉE (Opdivo SC)

La pharmacocinétique du nivolumab a été évaluée au moyen d'une analyse pharmacocinétique de population pour Opdivo SC en monothérapie. La pharmacocinétique du nivolumab a été étudiée à une dose de 1 200 mg coformulée avec 20 000 unités d'hyaluronidase humaine recombinante PH20, administrée en plusieurs doses d'Opdivo SC sous la forme d'une solution pour injection sous-cutanée toutes les 4 semaines.

Approved v1.0

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, le profil pharmacocinétique d'Opdivo SC peut être classé en absorption de premier ordre du compartiment extravasculaire, avec une clairance (CL) variant dans le temps. Les concentrations à l'état d'équilibre du nivolumab ont été atteintes en 16 semaines et l'indice moyen d'accumulation générale était de 2,3.

Tableau 9 : Résumé des paramètres pharmacocinétique du nivolumab chez les patients atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique traités par Opdivo SC toutes les 4 semaines à raison de 1 200 mg

	Paramètres[a]							
	C_{min} (µg/mL)	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (jour)	C_{moy} (µg/mL)	ASC_{tau} (µg*jour/mL)	$CL_{éé}$ (mL/h)	$V_{déq}$ (L)	$t_{1/2éé}$ (jour)
Cycle 1	50,8 (44,2)	108 (32,7)	5,83 (41,2)	78,8 (35,6)	2 206 (35,6)	7,18 (52,3)	6,32 (21,3)	26,5 (32,1)
État d'équilibre	126 (51)	230 (39,2)	5,83 (41,2)	182 (43,5)	N.D.			

[a] Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne géométrique (coefficient de variation [%]), d'après une analyse pharmacocinétique de population.

Abréviations : ASC = aire sous la courbe de 0 à 28 jours; C_{max} = concentration maximale; C_{min} = concentration minimale; C_{moy} = concentration moyenne; t½ = demi-vie terminale; T_{max} = temps pour atteindre la concentration maximale; $V_{déq}$ = volume de distribution à l'état d'équilibre; CL = clairance à l'état d'équilibre; N.D. = non disponible.

Absorption

Les moyennes géométriques (% CV) de la constante de vitesse d'absorption (Ka) et de la biodisponibilité (F) d'Opdivo SC sont de 0,281 à 1 jour (28,1 %) et de 74 % (13,8 %), respectivement. Les concentrations maximales ont été atteintes après environ 6 jours.

Distribution

La moyenne géométrique (% CV) du volume de distribution à l'état d'équilibre ($V_{déq}$) d'Opdivo SC est de 6,32 L (21,3 %).

Métabolisme

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.

Élimination

Chez l'humain, la clairance (CL) d'Opdivo SC diminue avec le temps, la réduction maximale moyenne par rapport aux valeurs initiales (% CV) étant de 24,6 % (15,8 %), ce qui se traduit par une moyenne géométrique (% CV) de la clairance à l'état d'équilibre ($CL_{éé}$) de 7,18 mL/h (52,3 %) chez les patients atteints d'adénocarcinome rénal; la diminution de la $CL_{éé}$ n'est pas considérée comme pertinente sur le plan clinique.

Approved v1.0

La moyenne géométrique (% CV) de la demi-vie ($t_{1/2}$) à l'état d'équilibre est de 26,5 jours (32,1 %).

Populations et états pathologiques particuliers

L'analyse pharmacocinétique de population (popPK) donne à penser que l'indice fonctionnel de Karnofsky n'a eu aucun effet d'importance clinique sur la biodisponibilité ou la clairance d'Opdivo SC.

Enfants et adolescents : L'utilisation d'Opdivo SC n'est pas autorisée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Aucune étude portant expressément sur Opdivo SC n'a été menée chez cette population de patients.

Personnes âgées : Aucune étude portant expressément sur Opdivo SC n'a été réalisée chez les personnes âgées. D'après une analyse pharmacocinétique de population (popPK), l'âge (intervalle : de 24 à 93 ans) n'a pas été défini comme une covariable statistiquement significative pour la clairance du nivolumab.

Sexe : D'après une analyse pharmacocinétique de population (popPK), le sexe n'a eu aucun effet d'importance clinique sur la clairance d'Opdivo SC. La biodisponibilité du nivolumab après l'administration d'une dose sous-cutanée était < 10 % moins élevée chez les femmes que chez les hommes.

Insuffisance hépatique : Aucune étude n'a été menée dans le but précis d'évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique d'Opdivo SC.

Insufficance rénale : D'après une analyse pharmacocinétique de population (popPK), l'insuffisance rénale n'a eu aucune incidence sur la clairance, la biodisponibilité et la constante de vitesse d'absorption d'Opdivo SC dans le cas des patients ayant une fonction rénale normale (N = 31) ou de ceux atteints d'insuffisance rénale légère (N = 98) ou modérée (N = 110) [débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) de 24 à 124 mL/min/1,73 m^2]. Les données concernant les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (N = 3) sont trop limitées pour qu'il soit possible de tirer une conclusion.

Obésité : D'après une analyse pharmacocinétique de population (popPK), le poids corporel (de 35 à 153 kg), n'a eu aucun effet d'importance clinique sur la clairance d'Opdivo SC.

FORMULATION INTRAVEINEUSE (Opdivo)

Pour obtenir des données pharmacocinétiques sur la formulation intraveineuse, veuillez consulter la monographie distincte d'Opdivo.

10.4 Immunogénicité

La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de l'analyse. De plus, l'incidence observée de positivité des anticorps (notamment les anticorps neutralisants) dans un essai peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la méthode d'essai, la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente, et c'est pourquoi il peut être trompeur de comparer l'incidence des anticorps anti-nivolumab à celle des anticorps dirigés contre d'autres produits.

FORMULATION SOUS-CUTANÉE (Opdivo SC)

Tout au long de la période de traitement de deux ans de l'étude CHECKMATE-67T, environ 23 % (46/202) des patients ont produit des anticorps anti-nivolumab au cours du traitement (détection par électrochimiluminescence) et 4,3 % (2/46) ont produit des anticorps neutralisants dirigés contre le nivolumab. Dans le cadre de cette même étude, l'incidence correspondante des anticorps anti-médicament était de 7 % (15/215) et celle des anticorps neutralisants, de 0 % (0/15) pour ce qui est du nivolumab par voie intraveineuse. L'incidence des anticorps anti-hyaluronidase humaine recombinante PH20 apparus au cours du traitement était de 8,8 % (19/215); 5 (26 %) de ces 19 patients ont développé des anticorps neutralisants anti-nivolumab.

Dans le cadre de l'administration d'Opdivo SC en monothérapie, la clairance du nivolumab a augmenté d'environ 26 % en présence d'anticorps anti-nivolumab apparus au cours du traitement. Ces modifications pharmacocinétiques associées aux anticorps anti-médicament n'ont pas été considérées comme significatives sur le plan clinique. Parmi les patients de l'étude CHECKMATE-67T traités par Opdivo SC chez qui la présence d'anticorps anti-médicament pouvait être évaluée, des effets indésirables locaux au point d'injection ont été signalés chez un plus grand nombre de patients ayant développé des anticorps anti-nivolumab (15 % [7/46] des patients avaient développé des anticorps anti-nivolumab et 7 % [10/155], non) ou anti-hyaluronidase humaine recombinante PH20. Toutefois, tous ces effets étaient de grade 1 ou 2 et ont disparu. Aucune réaction générale liée à l'injection n'a été observée. Les effets des anticorps anti-médicament sur l'efficacité d'Opdivo SC n'ont pas été caractérisés.

FORMULATION INTRAVEINEUSE (Opdivo)

Pour obtenir des données sur l'immunogénicité de la formulation intraveineuse, veuillez consulter la monographie distincte d'Opdivo.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

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

Une fois prélevé dans la seringue, Opdivo SC doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la seringue peut être conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) et à l'abri de la lumière pendant un maximum de 7 jours et/ou à la température ambiante (entre 15 °C et 25 °C) et à la lumière ambiante pendant un maximum de 8 heures. Jeter la solution si le temps de conservation dépasse ces limites. Ne pas congeler.

Approved v1.0

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Nom propre : nivolumab

Formule moléculaire et masse moléculaire : La formule moléculaire du produit prédominant est $C_{6462}H_{9990}N_{1714}O_{2074}S_{42}$ (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.

Formule développée : 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.

Propriétés physicochimiques : Le nivolumab est une solution limpide ou opalescente, incolore ou jaune. La solution de nivolumab à 120 mg/mL contient 20 mM d'histidine, 250 mM de sucrose, 0,05 % p/v de polysorbate 80, 50 µM d'acide pentétique (également appelé acide diéthylènetriamine pentacétique [DTPA]). Elle a un pH d'environ 6,0, un point isoélectrique d'environ 7,7 et un coefficient d'extinction de 1,68 mL/mg/cm.

Caractéristiques du produit :

OPDIVO SC (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.

OPDIVO SC pour injection est un liquide clair à opalescent, incolore à jaune, essentiellement exempt de particules visibles. Le produit est une solution aqueuse isotonique stérile, apyrogène, à usage unique, sans agent de conservation, à administrer par voie sous-cutanée (SC). Le produit est présenté en flacons de verre tubulaire (6R) transparent de type I, munis d'un bouchon de butylcaoutchouc gris de 20 mm enrobé de FluroTec®, scellés par un opercule en aluminium de 20 mm et recouverts d'une capsule Flip-Off® orange (présentation de 600 mg/flacon) ou violette (présentation de 300 mg/flacon) en polypropylène.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

FORMULATION SOUS-CUTANÉE (Opdivo SC)

Adénocarcinome rénal métastatique

Étude CHECKMATE-67T

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 50 : Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur l'adénocarcinome rénal métastatique

Nº de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge (tranche)	Sexe
CHEKMATE-67T	Étude clinique de phase III en mode ouvert et à répartition aléatoire sur la non-infériorité du nivolumab par voie sous-cutanée en monothérapie, coformulé avec rHuPH20	Nivolumab SC 1 200 mg toutes les 4 semaines OU Nivolumab par voie intraveneuse à 3 mg/kg toutes les 2 semaines	495 sujets répartis au hasard pour recevoir du nivolumab : par voie sous-cutanée = 248 par voie intraveineuse = 247	65,0 (de 20 à 93 ans)	Hommes : 68 % Femmes : 32 %

L'étude CHECKMATE-67T était un essai ouvert, multicentrique, à répartition aléatoire mené auprès de patients atteints d'un adénocarcinome rénal à cellules claires au stade avancé ou métastatique. Des patients âgés de 18 ans ou plus, atteints d'un adénocarcinome rénal à cellules claires au stade avancé ou métastatique, y compris ceux présentant des caractéristiques sarcomatoïdes, et n'ayant pas reçu plus de deux traitements à action générale antérieurs, ont été répartis au hasard pour recevoir Opdivo SC à 1 200 mg toutes les 4 semaines par voie sous-cutanée, ou du nivolumab à 3 mg/kg toutes les 2 semaines par voie intraveineuse. Les patients présentant des métastases symptomatiques et non traitées dans le système nerveux central (SNC), des métastases leptoméningées, des cancers concomitants nécessitant un traitement ou des antécédents de cancers au cours des 2 années précédentes, une maladie auto-immune active, connue ou soupçonnée; ou les patients ayant déjà reçu un traitement par un inhibiteur du point de contrôle ont été exclus de l'étude. Les patients présentant des métastases asymptomatiques et stables dans le SNC, n'ayant pas nécessité de traitement immédiat, étaient admissibles en l'absence de signe de progression dans les 28 jours précédant la première dose du médicament à l'étude. Les facteurs de stratification pour la répartition aléatoire étaient les suivants : poids (< 80 kg *vs* ≥ 80 kg) et groupe de risque IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) [favorable *vs* intermédiaire *vs* défavorable]. L'objectif principal de l'étude était de démontrer la non-infériorité

Approved v1.0

(prévue par le modèle) d'Opdivo SC administré par voie sous-cutanée par rapport au nivolumab administré par voie intraveineuse, d'après la C_{moy} sérique du nivolumab sur 28 jours et la $C_{min,éé}$ (coparamètres d'évaluation principaux) [voir 10 Pharmacologie clinique]. L'objectif secondaire de l'étude était de démontrer la non-infériorité d'Opdivo SC administré par voie sous-cutanée par rapport au nivolumab administré par voie intraveineuse, d'après le taux de réponse global, selon l'évaluation du comité d'examen central indépendant (CECI). L'analyse de l'efficacité a été considérée comme exploratoire.

Un total de 495 patients ont été répartis au hasard pour recevoir soit Opdivo SC (n = 248), soit le nivolumab par voie intraveineuse (n = 247). L'âge médian était de 65 ans (intervalle : de 20 à 93 ans); 51 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus, 14 % étaient âgés de 75 ans et plus, 85 % étaient de race blanche, 0,8 % était d'origine asiatique, 0,4 % était de race noire et 68 % étaient des hommes. Parmi les patients, 57 % pesaient moins de 80 kg et 43 % pesaient 80 kg et plus. L'indice fonctionnel de Karnofsky au début de l'étude était de 70 (7 %), 80 (20 %), 90 (34 %) ou 100 (39 %). La répartition des patients selon les catégories de risque IMDC était comme suit : risque faible, 21 %; risque intermédiaire, 62 %, et risque élevé, 17 %.

Résultats de l'étude

L'étude CHECKMATE-67T a démontré la non-infériorité de l'exposition à Opdivo SC administré par voie sous-cutanée par rapport au nivolumab à 3 mg/kg administré par voie intraveineuse, comme l'indiquent les résultats présentés au Tableau 51.

Tableau 51 : Exposition au nivolumab (moyenne géométrique [valeurs extrêmes et % de CV]) après l'administration de nivolumab par voie sous-cutanée ou intraveineuse – Étude CHECKMATE-67T

Coparamètres d'évaluation principaux	Nivolumab dans Opdivo SC (n = 242)	Nivolumab dans Opdivo (formulation IV) (n = 245)	Rapport de moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
C_{moy} à 28 jours prédite par le modèle (ug/mL)	77,4 (74,55, 80,30)	36,9 (35,56, 38,23)	2,09	(2,00 à 2,20)
$C_{min,éé}$ prédite par le modèle (ug/mL)	122,2 (114,5, 130,42)	68,9 (64,68, 73,40)	1,77	(1,63 à 1,93)

Abréviations : SC = (voie) sous-cutanée; IV = (voie) intraveineuse; % de CV = pourcentage de coefficient de variation

Remarque : Les paramètres pharmacocinétiques sont basée sur les paramètres du modèle de pharmacocinétique de population.

Les résultats descriptifs de l'analyse exploratoire du paramètre d'évaluation secondaire de l'efficacité, soit le TRO (évalué à l'insu par le CECI) sont les suivants : Opdivo SC : TRO = 24 % (60/248; IC à 95 % : 19 à 30); Opdivo (formulation intraveineuse) : TRO = 18 % (45/247; IC à 95 % : 13,6 à 23,6).

FORMULATION INTRAVEINEUSE (Opdivo)

Approved v1.0

Les renseignements contenus dans cette section font état de données provenant de la monographie distincte d'Opdivo (formulation intraveineuse). L'utilisation d'Opdivo SC pour ces indications est étayée par les résultats issus d'études cliniques menées sur le nivolumab par voie intraveineuse , ainsi que par d'autres données sur la pharmacocinétique et sur l'innocuité qui ont démontré des profils de pharmacocinétique et d'innocuité comparables entre Opdivo SC et le nivolumab par voie intraveineuse (voir 8 Effets indésirables, 10 Pharmacologie clinique).

Adénocarcinome rénal métastatique

Adénocarcinome rénal au stade avancé (déjà traité) :

Essai contrôlé chez des patients atteints d'un adénocarcinome rénal ayant déjà été traités par un traitement antiangiogénique (traitement de deuxième intention) : CHECKMATE-025

L'étude CHECKMATE-025 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 ³ 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 CHECKMATE-025.

Au total, 821 patients ont été répartis au hasard pour recevoir le 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 ³ 65 ans et 9 %, ³ 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 52.

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 52 et

Approved v1.0

Figure]. 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 sur 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. 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 23,0 mois dans le groupe recevant le nivolumab et de 13,7 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 52 et Figure).

Tableau 52 : Résultats sur l'efficacité – Étude CHECKMATE-025

	Nivolumab (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)

Approved v1.0

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 %)
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+)	11,99	(0,0+ à 22,2+)

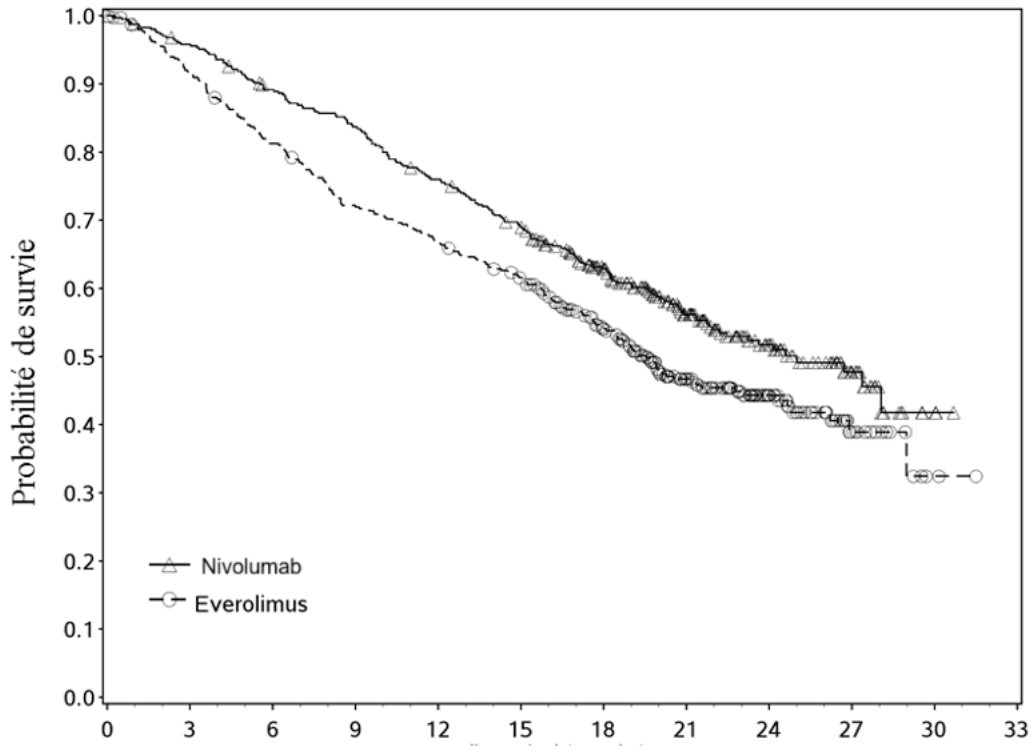
[a] Selon les 398 décès observés et la fonction de dépense alpha d'O'Brien-Fleming, la valeur de *p* doit être inférieure à 0,0148 pour le seuil de signification statistique (analyse intermédiaire).

[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.

Approved v1.0

Figure 1 : Survie globale – Étude CHECKMATE-025

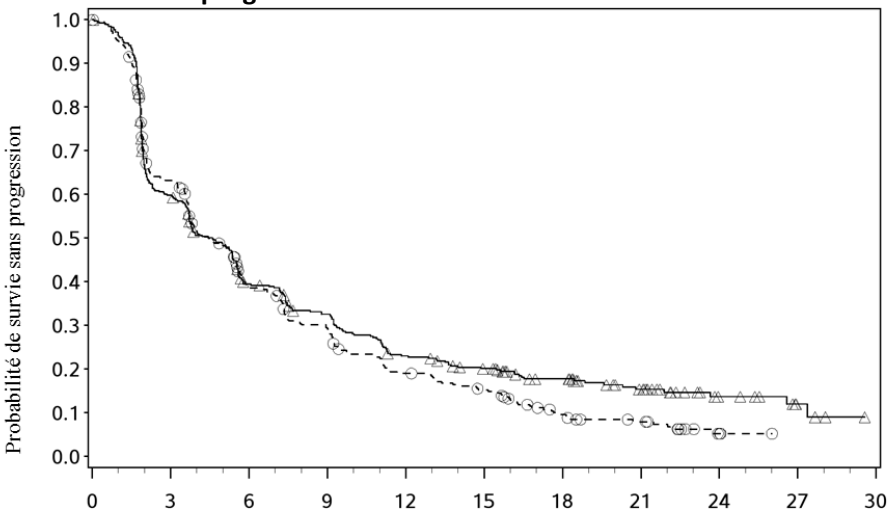


Nombre de sujets à risque

Nivolumab	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

Approved v1.0

Figure 2 : Survie sans progression – Étude CHECKMATE-025



Nombre de sujets à risque

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 (événements : 318/410), médiane et IC à 95 % : 4,60 (3,71-5,39)
Everolimus (événements : 322/411) médiane et IC à 95 % : 4,44 (3,71-5,52)
Rapport des risques (nivolumab à 3 mg/kg par rapport a l'everolimus) et IC à 95 % : 0,88 (0,75-1,03); valeur de *p* : 0,1135

Adénocarcinome rénal au stade avancé (jamais traité) : CHECKMATE-214

L'étude CHECKMATE-214 était un essai ouvert à répartition aléatoire (1:1) mené auprès de patients atteints d'un adénocarcinome rénal au stade avancé jamais traités. Les patients ont été admis à l'étude sans égard à leur statut PD-L1. Les patients qui avaient déjà présenté ou qui présentaient des métastases au cerveau ou qui étaient atteints d'une maladie auto-immune évolutive ou d'une affection médicale exigeant un traitement immunosuppresseur à action générale étaient exclus de l'étude CHECKMATE-214. Les patients ont été stratifiés selon leur score pronostique IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) [0 *vs* 1-2 *vs* 3-6] et leur région géographique (É.-U. *vs* Canada/Europe de l'Ouest/Europe du Nord *vs* reste du monde).

La population évaluable pour le principal critère d'évaluation de l'efficacité comprenait les patients à risque intermédiaires/élevé présentant au moins 1 facteur de risque pronostique sur 6 selon les critères IMDC (moins de 1 an entre la date du diagnostic initial de l'adénocarcinome rénal et la répartition aléatoire, indice fonctionnel de Karnofsky < 80 %, taux d'hémoglobine inférieur à la limite inférieure de la normale, taux de calcium corrigé supérieur à 10 mg/dL, nombre de plaquettes supérieur à la limite supérieure de la normale et nombre absolu de neutrophiles supérieur à la limite supérieure de la normale).

Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir l'association nivolumab à 3 mg/kg et ipilimumab à 1 mg/kg (n = 425) administrée par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses, puis le nivolumab en monothérapie à raison de 3 mg/kg toutes les 2 semaines ou le sunitinib (n = 422) administré par voie orale à raison de 50 mg par jour pendant 4 semaines, suivies d'une pause

Approved v1.0

sans traitement de 2 semaines, chaque cycle. Chez les patients à risque intermédiaire ou élevé, l'âge médian était de 61 ans (intervalle : de 21 à 85), 38 % étant âgés de ³ 65 ans et 8 % de ³ 75 ans. La majorité des sujets étaient de sexe masculin (73 %) et de race blanche (87 %); 31 % et 69 % des patients présentaient un indice fonctionnel de Karnofsky initial de 70 à 80 % et de 90 à 100 %, respectivement.

La première évaluation tumorale a eu lieu 12 semaines après la répartition aléatoire; les évaluations se sont ensuite poursuivies toutes les 6 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.

Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Le traitement pouvait être poursuivi après la progression de la maladie si le patient était cliniquement stable et si l'investigateur considérait qu'il en tirait des bienfaits cliniques.

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient la SG, le TRO confirmée et la SSP (tels que déterminés par un comité d'examen indépendant de la recherche) chez les patients à risque intermédiaire/élevé. Le suivi médian des patients était de 25,2 mois (intervalley : de 17,5 à 33.5 mois). Chez ces derniers, l'essai a révélé une amélioration statistiquement significative de la SG et du TRO chez les patients répartis aléatoirement pour recevoir l'association nivolumab et ipilimumab par rapport à ceux recevant le sunitinib (Tableau 53 et Figure).

L'essai n'a pas permis de démontrer une amélioration statistiquement significative de la SSP.

Tableau 53 : Résultats sur l'efficacité – Étude CHECKMATE-214 (analyse primaire)

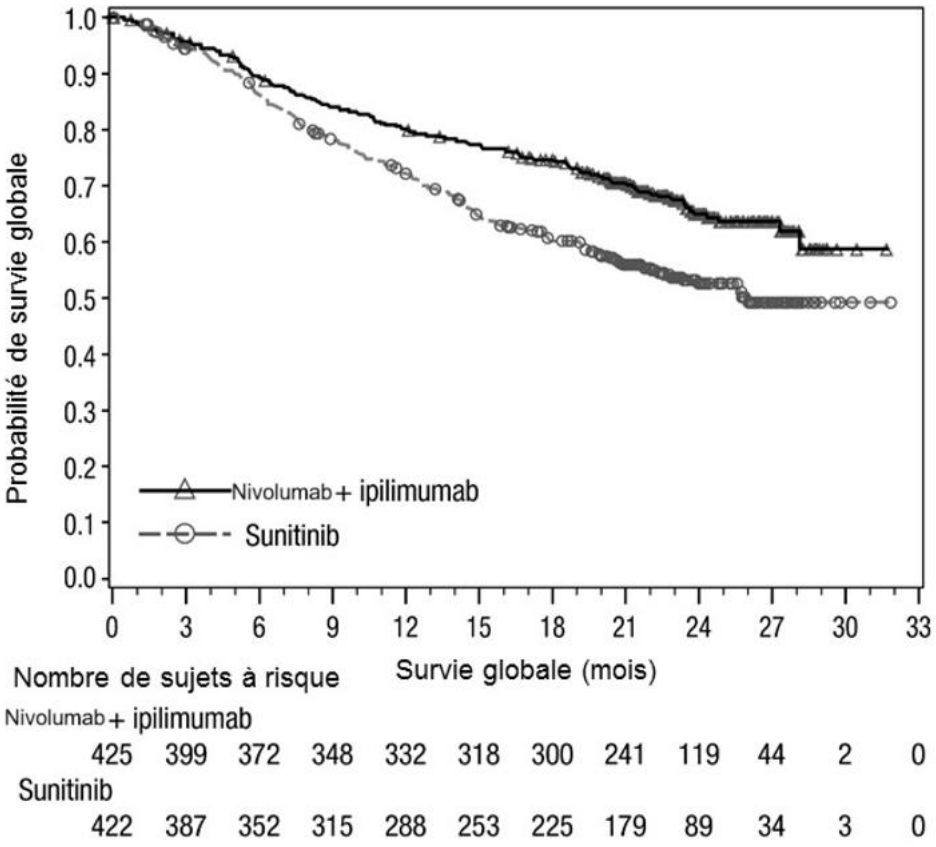
	Risque intermédiaire/élevé	
	Nivolumab et ipilimumab (n = 425)	**Sunitinib (n = 422)**
Survie globale		
Décès (%)	140 (32,9)	188 (44,5)
Survie médiane (mois)	NE	25,9
Rapport des risques (IC à 99,8 %)[a]	0,63 (0,44, 0,89)	
Valeur de *p*[b,c]	< 0,0001	
Taux de réponse objective confirmée (IC à 95 %)	41,6 % (36,9, 46,5)	26,5 % (22,4, 31,0)
Différence dans le TRO (IC à 99,9 %)[d]	16,0 % (5,6 %, 26,4 %)	
Valeur de *p*[d,e]	< 0,0001	
Meilleure réponse globale		
Réponse complète (RC)	40 (9,4)	5 (1,2)
Réponse partielle (RP)	137 (32,2)	107 (25,4)
Maladie stable (MS)	133 (31,3 %)	188 (44,5 %)
Durée médiane de la réponse en mois (IC à 95 %)[f]	NE (21,8, NE)	18,2 (14,8, NE)
Délai médian avant l'apparition d'une réponse confirmée en mois (min., max.)	2,8 (0,9, 11,3)	3,0 (0,6, 15,0)
Survie sans progression		
Progression de la maladie ou décès (%)	228 (53,6)	228 (54,0)
Médiane (mois)	11,6	8,4
Rapport des risques (IC à 99,1 %)[a]	0,82 (0,64, 1,05)	
Valeur de *p*[b,g]	0,0331	

a Selon le modèle de risques proportionnels de Cox stratifié par score pronostique IMDC et région géographique.
b D'après un test logarithmique par rangs stratifié par score pronostique IMDC et région géographique.
c La valeur de *p* est comparée à un niveau alpha de 0,002 afin d'atteindre le seuil de signification statistique.

Approved v1.0

d Différence ajustée en fonction des strates et d'après le test de DerSimonian-Laird stratifié.
e La valeur de *p* est comparée à un niveau alpha de 0,001 afin d'atteindre le seuil de signification statistique.
f Calculée à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier.
g La valeur de *p* est non significative à un niveau alpha de 0,009.

Figure 3 : Survie globale (population à risque intermédiaire/élevé) – Étude CHECKMATE-214



Les taux estimés de SG à 12 mois ont été respectivement de 80,1 % (IC à 95 % : 75,9, 83,6) pour le nivolumab et de 72,1 % (IC à 95 % : 67,4, 76,2) pour le sunitinib.

Un bienfait sur le plan de la SG a été observé sans égard au degré d'expression de PD-L1, avec un rapport des risques de 0,45 (IC à 95 % : 0,29, 0,71) pour les taux d'expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 % et de 0,73 (IC à 95 % : 0,56, 0,96) pour les taux d'expression tumorale de PL-L1 < 1 %.

Dans l'étude CHECKMATE-214, 249 patients à risque faible selon les critères IMDC ont également été répartis aléatoirement pour recevoir l'association nivolumab et ipilimumab (n = 125) ou le sunitinib (n = 124). Ces patients n'ont pas été inclus dans l'analyse de l'efficacité. En ce qui concerne la SG chez les patients à risque faible recevant l'association nivolumab et ipilimumab, le rapport des risques est de 1,45 (IC à 95 % : 0,75, 2,81), comparativement au sunitinib. L'efficacité de l'association nivolumab et ipilimumab chez les patients à risque faible atteints d'adénocarcinome rénal jamais traité n'a pas été établie.

Approved v1.0

Une analyse exploratoire du suivi a été menée pour l'étude CHECKMATE-214. Le suivi médian des patients au moment de cette analyse était de 49,2 mois (intervalle : de 41,4 à 57,5 mois). Chez les patients à risque intermédiaire/élevé, les résultats relatifs à la SG, à la SSP et au TRO, basés sur 41,4 mois de suivi minimum, sont demeurés constants par rapport aux résultats de l'analyse primaire basés sur 17,5 mois de suivi minimum. La SG médiane, après un suivi additionnel, était d'environ 47,0 mois chez les patients traités par l'association nivolumab et ipilimumab, par rapport à 26,6 mois chez les patients traités par le sunitinib, ce qui se traduit par un rapport des risques de 0,66.

Adénocarcinome rénal au stade avancé (déjà traité) : CHECKMATE-9ER

CHECKMATE-9ER était une étude ouverte de phase III à répartition aléatoire visant à comparer le nivolumab administré en association avec le cabozantinib par rapport au sunitinib chez des patients atteints d'un adénocarcinome rénal à cellules claires au stade avancé (ne se prêtant pas à une chirurgie curative ou à la radiothérapie) ou métastatique n'ayant jamais été traités. Les patients étaient inclus quel que soit leur statut de PD-L1 ou leur groupe de risque IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium). Les patients atteints d'hypertension mal maîtrisée en dépit d'un traitement antihypertenseur, de métastases cérébrales évolutives, d'insuffisance surrénale non maîtrisée, d'une maladie auto-immune ou d'autres troubles médicaux exigeant une immunosuppression générale ainsi que les patients déjà traités par des anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ou anti-CTLA-4 étaient exclus de l'étude CHECKMATE-9ER. Les patients étaient stratifiés selon leur score pronostique IMDC, leur expression tumorale de PD-L1 et leur région géographique.

Les patients étaient répartis aléatoirement pour recevoir le nivolumab à 240 mg par voie intraveineuse toutes les 2 semaines et le cabozantinib à 40 mg par voie orale tous les jours (n = 323), ou 50 mg de sunitinib par voie orale tous les jours pendant les 4 premières semaines d'un cycle de 6 semaines (4 semaines de traitement suivies de 2 semaines sans traitement) (n = 328). Le traitement était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie (selon les critères RECIST v. 1.1) ou l'apparition d'une toxicité inacceptable au nivolumab, pendant une période maximum de 24 mois. Le traitement pouvait être poursuivi après la progression de la maladie (définie selon les critères RECIST) si le patient était cliniquement stable et si l'investigateur considérait qu'il en tirait des bienfaits cliniques. Les évaluations de la tumeur étaient effectuées au départ, après la répartition aléatoire à la semaine 12, puis toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 60, et toutes les 12 semaines par la suite.

Les caractéristiques initiales étaient généralement bien équilibrées entre les deux groupes. Dans les deux groupes, l'âge médian étant de 61 ans (intervalle : de 28 à 90), 38 % des sujets ayant ³ 65 ans et 10 %, ³ 75 ans. La majorité des patients étaient de sexe masculin (74 %) et de race blanche (82 %); 23 % et 76 % des patients présentaient un indice fonctionnel de Karnofsky initial de 70 à 80 % et de 90 à 100 %, respectivement. Au total, 29 (4,5 %) sujets étaient atteints d'adénocarcinome rénal au stade avancé non métastatique; 75 (11,5 %) sujets présentaient une tumeur avec des caractéristiques sarcomatoïdes. La répartition des patients selon les catégories de risque IMDC était comme suit : risque faible, 23 %; risque intermédiaire, 58 %, et risque élevé, 20 %.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la SSP (évaluée à l'insu par un comité d'examen central indépendant [CECI]). Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient la SG et le TRO (évalués par le CECI). L'essai a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP, de

la SG et du TRO chez les patients répartis aléatoirement pour recevoir l'association nivolumab et cabozantinib par rapport à ceux ayant reçu le sunitinib.

Les résultats sur l'efficacité après un suivi minimal de 10,6 mois sont présentés au Tableau **54**, à la

Approved v1.0

Figure et à la Figure .

Tableau 54 : Résultats sur l'efficacité – Étude CHECKMATE-9ER

	Nivolumab et cabozantinib (n = 323)	Sunitinib (n = 328)
Survie sans progression		
Événements (%)	144 (44,6)	191 (58,2)
Médiane (mois)[a]	16,6 (12,5, 24,9)	8,3 (7,0, 9,7)
Rapport des risques (IC à 95 %)[b]	0,51 (0,41, 0,64)	
Valeur de p[c,d]	< 0,0001	
Survie globale		
Événements (%)	67 (20,7)	99 (30,2)
Médiane (mois)[a]	N.E.	N.D. (22,6, N.D.)
Rapport des risques (IC à 98,89 %)[b]	0,60 (0,40, 0,89)	
Valeur de p[c,d,e]	0,0010	
Taux de réponse objective confirmée (IC à 95 %)[f]	55,7% (50,1, 61,2)	27,1% (22,4, 32,3)
Valeur de p[g]	< 0,0001	
Réponse complète (RC)	26 (8,0%)	15 (4,6%)
Réponse partielle (RP)	154 (47,7%)	74 (22,6%)

a. Selon les estimations de Kaplan-Meier.

b. Modèle des risques proportionnels stratifiés de Cox. Le rapport de risque compare l'association nivolumab et cabozantinib par rapport au sunitinib.

c. Test logarithmique par rangs stratifié selon le score de risque pronostique IMDC (0, 1-2, 3-6), l'expression tumorale de PD-L1 (³ 1 % par rapport à < 1 % ou statut indéterminé) et la région (É.-U./Canada/Europe de l'Ouest/Nord de l'Europe, RDM [reste du monde]) consignés dans le système IRT (Interactive Response Technology) conformément au protocole.

d. Valeurs de p bilatérales provenant d'un test logarithmique par rangs ordinaire stratifié.

e. Erreur de type 1 contrôlée par analyse hiérarchique. En ce qui a trait à l'analyse intermédiaire de la SG, le seuil de signification statistique pour la valeur de p est < 0,0111.

f. IC basé sur la méthode de Clopper et Pearson.

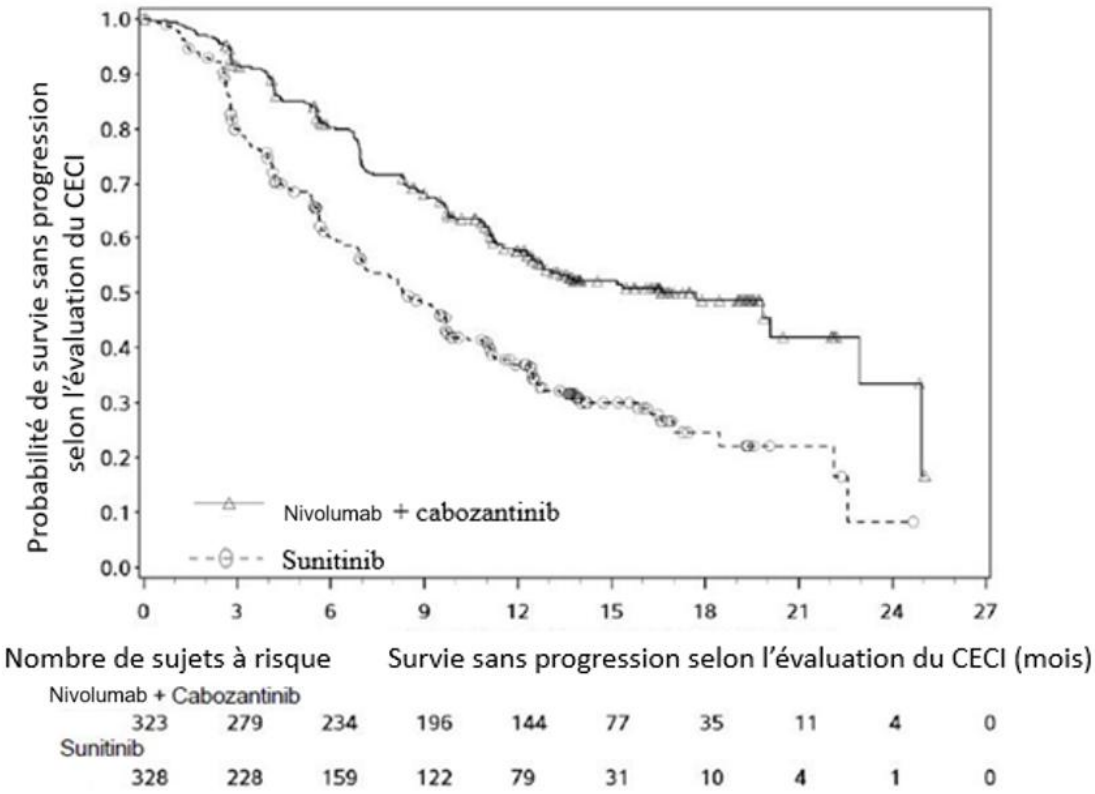
g. Valeur de p bilatérale provenant du test CMH.

N.E. = non estimable; N.N. = non disponible

Les analyses exploratoires menées chez les patients ayant répondu au traitement indiquent une durée médiane de réponse de 20,2 mois (intervalle : de 17,3 à N.É.) pour le nivolumab en association avec le cabozantinib et de 11,5 mois (intervalle : de 8,3 à 18,4 mois) pour le sunitinib. Le délai médian de réponse était de 2,8 mois (intervalle : de 1,0 à 19,4) pour le nivolumab en association avec le cabozantinib et de 4,2 mois (intervalle : de 1,7 à 12,3) pour le sunitinib. Des analyses exploratoires supplémentaires évoquent un bienfait constant du traitement tant sur le plan de la SG que de la SSP dans les trois sous-groupes prédéterminés selon le risque IMDC.

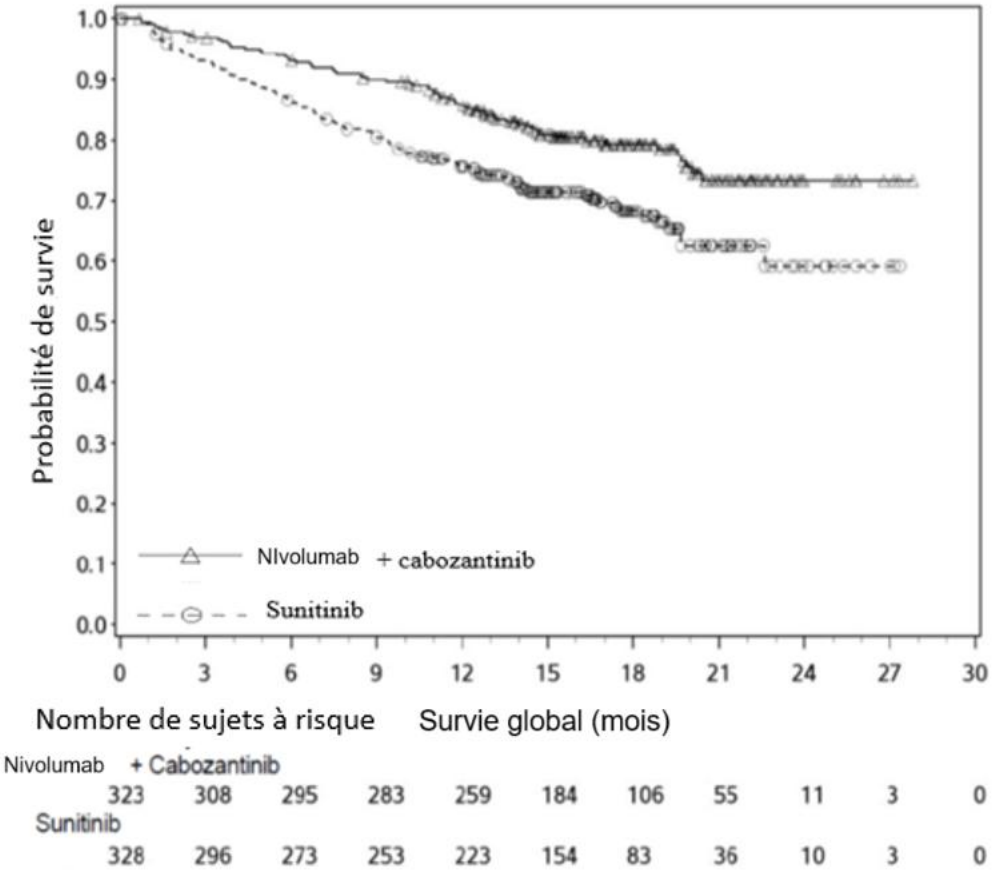
Approved v1.0

Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression – CHECKMATE-9ER



Approved v1.0

Figure 5 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale – CHECKMATE-9ER



Traitement adjuvant du mélanome

Étude de phase III à répartition aléatoire portant sur l'administration du nivolumab par rapport à l'ipilimumab : CHECKMATE-238

L'étude CHECKMATE-238 est une étude de phase III à double insu et à répartition aléatoire ayant porté sur des patients ayant subi une résection complète (dénués de maladie, les marges de résection des échantillons étant négatives) d'un mélanome de stade IIIB/c ou de stade IV. Les patients ont été répartis aléatoirement (1:1) pour recevoir le nivolumab (n = 453) administré par perfusion intraveineuse à raison de 3 mg/kg toutes les 2 semaines ou l'ipilimumab (n = 453) par perfusion intraveineuse à raison de 10 mg/kg toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses, puis toutes les 12 semaines à compter de la 24^{e} semaine, pendant une période allant jusqu'à 1 an. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction de l'expression de PD-L1 (statut positif [taux de 5 %] par rapport au statut négatif ou indéterminé) et du stade métastatique (stade IIIB/C p/r au stade IV M1A-M1B p/r au stade IV M1C, 7^{e} édition) de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Étaient exclus les patients présentant des antécédents des mélanomes oculaires ou uvéaux, des maladies auto-immunes et toute affection nécessitant un traitement à action générale par des corticostéroïdes (≥ 10 mg de prednisone par jour ou l'équivalent) ou

Approved v1.0

d'autres médicaments immunosuppresseurs, ainsi que les patients ayant déjà reçu un traitement antérieur pour le mélanome, à l'exception d'une chirurgie, une radiothérapie adjuvante après une résection neurochirurgicale des lésions du système nerveux central et un traitement adjuvant antérieur par l'interféron ayant pris fin ≥ 6 mois avant la répartition aléatoire.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la survie sans récidive (SSR), définie comme le délai entre la date de la répartition aléatoire et la date de la première récidive (métastase locale, régionale ou à distance), d'un nouveau cas de mélanome primaire ou du décès, quelle que soit la cause, selon la première éventualité et l'évaluation de l'investigateur. La maladie a été évaluée au début de l'étude et toutes les 12 semaines (± 7 jours) pendant la première année, puis toutes les 12 semaines (± 14 jours) pendant la deuxième année, puis tous les 6 mois jusqu'à la cinquième année ou jusqu'à une récidive locale, régionale ou à distance (selon la première éventualité) dans le cas des sujets au stade IV et jusqu'à une récidive à distance dans le cas des sujets au stade III. La survie globale (SG) a été évaluée à titre d'objectif secondaire.

Au total, 906 patients ont été répartis aléatoirement (453 ont reçu le nivolumab et 453 ont reçu l'ipilimumab). L'âge médian était de 55 ans (intervalle : de 18 à 86 ans), 58 % des patients étaient de sexe masculin, 95 % étaient de race blanche et 90 % avaient un indice fonctionnel ECOG de 0. En tout, 42 % des patients étaient porteurs d'une mutation *BRAF* V600, 45 % étaient porteurs d'un gène *BRAF* de type sauvage et 13 % présentaient un statut mutationnel *BRAF* inconnu. En ce qui a trait au stade de la maladie, 34 % présentaient une maladie de stade IIIB, 47 %, une maladie de stade IIIC et 19 % une maladie de stade IV. La majorité des patients (85,3 %) ont été répartis aléatoirement dans les 12 semaines suivant l'intervention chirurgicale.

L'étude CHECKMATE-238 a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSR chez les patients répartis au hasard pour recevoir le nivolumab par rapport à l'ipilimumab à 10 mg/kg.

Les résultats pour le principal critère d'évaluation de l'efficacité au moment de l'analyse intérimaire sont présentés dans le Tableau 55 et à la Figure 1.

Tableau 55 : Résultats sur l'efficacité de l'étude CHECKMATE-238

Survie sans récidive	**Nivolumab N = 453**	**Ipilimumab à 10 mg/kg N = 453**
Nombre d'événements, n (%)	154 (34,0 %)	206 (45,5 %)
Type d'effet		
Maladie au début de l'étude	1 (0,2 %)	2 (0,4 %)
Récidive locale	30 (6,6 %)	44 (9,7 %)
Récidive régionale	31 (6,8 %)	34 (7,5 %)
Métastases à distance	85 (18,8 %)	117 (25,8 %)
Nouveau mélanome primaire	7 (1,5 %)	4 (0,9 %)
Rapport des risques[a]	0,65	
(IC à 97,56 %)	(0,51, 0,83)	
Valeur de *p*[b]	$p < 0,0001$	
Médiane (mois)	Non atteinte	Non atteinte
(IC à 95 %)		(16,56, N. A.)

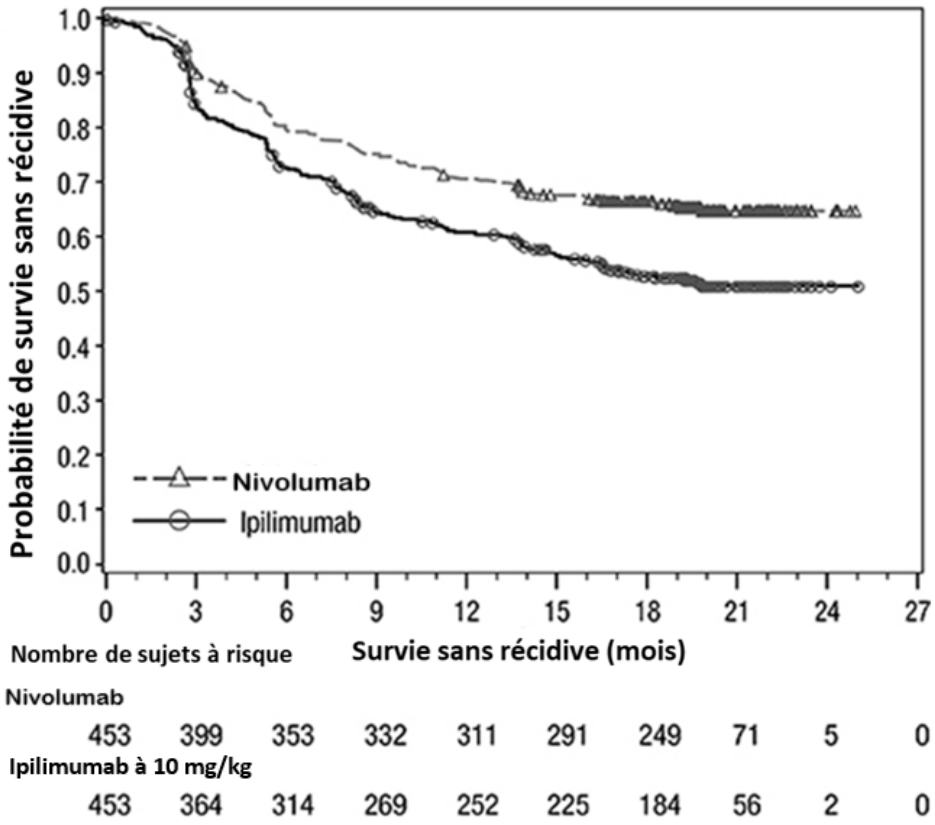
Approved v1.0

Survie sans récidive	Nivolumab N = 453	Ipilimumab à 10 mg/kg N = 453
Taux (IC à 95 %) à 12 mois	70,5 (66,1, 74,5)	60,8 (56,0, 65,2)
Taux (IC à 95 %) à 18 mois	66,4 (61,8, 70,6)	52,7 (47,8, 57,4)

[a] Selon un modèle des risques proportionnels stratifié en fonction du taux d'expression de PD-L1 et du stade de la maladie.

[b] La valeur de *p* a été calculée à partir d'un test logarithmique par rangs stratifié en fonction du taux d'expression de PD-L1 et du stade de la maladie; au moment de l'analyse intermédiaire, le seuil de signification pour l'efficacité selon la méthode d'O'Brien-Fleming est de 0,0244.

Figure 1 : Survie sans récidive dans l'étude CHECKMATE-238



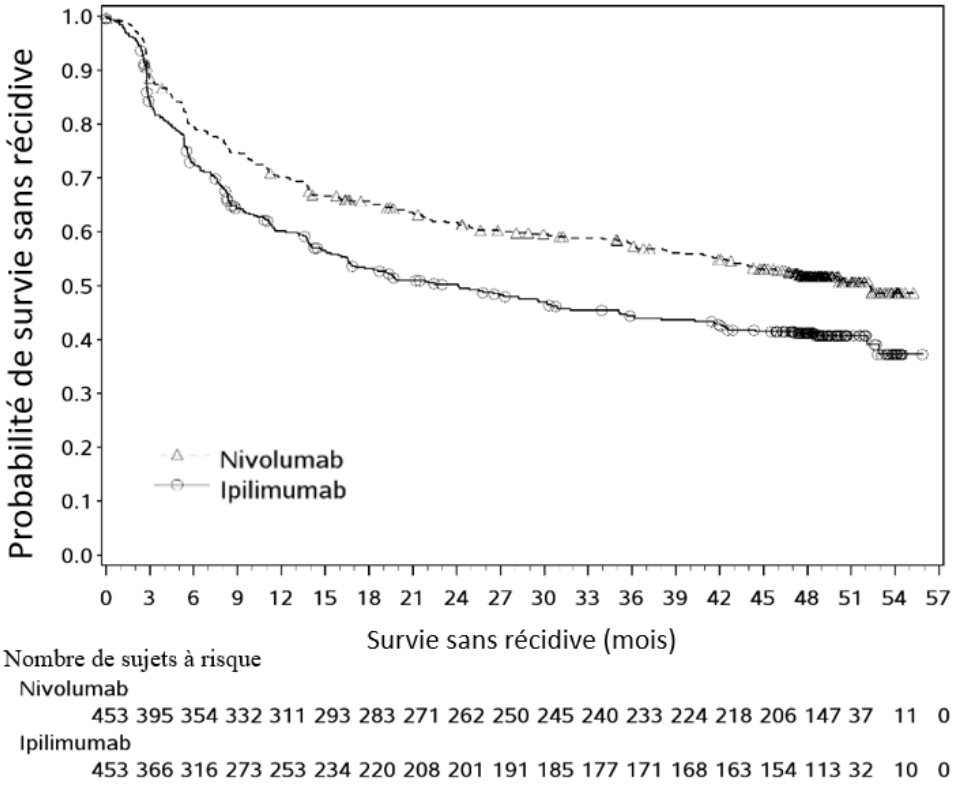
* Analyse intérimaire de la SSR : 18 mois de suivi minimum

L'analyse finale prédéfinie de la SG a été réalisée après un suivi minimum de 48 mois. On a observé moins d'événements relatifs à la SG que ce qui était attendu au départ (approximativement 302). Au total, on a relevé 211 événements relatifs à la SG (100 dans le groupe nivolumab et 111 dans le groupe ipilimumab); la SG médiane n'a pas été atteinte dans les deux groupes (RR : 0,87; IC à 95 % : 0,66, 1,14, p = 0,31). Les taux de SG à 48 mois étaient de 77,9 % et de 76,6 % dans les groupes nivolumab et ipilimumab, respectivement (Figure 3). Après un suivi minimum de 48 mois, la SSR médiane était de 52,4 mois dans le groupe nivolumab comparativement à 24,1 mois dans le groupe ipilimumab (RR : 0,71; IC à 95 % : 0,60,

Approved v1.0

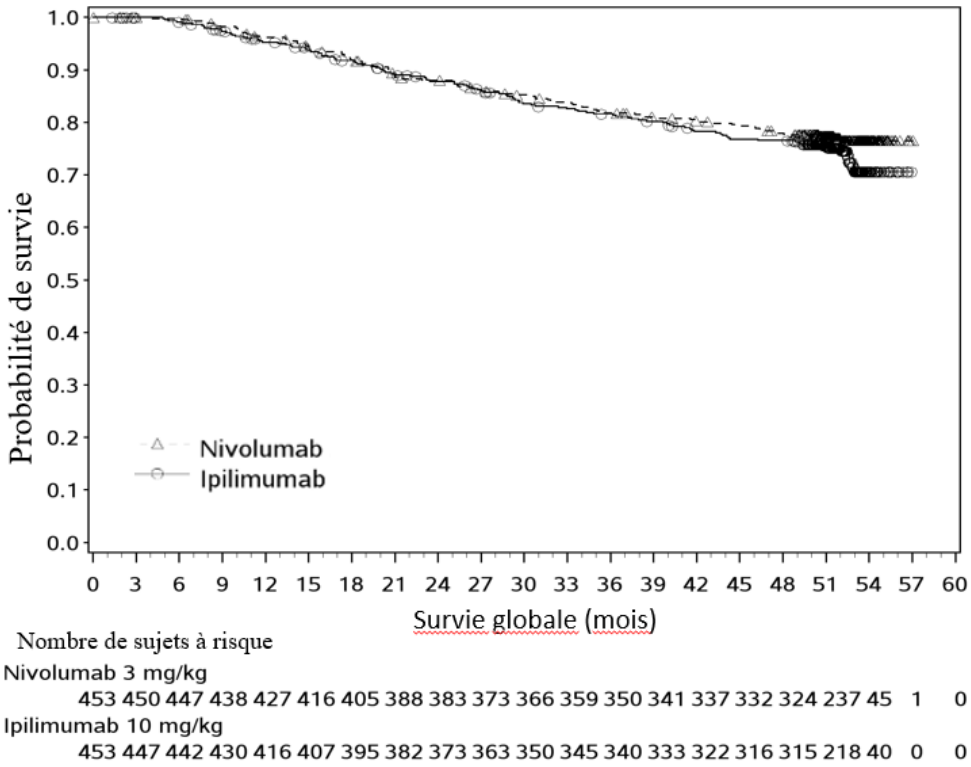
0,86). Les taux de SSR à 48 mois étaient de 51,7 % et de 41,2 % dans les groupes nivolumab et ipilimumab, respectivement (Figure 2).

Figure 2 : Survie sans récidive dans l'étude CHECKMATE-238*



* Analyse descriptive de la SSR : 48 mois de suivi minimum

Figure 3 : Survie globale dans l'étude CHECKMATE-238*



* Analyse finale : 48 mois de suivi minimum

Étude de phase III à répartition aléatoire portant sur l'administration du nivolumab par rapport à un placebo : CHECKMATE-76K

L'étude CHECKMATE-76K est une étude de phase III à double insu et à répartition aléatoire menée auprès de patients ayant subi une résection complète d'un mélanome de stade IIB ou de stade IIC. Les patients ont été répartis aléatoirement (2:1) pour recevoir le nivolumab (n = 526) administré par perfusion intraveineuse à raison de 480 mg sur une période de 30 minutes toutes les 4 semaines ou un placebo (n = 264). Les patients ont été traités jusqu'à l'apparition d'une récidive de la maladie ou d'une toxicité inacceptable, ou pendant une durée totale maximale de 1 an. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction du stade T (stade T3b p/r au stade T4a p/r au stade T4b), conformément à la 8e édition de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient avoir subi une résection complète du mélanome primaire dont les marges de résection étaient négatives et avoir obtenu un résultat négatif à la biopsie du ganglion sentinelle dans les 12 semaines précédant la répartition aléatoire. Les patients ont été admis à l'étude sans égard au statut PD-L1 de leur tumeur. L'étude comprenait des patients qui avaient un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1 et qui présentaient un mélanome de stade IIB ou IIC (conformément à la 8e édition de l'AJCC) confirmé par un examen histologique et ayant été complètement réséqué par intervention chirurgicale. Étaient exclus les patients présentant des mélanomes oculaires, uvéaux ou muqueux, des maladies auto-immunes évolutives, toute affection nécessitant un traitement à action générale par des corticostéroïdes (≥ 10 mg

Approved v1.0

de prednisone par jour ou l'équivalent) ou d'autres médicaments immunosuppresseurs ainsi que les patients qui avaient reçu un traitement antérieur pour le mélanome, à l'exception d'une intervention chirurgicale.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la survie sans récidive (SSR). La SSR, évaluée par l'investigateur, était définie comme le temps écoulé entre la date de la répartition aléatoire et la date de la première récidive (métastase locale, régionale ou à distance), d'un nouveau cas de mélanome primaire ou du décès, quelle que soit la cause, selon la première éventualité. Les évaluations tumorales étaient effectuées toutes les 26 semaines pendant les trois premières années, puis toutes les 52 semaines jusqu'à la 5e année.

Au total, 790 patients ont été répartis aléatoirement (526 ont reçu le nivolumab et 264 ont reçu le placebo). L'âge médian des patients était de 62 ans (intervalle : de 19 à 92 ans), 42 % des patients étant âgés de 65 ans ou plus, 61 % étaient de sexe masculin et 98 % étaient de race blanche. L'indice fonctionnel ECOG initial était de 0 (94 %) ou de 1 (6 %). En outre, 60 % des patients présentaient un mélanome de stade IIB et 40 %, de stade IIC.

Lors de l'étude CHECKMATE-76K, l'analyse provisoire prédéterminée (8 mois de suivi minimum; 16 mois de suivi médian) a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSR chez les patients répartis de façon aléatoire pour recevoir le nivolumab par rapport au placebo.

Les résultats pour le principal critère d'évaluation de l'efficacité au moment de l'analyse provisoire sont présentés dans le Tableau 56 et à la Figure 4.

Tableau 56 : Résultats sur l'efficacité de l'étude CHECKMATE-76K

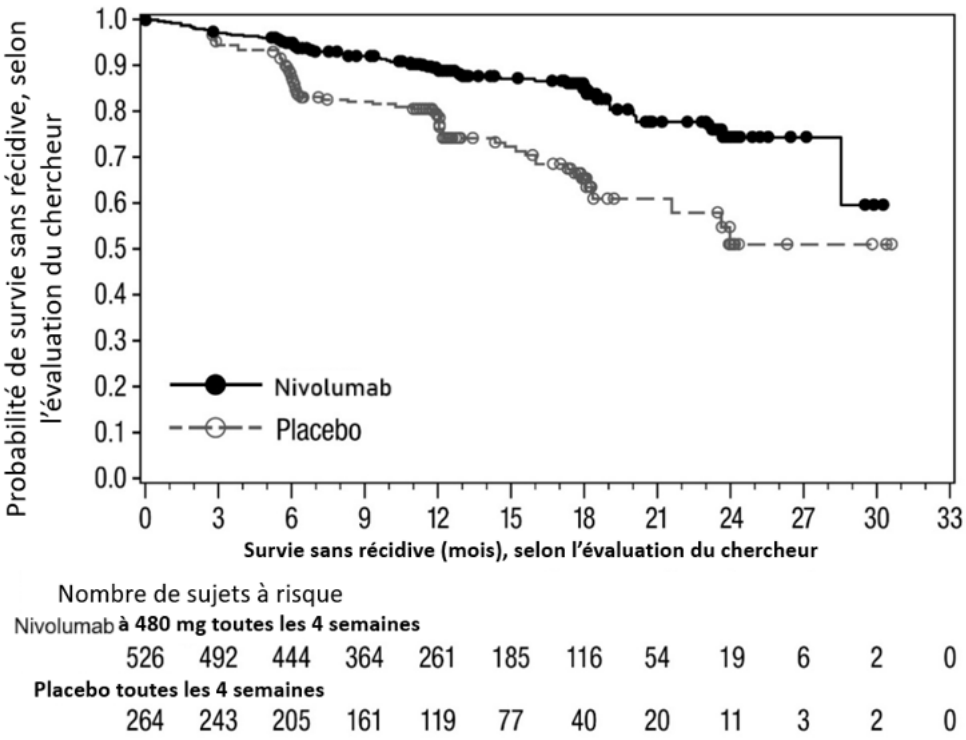
	Nivolumab N = 526	**Placebo N = 264**
Survie sans récidive		
Nombre d'événements, n (%)	66 (13 %)	69 (26 %)
Rapport des risques[a]	0,42	
(IC à 95 %)	(0,30, 0,59)	
Valeur de *p*[b]	*p* < 0,0001	
Médiane (mois)	Non atteinte	Non atteinte
(IC à 95 %)	(28,52, N.A.)	(21,62, N.A.)

[a] Selon le modèle de risques proportionnels de Cox stratifié.

[b] Selon un test logarithmique par rangs stratifié en fonction du stade T au début de l'étude, selon la 8e édition de l'AJCC. La valeur de *p* a été calculée à partir d'un test logarithmique par rangs. Lors de l'analyse provisoire, le seuil de signification pour l'efficacité selon la méthode d'O'Brien-Fleming est de 0,024.

Approved v1.0

Figure 4 : Survie sans récidive dans l'étude CHECKMATE-76K



Mélanome non résécable ou métastatique

L'innocuité et l'efficacité du nivolumab administré en monothérapie dans le traitement du mélanome au stade avancé (non résécable ou métastatique) ont été évaluées dans le cadre de deux études de phase III à répartition aléatoire (études CHECKMATE-066 et CHECKMATE-037). 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 du nivolumab administré en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab dans le traitement du mélanome au stade avancé (non résécable ou métastatique) ont été évaluées dans le cadre de deux études multinationales, à répartition aléatoire et à double insu bien contrôlées (études CHECKMATE-067 [monothérapie et traitement d'association] et CHECKMATE-069 [traitement d'association]). L'étude CHECKMATE-067 est une étude de phase III comparant le nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab à l'ipilimumab en monothérapie.
L'étude CHECKMATE-069 est une étude de phase II comparant le nivolumab en association avec l'ipilimumab à l'ipilimumab en monothérapie.

Essai contrôlé chez des patients atteints d'un mélanome n'ayant jamais été traités (traitement de première intention)

Étude CHECKMATE-066

Dans l'étude CHECKMATE-066, 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/m^2 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 57** présente les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales.

Tableau 57 : Caractéristiques initiales des patients de l'étude CHECKMATE-066

	Nivolumab 3 mg/kg n = 210	**Dacarbazine 1 000 mg/m^2 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 résécable 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 58** et à la Figure 50.

Tableau 58 : Efficacité du nivolumab dans l'étude CHECKMATE-066

Paramètre d'efficacité	**Nivolumab 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)

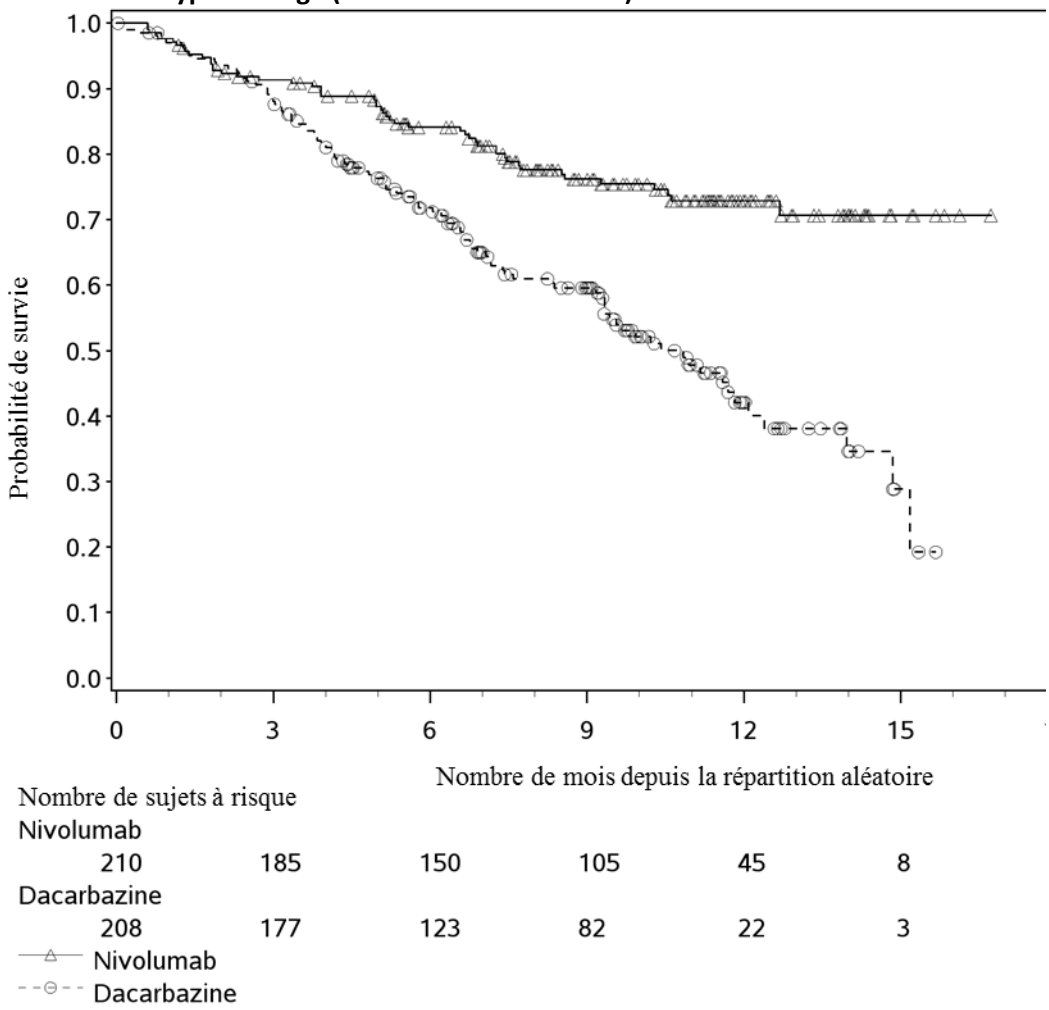
Paramètre d'efficacité	Nivolumab N = 210	Dacarbazine N = 208
IC à 95 %	(33,3, 47,0)	(9,5, 19,4)
Différence dans le TRO (IC à 99,79 %[c])	26,1 (13,4, 38,7)	
valeur de *p*[c,e]	< 0,0001	
Réponse complète	16 (7,6)	2 (1,0)
Réponse partielle	68 (32,4)	27 (13,0)
Maladie stable	35 (16,7)	46 (22,1)

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.

Approved v1.0

Figure 50 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale – Comparaison entre le nivolumab et la dacarbazine pour le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) à *BRAF* de type sauvage (étude CHECKMATE-066)



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 à 12,5+ mois) et elle a été de 5,98 mois (intervalle : de 1,1 mois à 10,0+ mois) 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.

Essai contrôlé chez des patients atteints d'un mélanome n'ayant jamais été traités (traitement de première intention – monothérapie ou traitement d'association avec l'ipilimumab) : CHECKMATE-067

Approved v1.0

L'étude CHECKMATE-067 était une étude multicentrique à double insu dans laquelle des patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique ont été répartis au hasard (selon un rapport de 1:1:1) pour recevoir le 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 résécable 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 (≥ 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 auto-immunes 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 de l'efficacité 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 résécable ou métastatique n'ayant reçu aucun traitement antérieur. Le taux de réponse objective (TRO) était l'un des critères d'évaluation secondaires. L'essai n'était pas conçu pour évaluer si l'ajout de l'ipilimumab au nivolumab améliore la SSP ou la SG par rapport à le nivolumab en monothérapie. Deux analyses officielles devaient être réalisées dans le cadre de cette étude; l'analyse primaire du critère d'évaluation primaire de la SSP a été réalisée après un suivi minimal de 9 mois et l'analyse primaire du critère d'évaluation primaire de la SG a été réalisée après un suivi minimal de 28 mois. 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. Les caractéristiques initiales étaient les suivantes : âge médian de 61 ans (intervalle : de 18 à 90 ans); 65 % d'hommes; 97 % de sujets de race blanche; indice fonctionnel ECOG de 0 (73 %) ou de 1 (27 %). Les caractéristiques de la maladie étaient les suivantes : maladie de stade IV selon l'AJCC (93 %); maladie M1c (58 %); taux de LDH élevé (36 %); antécédents de métastases cérébrales (4 %); mélanome présentant une mutation *BRAF* V600 (32 %); taux d'expression de PD-L1 sur la membrane des cellules tumorales ≥ 5 % tel qu'il a été déterminé par l'épreuve utilisée dans les essais cliniques (46 %) et traitement adjuvant antérieur (22 %).

Lors de l'analyse primaire de l'efficacité réalisée après un suivi minimal de 28 mois, 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 76 doses) et de 4 doses d'ipilimumab (intervalle : de 1 à 4 doses); 57 % 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 77 doses).

Les résultats sur l'efficacité sont présentés au

Approved v1.0

Tableau 59, à la Figure 11 et à la Figure 12.

Approved v1.0

Tableau 59 : Résultats sur l'efficacité de l'étude CHECKMATE-067 (analyse en intention de traiter)

	Nivolumab + ipilimumab (n = 314)	Nivolumab (n = 316)	Ipilimumab (n = 315)
Principaux critères d'évaluation			
Survie globale[a]			
Événements (%)	128 (41 %)	142 (45 %)	197 (63 %)
Médiane (IC à 95 %)	N.A.	N.A. (29,1, N.A.)	20,0 mois (17,1, 24,6)
Rapport des risques (*vs* ipilimumab)[b]	0,55	0,63	
(IC à 98 %)	(0,42, 0,72)	(0,48, 0,81)	
valeur de p[c,d]	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	
Survie sans progression[e]			
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)[f]	0,42	0,57	
(IC à 99,5 %)[g]	(0,31, 0,57)	(0,43, 0,76)	--
Valeur de p[h]	$p < 0,0001$	p < 0,0001	
Critères d'évaluation secondaires			
Taux de réponse objective[e]	58 %	44 %	19 %
(IC à 95 %)	(52,0, 63,2)	(38,1, 49,3)	(14,9, 23,8)
Valeur de p[i,j]	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	
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[e,k]	50 %	40 %	14 %
(IC à 95 %)	(44, 55)	(34, 46)	(10, 18)
Valeur de p[j]	< 0,0001	< 0,0001	
Critères d'évaluation exploratoires			
Durée de la réponse[e]			
Proportion de réponses d'une durée ≥ 6 mois	68 %	67 %	53 %

Abréviation : IC = intervalle de confiance

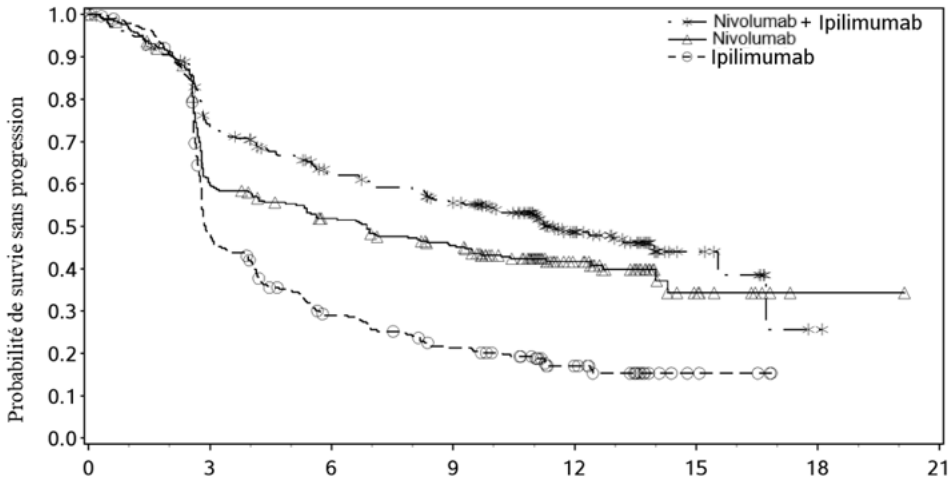
a. Suivi minimal de 28 mois.

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

Approved v1.0

c. D'après le test logarithmique par rangs stratifié.
d. La valeur de *p* la plus élevée des deux est comparée au seuil alpha attribué de 0,04 pour la comparaison finale des traitements en regard de la SG selon la méthode de Hochberg.
e. Suivi minimal de 9 mois.
f. Selon le modèle de risques proportionnels de Cox ajusté en fonction de l'expression de PD-L1, du statut *BRAF* et du stade M.
g. 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).
h. 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.
i. Une méthode d'analyse hiérarchique a été utilisée pour tenir compte du taux d'erreurs de type 1 de 0,01.
j. D'après le test de Cochran-Mantel-Haenzel stratifié.
k. 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 initiale des critères de réponse objective).

Figure 11 : Survie sans progression : mélanome non résécable ou métastatique (étude CHECKMATE-067) (analyse primaire en intention de traiter)

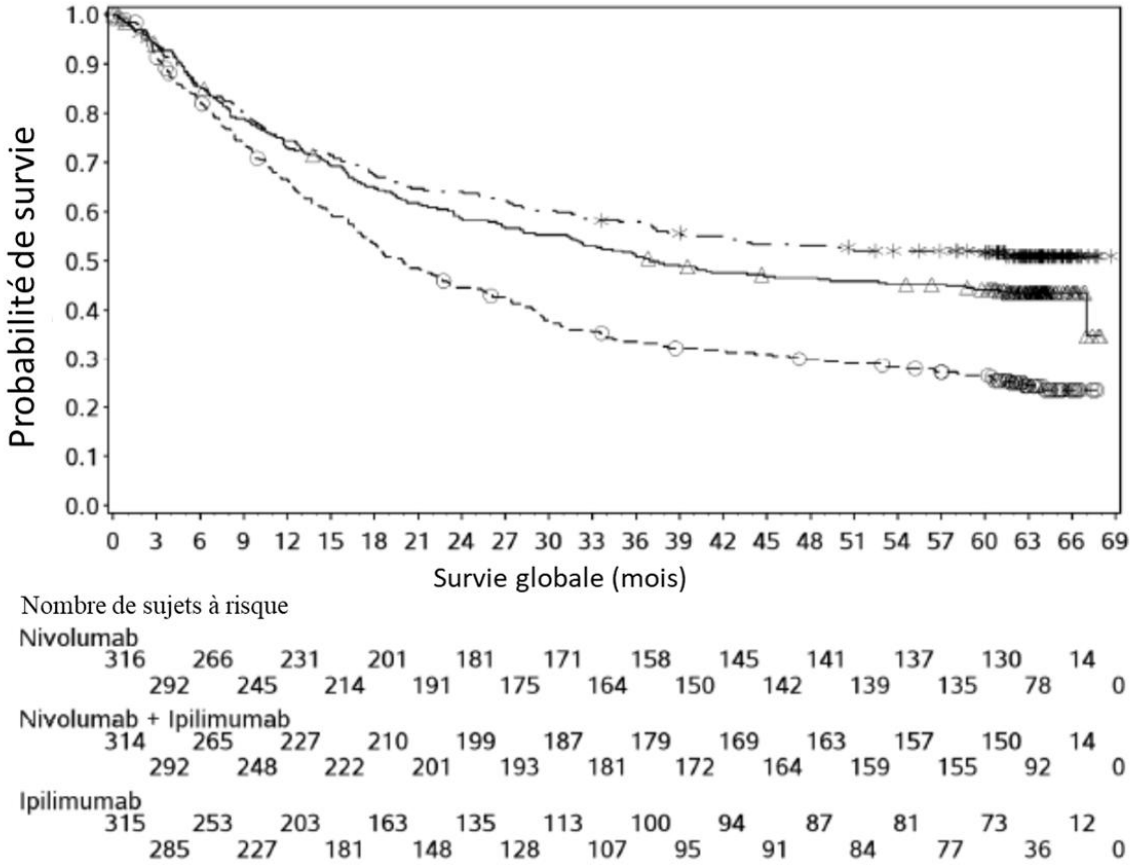


Nombre de sujets à risque

Nivolumab + Ipilimumab	314	219	173	151	65	11	1	0
Nivolumab	316	177	147	124	50	9	1	0
Ipilimumab	315	137	77	54	24	4	0	0

Approved v1.0

Figure 12 : Survie globale (étude CA209067) (en intention de traiter)



Dans une analyse exploratoire, les résultats sur l'efficacité mis à jour pour la SG, la SSP et le TRO, d'après un suivi minimal de 60 mois, étaient conformes aux résultats finaux précédemment signalés. La SG médiane n'a pas été atteinte dans le groupe nivolumab en association avec l'ipilimumab. La SG médiane était de 36,9 mois dans le groupe nivolumab en monothérapie et de 19,9 mois dans le groupe ipilimumab.

Efficacité de l'analyse de la SSP selon le statut BRAF après un suivi minimal de 9 mois : Le **Tableau 60** et le Tableau 61 montrent les résultats sur le plan de la survie sans progression selon le statut mutationnel *BRAF*.

Tableau 60 : Survie sans progression selon le statut *BRAF* – Le nivolumab en association avec l'ipilimumab comparativement à l'ipilimumab en monothérapie – Analyse exploratoire (CHECKMATE-067)

		Nivolumab + ipilimumab		Ipilimumab		Rapport des risques non stratifié
	N	N[bre] d'événements/ n[bre] de sujets (% de sujets)	SSPm (IC à 95 %)	N[bre] d'événements/ n[bre] de sujets (% de sujets)	SSPm (IC à 95 %)	(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 *BRAF*						

Approved v1.0

		Nivolumab + ipilimumab		Ipilimumab		Rapport des risques non stratifié
	N	N[bre] d'événements/ n[bre] de sujets (% de sujets)	SSPm (IC à 95 %)	N[bre] d'événements/ n[bre] de sujets (% de sujets)	SSPm (IC à 95 %)	(IC à 95 %)
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 61 : Survie sans progression selon le statut *BRAF* – Le nivolumab en monothérapie comparativement à l'ipilimumab en monothérapie – Analyse exploratoire (CHECKMATE-067)

		Nivolumab		Ipilimumab		Rapport des risques non stratifié
	N	N[bre] d'événements/n[bre] de sujets (% de sujets)	SSPm (IC à 95 %)	N[bre] d'événements/n[br][e] de sujets (% de sujets)	SSPm (IC à 95 %)	(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 *BRAF*						
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 62 présente les taux de réponse objective en fonction du statut mutationnel *BRAF*.

Tableau 62 : Réponse objective selon le statut mutationnel *BRAF* [V600] – Analyse exploratoire (étude CHECKMATE-067)

Traitement	Mutation *BRAF* V600		Gène *BRAF* de type sauvage	
	Nombre de réponses/patients	TRO, % (IC à 95 %)	Nombre de réponses/patients	TRO, % (IC à 95 %)[a]
Nivolumab + ipilimumab	68/102	66,7 (56,6, 75,7)	113/212	53,3 (46,3, 60,2)
Nivolumab	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 de l'analyse de la SSP et du TRO selon l'expression de PD-L1 après un suivi minimal de 9 mois : Une expression quantifiable de PD-L1 a été mesurée rétrospectivement chez 89 % (278/314) des

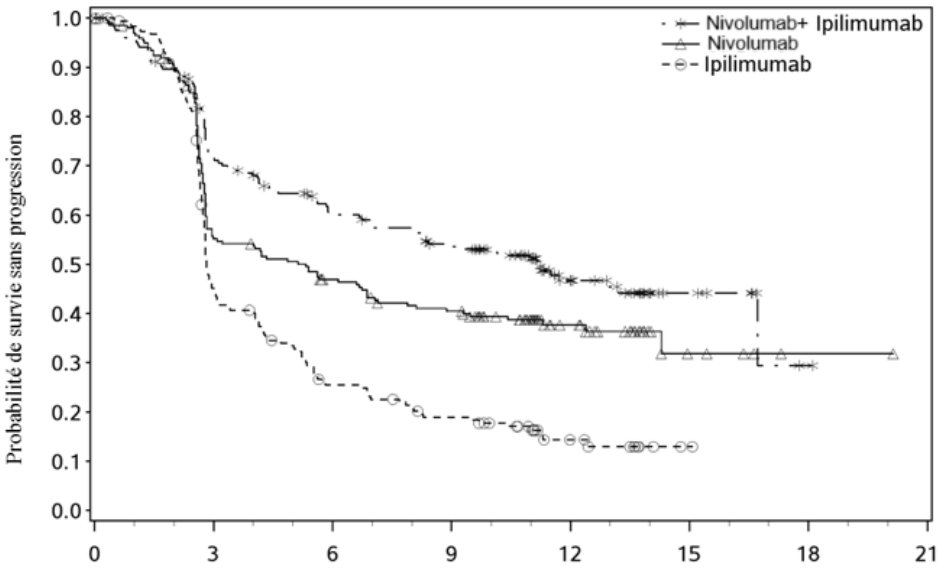
Approved v1.0

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.

La Figure 13 et la Figure 14 présentent les résultats des analyses exploratoires de l'efficacité selon la SSP selon les taux d'expression de PD-L1 définis.

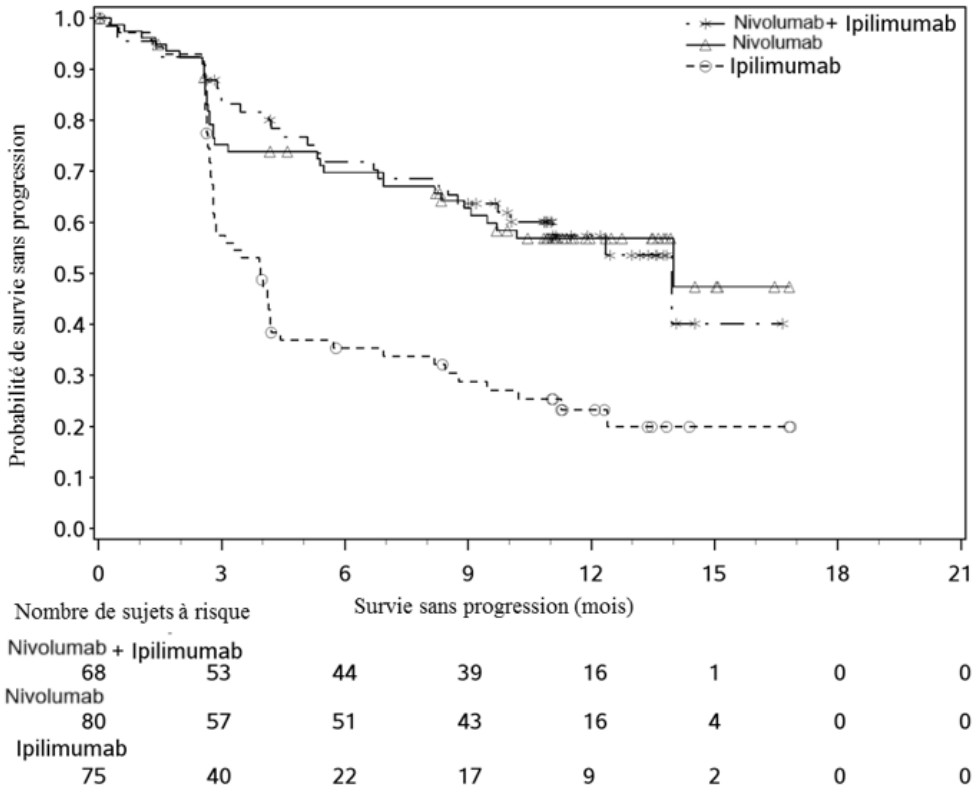
Dans cette étude, aucun seuil d'expression de PD-L1 clair n'a été établi pour prédire le bienfait du traitement en considérant les critères d'évaluation pertinents de la réponse tumorale, la SSP et la SG.

Figure 13 : Survie sans progression chez les patients dont le taux d'expression de PD-L1 était < 5 % (étude CHECKMATE-067)



Approved v1.0

Figure 14 : Survie sans progression chez les patients dont le taux d'expression de PD-L1 était ≥ 5 % (étude CHECKMATE-067)



Le **Tableau 63** présente les taux de réponse objective en fonction du taux d'expression de PD-L1.

Tableau 63 : Réponse objective – Analyse exploratoire (étude CHECKMATE-067) (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
≥ 5 %	72 % (59,9, 82,3) n = 68	58 % (45,9, 68,5) n = 80	21 % (12,7, 32,3) n = 75
< 1 %	52 % (42,8, 61,1) n = 123	33 % (24,9, 42,6) n = 117	19 % (11,9, 27,0) n = 113
≥ 1 %	65 % (56,4, 72,0) n = 155	54 % (46,6, 62,0) n = 171	19 % (13,2, 25,7) n = 164

Approved v1.0

Essai contrôlé chez des patients atteints d'un mélanome ayant déjà été traités par l'ipilimumab (traitement de deuxième intention) : CHECKMATE-037

L'étude CHECKMATE-037 était une étude multicentrique ouverte de phase III, dans le cadre de laquelle des patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique ont été répartis au hasard (selon un rapport de 2:1) pour recevoir, soit le nivolumab par voie intraveineuse (i.v.) à raison de 3 mg/kg toutes les 3 semaines, soit une chimiothérapie choisie par l'investigateur (CCI). La chimiothérapie consistait en l'administration de dacarbazine (1 000 mg/m^2 toutes les 3 semaines) ou encore de carboplatine (ASC 6 toutes les 3 semaines) et de paclitaxel (175 mg/m^2 toutes les 3 semaines). La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction du statut *BRAF* (type sauvage *vs* présence de mutation), de l'expression de PD-L1 évaluée par une épreuve d'immunohistochimie (IHC) vérifiée (seuil ≥ 5 % *vs* < 5 %) et de la meilleure réponse au traitement antérieur par l'ipilimumab (bienfait clinique antérieur [réponse complète, RC; réponse partielle, RP; maladie stable, MS] *vs* aucun bienfait clinique antérieur [progression de la maladie, PM]). 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.

Ont été exclus de cette étude 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, les patients atteints d'une affection nécessitant une corticothérapie prolongée par voie générale (> 10 mg/jour d'équivalent prednisone) ou d'autres médicaments immunosuppresseurs, et ceux ayant obtenu un résultat positif au test de dépistage de l'hépatite B ou C ou ayant des antécédents de VIH. 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. Le

Tableau 64 présente les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales.

Tableau 64 : Caractéristiques initiales des patients de l'étude CHECKMATE-037

	Nivolumab 3 mg/kg n = 272	**CCI n = 133**
Hommes	65 %	64 %
Femmes	35 %	36 %
Âge (médian)	59 ans	62 ans
Âge (fourchette)	(23 à 88 ans)	(29 à 85 ans)
Sous-types de mélanome		
Muqueux	10 %	11 %
Cutané	72 %	74 %

	Nivolumab 3 mg/kg n = 272	CCI n = 133
Stade M au début de l'étude		
M0	4 %	2 %
M1a (tissu mou)	6 %	8 %
M1b (poumon)	16 %	14 %
M1c (tous les viscères)	75 %	77 %
Nombre de traitements par voie générale antérieurs		
1	28 %	26 %
2	51 %	51 %
> 2	21 %	23 %
Expression de PD-L1		
Positive	49 %	50 %
Négative/indéterminée	51 %	50 %
Statut *BRAF*		
Type sauvage	78 %	78 %
Présence de mutation	22 %	22 %
Absence de réponse à un traitement antérieur par l'ipilimumab (meilleure réponse globale : progression de la maladie)	64 %	65 %
Indice ECOG		
0	60 %	63 %
1	40 %	36 %
2	0	1 %
Taux initial de LDH		
> LSN	52 %	38 %
> 2*LSN	17 %	17 %
Antécédents de métastases cérébrales		
Oui	20 %	14 %
Non	80 %	87 %

La durée médiane d'exposition était de 4,71 mois (intervalle : de 0,03 à 35,94 mois) chez les patients ayant reçu le nivolumab et de 1,95 mois (intervalle : de 0,03 à 14,23 mois) chez les patients ayant reçu une chimiothérapie.

Les critères coprimaires d'évaluation de l'efficacité comprenaient le taux de réponse global (TRG) confirmé chez les 120 premiers patients traités par le nivolumab, évalué par un comité d'examen radiologique indépendant (CERI) à l'aide de la version 1.1 des critères RECIST, ainsi qu'une comparaison de la SG observée avec le nivolumab et la chimiothérapie. Les autres critères d'évaluation comprenaient la durée de la réponse.

Lors de la dernière analyse du TRG, les résultats observés chez 120 patients traités par le nivolumab et 47 patients traités par chimiothérapie ayant été suivis pendant une période minimale de 6 mois ont été analysés. Le TRG 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. Des réponses

objectives ont été observées chez les patients atteints d'un mélanome porteurs ou non d'une mutation *BRAF* V600. Le TRG a été de 10,6 % (IC à 95 % : 3,5, 23,1) chez les patients recevant une chimiothérapie.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le nivolumab et la chimiothérapie dans l'analyse finale de la SG. L'analyse primaire de la SG n'était pas ajustée pour tenir compte des traitements subséquents, alors que 54 patients (40,6 %) du groupe chimiothérapie avaient reçu un traitement anti-PD-1 subséquent et que 30 patients (11,0 %) du groupe nivolumab avaient reçu des traitements subséquents.

Efficacité selon le statut BRAF :

Le TRG dans le sous-groupe présentant une mutation du gène *BRAF* a été de 17 % (n = 59; IC à 95 % : 8,4, 29,0) chez les patients traités par le nivolumab et de 11 % (n = 27; IC à 95 % : 2,4, 29,2) chez ceux recevant la chimiothérapie; dans le sous-groupe porteur du gène *BRAF* de type sauvage, le TRG a été de 30 % (n = 213; IC à 95 % : 24,0, 36,7) et de 9 % (n = 106; IC à 95 % : 4,6, 16,7), respectivement.

Le rapport des risques (RR) pour la SG associée au nivolumab (n = 59) par rapport à la chimiothérapie (n = 27) a été de 1,32 (IC à 95 % : 0,75, 2,32) chez les patients présentant une mutation du gène *BRAF*. Le RR pour la SG associée au nivolumab (n = 213) par rapport à la chimiothérapie (n = 106) a été de 0,83 (IC à 95 % : 0,62, 1,11) chez les patients porteurs du gène *BRAF* de type sauvage.

Efficacité selon l'expression tumorale de PD-L1 :

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

Le RR pour la SG associée au nivolumab (n = 179) par rapport à la chimiothérapie (n = 74) a été de 0,69 (IC à 95 % : 0,49, 0,96) chez les patients dont le taux d'expression tumorale de PD-L1 était ≥ 1 %. Le RR pour la SG associée au nivolumab (n = 69) par rapport à la chimiothérapie (n = 25) a été de 1,52 (IC à 95 % : 0,89, 2,57) chez les patients présentant un taux d'expression tumorale de PD-L1 < 1 %.

Traitement néoadjuvant du cancer du poumon non à petites cellules résécable

CHECKMATE-816 était un essai ouvert à répartition aléatoire mené chez des patients atteints de CPNPC résécable. L'essai comprenait des patients atteints d'un CPNPC résécable de stade IB (≥ 4 cm), II ou IIIA confirmé par histologie (d'après la 7^{e} édition des critères de stadification de l'American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control [AJCC/UICC]), présentant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1 ainsi qu'une maladie mesurable (d'après la version 1.1 des critères RECIST). Les patients étaient inclus quel que soit le statut d'expression de PD-L1 de leur tumeur. Les patients présentant un CPNPC non résécable ou métastatique, des mutations du gène *EGFR* ou des translocations du gène *ALK* connues, une neuropathie périphérique de grade 2 ou supérieur, une maladie auto-immune active ou des troubles médicaux nécessitant une immunosuppression par voie générale ont été exclus de l'étude.

Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir l'un des traitements suivants :

- Nivolumab à 360 mg administré par voie intraveineuse sur 30 minutes en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine administré par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pendant un maximum de 3 cycles ou
- Doublet de chimiothérapie à base de platine administré toutes les 3 semaines pendant un maximum de 3 cycles.

Le doublet de chimiothérapie à base de platine consistait en l'administration de paclitaxel à 175 mg/m^2 ou à 200 mg/m^2 et de carboplatine ASC 5 ou ASC 6 (toute histologie) ; de pemetrexed à 500 mg/m^2 et de cisplatine à 75 mg/m^2 (histologie non squameuse) ; ou de gemcitabine à 1 000 mg/m^2 ou à 1 250 mg/m^2 et de cisplatine à 75 mg/m^2 (histologie squameuse). Dans le groupe de traitement par doublet de chimiothérapie à base de platine, deux autres possibilités de traitement incluaient l'administration de vinorelbine à 25 mg/m^2 ou à 30 mg/m^2 et de cisplatine à 75 mg/m^2; ou de docetaxel à 60 mg/m^2 ou à 75 mg/m^2 et de cisplatine à 75 mg/m^2 (toute histologie). Les facteurs de stratification pour la répartition aléatoire étaient le degré d'expression de PD-L1 de la tumeur (≥ 1 % *versus* < 1 % ou non quantifiable), le stade de la maladie (IB/II *versus* IIIA) et le sexe (masculin *versus* féminin). Des évaluations tumorales ont été effectuées au début de l'étude, dans les 14 jours précédant la chirurgie, toutes les 12 semaines au cours des 2 premières années suivant la chirurgie, puis tous les 6 mois pendant 3 ans, et tous les ans pendant 5 ans jusqu'à une récidive ou la progression de la maladie. Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient la survie sans événement (SSE) selon l'évaluation du CECI et la réponse complète pathologique (RCp) évaluée par le comité d'examen pathologique indépendant (CEPI). Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité comprenaient la survie globale (SG).

Un total de 358 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir soit le nivolumab en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine (n = 179), soit un doublet de chimiothérapie à base de platine (n = 179). L'âge médian était de 65 ans (intervalle : de 34 à 84 ans), 51 % des patients étant âgés de 65 ans ou plus et 7 %, de 75 ans ou plus; 50 % des patients étaient d'origine asiatique, 47 % étaient de race blanche, 2 % étaient de race noire, et 71 % étaient de sexe masculin. L'indice fonctionnel ECOG au début de l'étude était de 0 (67 %) ou de 1 (33 %); 50 % des patients présentaient des tumeurs ayant un taux d'expression de PD-L1 ≥ 1 % et 43 % présentaient des tumeurs ayant un taux d'expression de PD-L1 < 1 %; 5 % présentaient une maladie de stade IB, 17 %, de stade IIA, 13 %, de stade IIB et 64 %, de stade IIIA; 51 % présentaient des tumeurs avec histologie squameuse et 49 % présentaient des tumeurs avec histologie non squameuse; 89 % étaient d'anciens ou d'actuels fumeurs.

Quatre-vingt trois pour cent des patients dans le groupe de traitement par le nivolumab en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine ont subi une intervention chirurgicale définitive, contre 75 % des patients du groupe de traitement par un doublet de chimiothérapie à base de platine.

Le suivi médian au moment de l'analyse provisoire prédéfinie de la SSE était de 29,5 mois (intervalle : de 21,0 à 46,3 mois). Les résultats sur l'efficacité sont présentés au Tableau 65 et à la Figure 15.

Tableau 65 : Résultats sur l'efficacité – Étude CHECKMATE-816

	Nivolumab et doublet de chimiothérapie à base de platine (n = 179)	**Doublet de chimiothérapie à base de platine (n = 179)**
Survie sans événement (SSE) selon le CECI		
Événements (%)	64 (35,8)	87 (48,6)
Médiane (mois)[a] (IC à 95 %)	31,6 (30,2, N.A.)	20,8 (14,0, 26,7)
Rapport des risques[b] (IC à 95 %)	0,63 (0,45, 0,87)	
Valeur de *p* du test logarithmique par rangs stratifié[f]	0,0052	
Réponse complète pathologique (RCp) selon le CEPI		
Réponses (%)	43 (24,0)	4 (2,2)
IC à 95 %[d]	18,0, 31,0	0,6, 5,6
Différence de la RCp (IC à 95 %)[e]	21,6 (15,1, 28,2)	
Valeur de *p* du test logarithmique par rangs stratifié[f]	< 0,0001	

[a] Estimation de Kaplan-Meier.

[b] Selon un modèle de risques proportionnels de Cox stratifié.

[c] D'après un test logarithmique par rangs stratifié. Seuil de signification statistique : valeur de $p < 0,0262$.

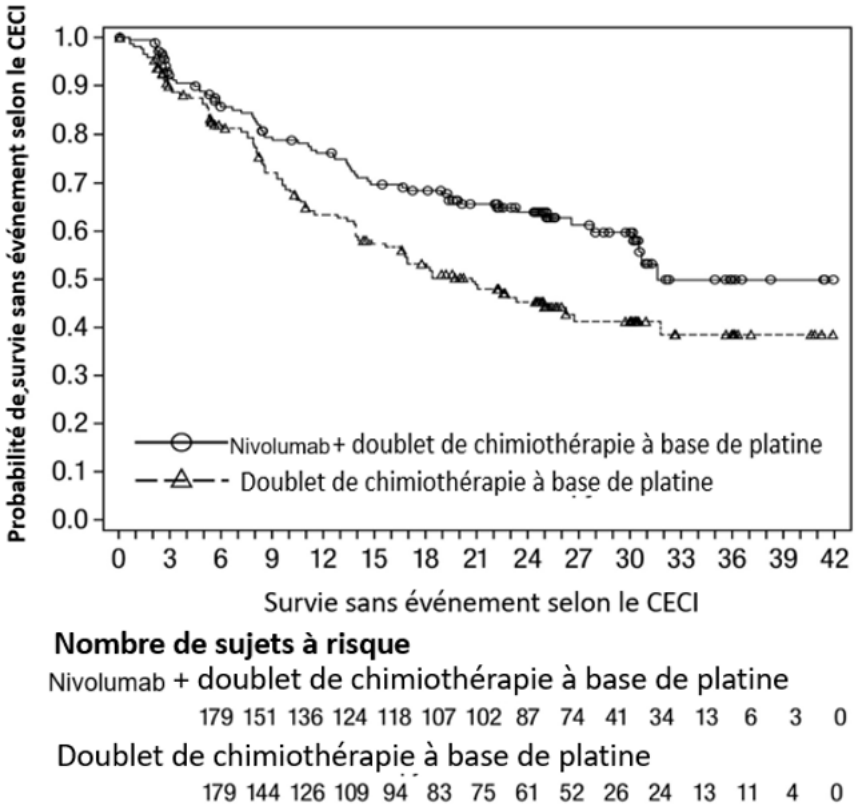
[d] D'après la méthode de Clopper et Pearson.

[e] Différence ajustée en fonction des strates d'après la méthode de pondération de Cochran-Mantel-Haenszel.

[f] D'après le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié.

Approved v1.0

Figure 15 : Survie sans événement – CHECKMATE-816



Les bienfaits en matière de SSE du traitement par le nivolumab en association avec une chimiothérapie ont été démontrés chez des patients dont le taux d'expression de PD-L1 était < 1 % (RR : 0,85; IC à 95 % : 0,54, 1,32; n = 155) et ≥ 1 % (RR : 0,41; IC à 95 % : 0,24, 0,70; n = 178) ainsi que chez des patients présentant des tumeurs avec histologie squameuse (RR : 0,77; IC à 95 % : 0,49, 1,22; n = 182) et histologie non squameuse (RR : 0,50; IC à 95 % : 0,32, 0,79; n = 176).

Les résultats d'une analyse exploratoire *a posteriori* sur la survie sans événement selon les stades et selon l'expression de PD-L1 sont présentés dans le **Tableau 66**.

Tableau 66 : SSE selon le stade et l'expression de PD-L1

	PD-L1 < 1 %		PD-L1 ≥ 1 %	
	Nivolumab et doublet de chimiothérapie à base de platine	**Doublet de chimiothérapie à base de platine**	**Nivolumab et doublet de chimiothérapie à base de platine**	**Doublet de chimiothérapie à base de platine**
Stade IB/II	**N = 28**	**N = 28**	**N = 32**	**N = 33**
RR (IC à 95 %)[a]	1,15 (0,52, 2,57)		0,63 (0,24, 1,62)	
Stade IIIA	**N = 50**	**N = 49**	**N = 56**	**N = 55**
RR (IC à 95 %)[a]	0,69 (0,40, 1,19)		0,34 (0,18, 0,65)	

[a] Selon un modèle de risques proportionnels de Cox non stratifié.

Au moment de l'analyse de la SSE, une analyse provisoire prédéfinie de la SG a donné lieu à un RR de 0,57 (IC à 95 % : 0,38, 0,87) pour le nivolumab en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine par rapport à un doublet de chimiothérapie à base de platine, lequel ne dépassait pas le seuil de signification statistique.

Cancer du poumon non à petites cellules métastatique

Essai contrôlé chez des patients atteints d'un CPNPC squameux ayant déjà été traités par une chimiothérapie (traitement de deuxième intention) : CHECKMATE-017

L'étude CHECKMATE-017 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 un doublet de chimiothérapie antérieur à base de platine. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir le 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/m^2 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 CHECKMATE-017 était de 63 ans (intervalle : de 39 à 85 ans); 44 % avaient ³ 65 ans et 11 %, ³ 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 67** et

Approved v1.0

Figure 16).

Tableau 67 : Résultats sur l'efficacité de l'étude CHECKMATE-017 (analyse en intention de traiter)

	Nivolumab (n = 135)		Docetaxel (n = 137)
Survie globale			
Événements (%)	86 (64 %)		113 (82 %)
Survie médiane en mois	9,2		6,0
(IC à 95 %)	(7,3-13,3)		(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	3,5		2,8
(IC à 95 %)	(2,1-4,9)		(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.

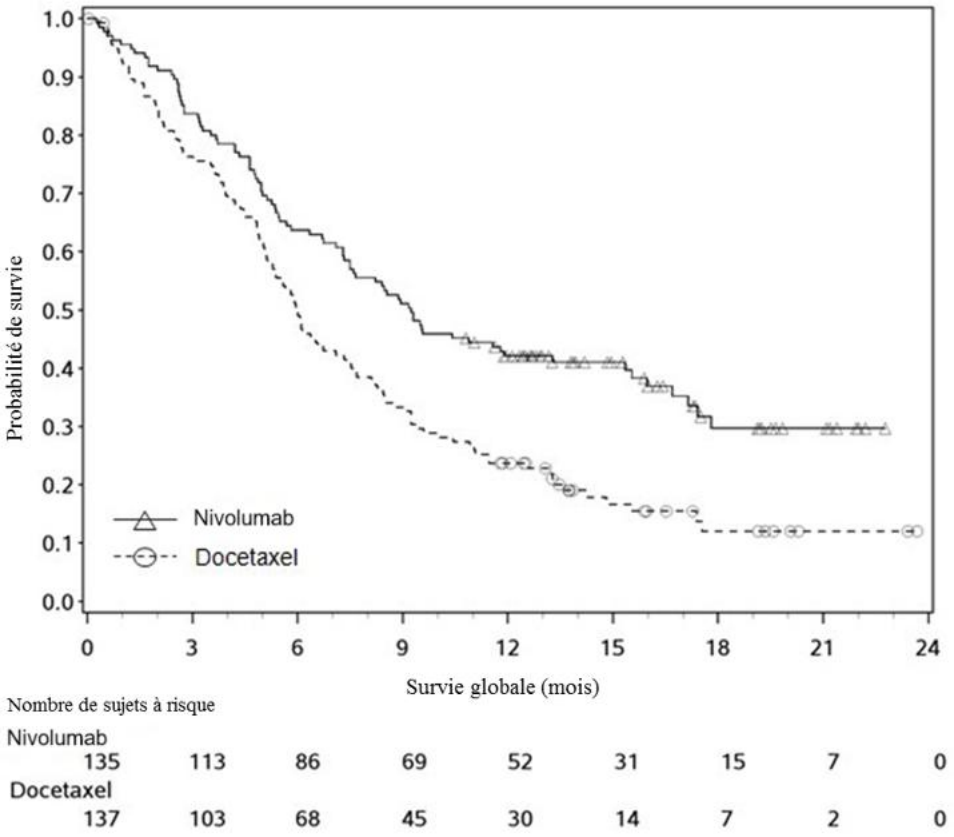
[b] Calculé à partir d'un modèle des risques proportionnels stratifié.

[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.

Approved v1.0

Figure 16 : Survie globale – Étude CHECKMATE-017



Les taux estimés de survie globale à 12 mois ont été respectivement de 42 % (IC à 95 % : 33,7, 50,3) pour le nivolumab et de 24 % (IC à 95 % : 16,9, 31,1) pour le 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) chez les patients recevant le nivolumab, comparativement à 8,4 mois (intervalle : de 1,4 à 15,2+ mois) 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. 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 : CHECKMATE-063

L'étude CHECKMATE-063 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 CHECKMATE-017. 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 un intervalle de 1,9 à 11,5+ mois.

Essai contrôlé chez des patients atteints d'un CPNPC non squameux ayant déjà été traités par une chimiothérapie (traitement de deuxième intention) : CHECKMATE-057

L'étude CHECKMATE-057 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 un doublet de chimiothérapie antérieur 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 le 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/m^2 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 CHECKMATE-057 était de 62 ans (intervalle : de 21 à 85 ans); 42 % avaient ³ 65 ans et 7 %, ³ 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 68** et Figure 17).

Tableau 68 : Résultats sur l'efficacité de l'étude CHECKMATE-057 (analyse en intention de traiter)

	Nivolumab (n = 292)		Docetaxel (n = 290)
Survie globale			
Événements (%)	190 (65 %)		223 (77 %)
Survie médiane en mois	12,2		9,4
(IC à 95 %)	(9,7-15,0)		(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	2,3		4,2
(IC à 95 %)	(2,8-3,3)		(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.

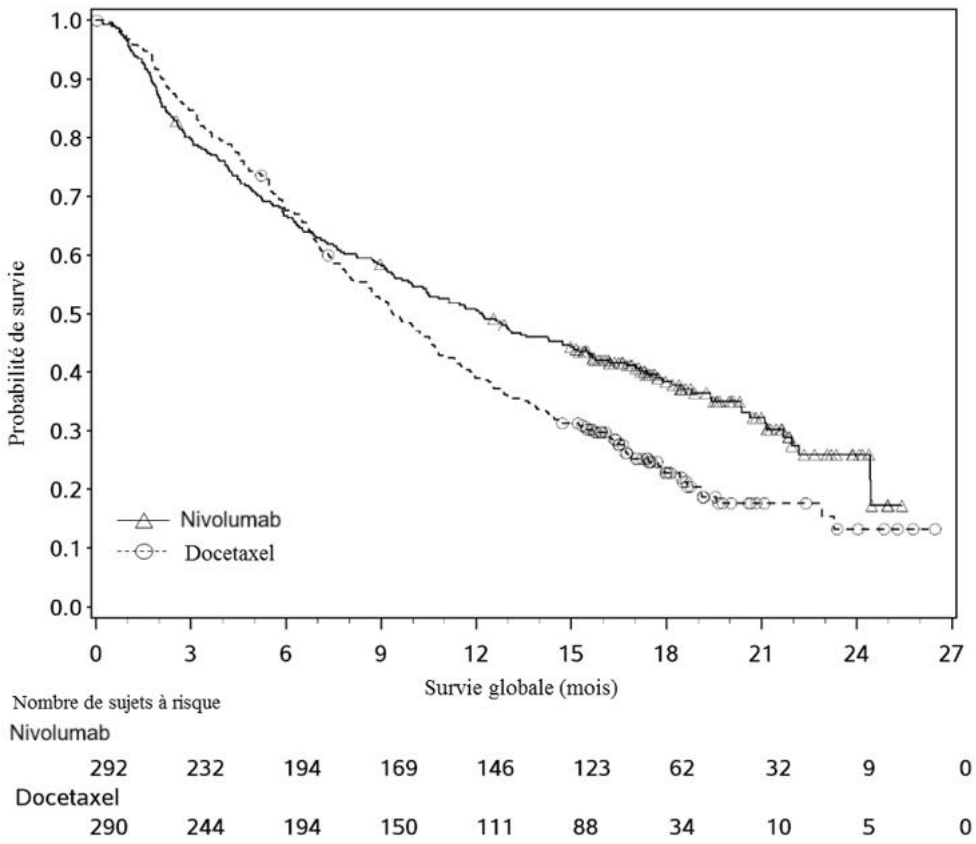
[b] Calculé à partir d'un modèle des risques proportionnels stratifié.

[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.

Approved v1.0

Figure 17 : Survie globale – Étude CHECKMATE-057



Les taux estimés de survie globale à 12 mois ont été respectivement de 50,5 % (IC à 95 % : 44,6, 56,1) pour le nivolumab et de 39 % (IC à 95 % : 33,3, 44,6) pour le 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) chez les patients recevant le nivolumab, comparativement à 5,6 mois (intervalle : de 1,2+ mois à 15,2+ mois) chez les patients recevant le docetaxel.

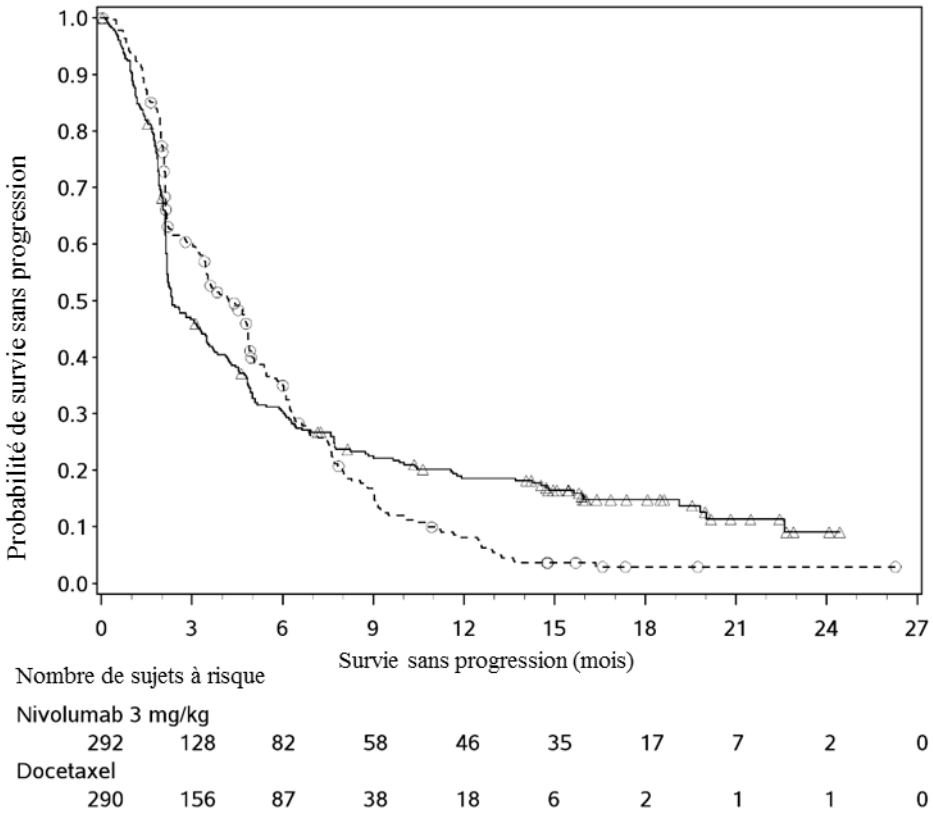
Cependant, cette étude n'a pas démontré une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression chez les patients répartis aléatoirement pour recevoir le nivolumab par rapport à ceux ayant reçu le docetaxel (**Tableau 68** et

Approved v1.0

Figure 18). 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.

Approved v1.0

Figure 18 : Survie sans progression – Étude CHECKMATE-057



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.

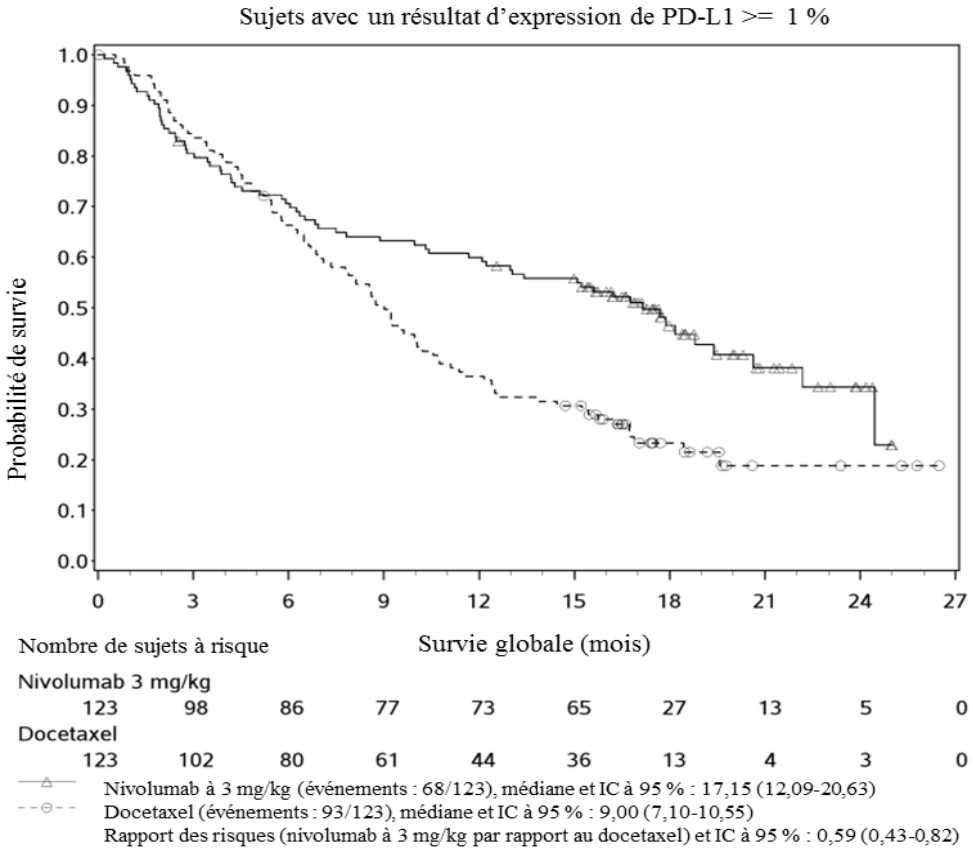
Bien que le rôle du statut d'expression de PD-L1 n'ait pas encore été entièrement élucidé, chez les patients atteints d'un CPNPC non squameux, le statut d'expression de PD-L1 avant l'étude (initial) révèle une association apparente avec les bienfaits du nivolumab pour tous les paramètres d'efficacité. 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

Approved v1.0

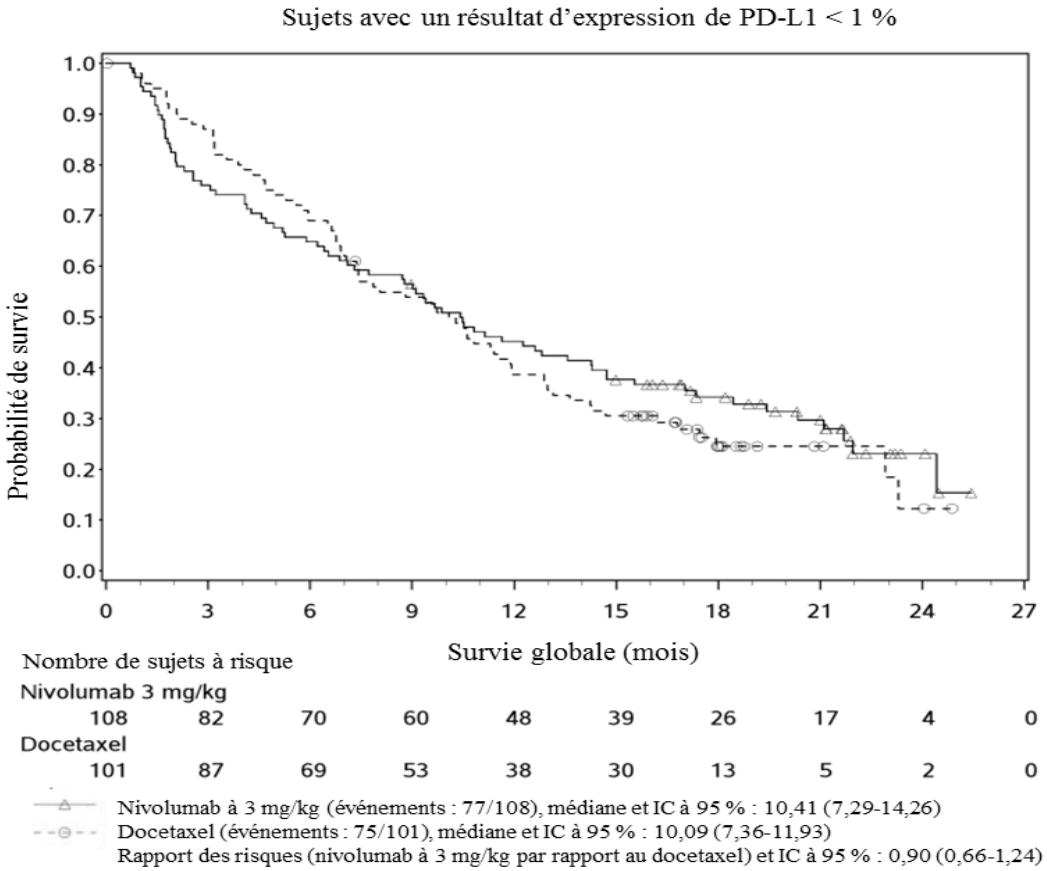
SSP). En revanche, on n'a observé aucune différence significative de l'efficacité entre les groupes de traitement dans les sous-groupes de patients n'exprimant pas PD-L1. Comparativement à l'ensemble de la population à l'étude, aucune différence significative quant à l'innocuité n'a été observée en fonction 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 19 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 19 : Survie globale selon le degré d'expression de PD-L1 (1 %) – Étude CHECKMATE-057

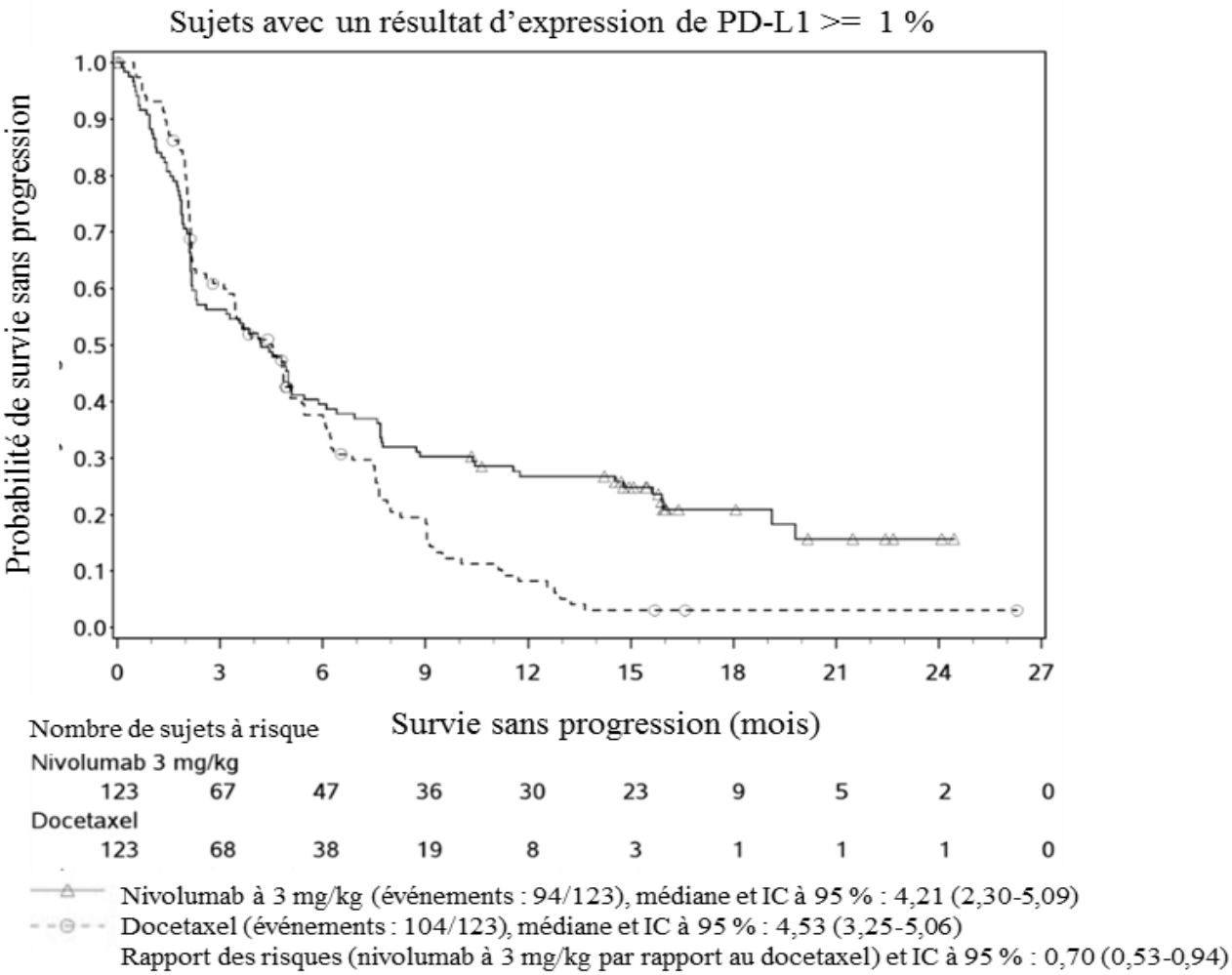


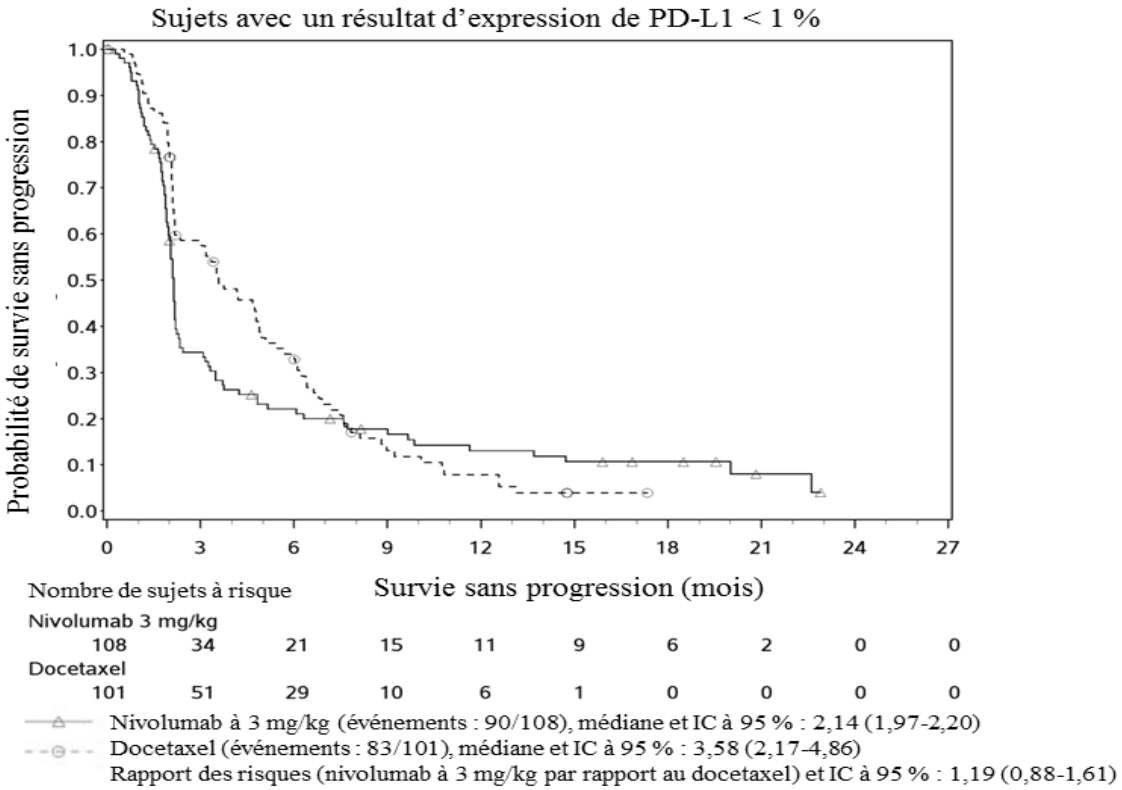
Approved v1.0



La Figure 20 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 20 : Survie sans progression selon le degré d'expression de PD-L1 (1 %) – Étude CHECKMATE-057





Épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou récurrent ou métastatique

Essai contrôlé chez des patients atteints d'un épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou ayant progressé pendant ou après un traitement à base de platine : CHECKMATE-141

L'innocuité et l'efficacité du nivolumab administré en monothérapie à raison de 3 mg/kg pour le traitement de l'épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou récurrent ou métastatique ont été évaluées dans le cadre d'une étude ouverte de phase III à répartition aléatoire (CHECKMATE-141). Cette étude a été menée auprès de patients (âgés de 18 ans ou plus) dont la maladie avait progressé pendant ou moins de 6 mois après un traitement à base de platine et qui présentaient un indice de performance ECOG de 0 ou de 1. Le traitement antérieur à base de platine avait été administré comme traitement adjuvant, néoadjuvant ou primaire, ou encore pendant la phase métastatique. Les patients ont été admis à l'étude sans égard à l'expression tumorale de PD-L1 ou à leur statut relativement au virus du papillome humain (VPH). Les patients qui présentaient une maladie auto-immune évolutive, une affection médicale exigeant un traitement immunosuppresseur, un carcinome récurrent ou métastatique du nasopharynx, un épithélioma malpighien spinocellulaire d'origine histologique principale inconnue, des anomalies histologiques touchant les glandes salivaires ou non squameuses (p. ex. mélanome muqueux) ou des métastases cérébrales non traitées ont été exclus de l'étude. 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.

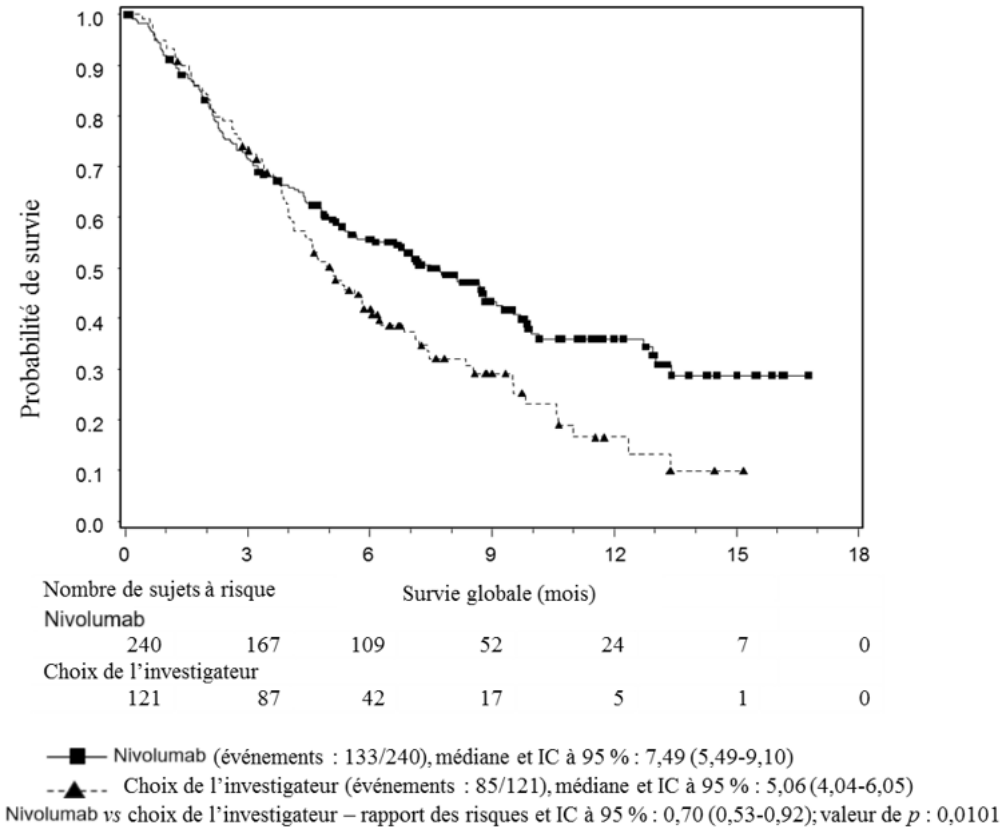
Au total, 361 patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 2:1 pour recevoir soit le nivolumab (n = 240) à raison de 3 mg/kg toutes les 2 semaines, administré par voie intraveineuse sur 60 minutes, soit l'un des traitements suivants au choix de l'investigateur (n = 121) : cétuximab (n = 15) à raison d'une dose d'attaque de 400 mg/m^2 suivie de 250 mg/m^2 une fois par semaine, méthotrexate (n = 52) à raison de 40 à 60 mg/m^2 une fois par semaine ou docetaxel (n = 54) à raison de 30 à 40 mg/m^2 une fois par semaine. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction des antécédents de traitement par le cétuximab. Le traitement a été poursuivi tant qu'il présentait des bienfaits cliniques ou qu'il était toléré. Les évaluations tumorales, selon les critères RECIST, version 1.1, ont été effectuées 9 semaines après la répartition aléatoire, puis se sont poursuivies toutes les 6 semaines. Il était permis de poursuivre le traitement après une progression initiale définie selon les critères RECIST, version 1.1, et évaluée par l'investigateur si le patient recevant le nivolumab en retirait un bienfait clinique et tolérait le médicament à l'étude de l'avis de l'investigateur. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la SG. Les principaux critères d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient la SSP et le TRO selon l'évaluation de l'investigateur. D'autres analyses prédéfinies de sous-groupes ont été effectuées afin d'évaluer l'efficacité en fonction de l'expression tumorale de PD-L1 aux taux prédéterminés de 1 %, 5 % et 10 %.

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

Les caractéristiques initiales étaient généralement bien équilibrées entre les deux groupes. L'âge médian était de 60 ans (intervalle : de 28 à 83 ans); 31 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus, 5 % étaient âgés de 75 ans et plus, 83 % étaient des hommes et 83 % étaient de race blanche. L'indice de performance ECOG au début de l'étude était de 0 (20 %) ou 1 (78 %); 76 % des patients avaient déjà fumé ou fumaient encore, 90 % présentaient une maladie de stade IV, 66 % avaient au moins deux lésions, 45 %, 35 % et 20 % avaient reçu un, deux ou au moins trois traitements à action générale antérieurs, respectivement, et 25 % avaient obtenu un résultat positif au test de dépistage du VPH-16.

La Figure 21 présente les courbes de Kaplan-Meier pour la SG.

Figure 21 : Survie globale – Étude CHECKMATE-141



L'analyse provisoire prédéfinie a montré une amélioration statistiquement significative de la SG chez les patients répartis au hasard pour recevoir le nivolumab par rapport à ceux ayant reçu un traitement au choix de l'investigateur; 218 événements ont été observés (78 % du nombre d'événements prévu pour l'analyse finale). Cette étude n'a pas démontré d'avantages statistiquement significatifs pour le nivolumab par rapport au choix de l'investigateur sur le plan des critères d'évaluation secondaires de la survie sans progression (SSP) et des taux de réponse objective (TRO). Les résultats sur l'efficacité sont présentés au **Tableau 69**.

Approved v1.0

Tableau 69 : Résultats sur l'efficacité – Étude CHECKMATE-141

	Nivolumab (n = 240)	Choix de l'investigateur (n = 121)
Survie globale		
Événements	133 (55,4 %)	85 (70,2 %)
Rapport des risques[a]	0,70	
(IC à 95 %)	(0,53-0,92)	
Valeur de *p*[b]	0,0101	
Médiane (IC à 95 %) (mois)	7,49 (5,49-9,10)	5,06 (4,04-6,05)
Taux (IC à 95 %) à 6 mois	55,6 (48,9-61,8)	41,8 (32,6-50,7)
Taux (IC à 95 %) à 12 mois	36,0 (28,5-43,4)	16,6 (8,6-26,8)
Survie sans progression		
Événements	190 (79,2 %)	103 (85,1 %)
Rapport des risques	0,89	
IC à 95 %	(0,70-1,13)	
Valeur de *p*	0,3236	
Médiane (IC à 95 %) (mois)	2,04 (1,91-2,14)	2,33 (1,94-3,06)
Réponse objective confirmée[c]	32 (13,3 %)	7 (5,8 %)
(IC à 95 %)	(9,3-18,3)	(2,4-11,6)
Rapport des cotes (IC à 95 %)	2,49 (1,07-5,82)	
Réponse complète (RC)	6 (2,5 %)	1 (0,8 %)
Réponse partielle (RP)	26 (10,8 %)	6 (5,0 %)
Maladie stable (MS)	55 (22,9 %)	43 (35,5 %)

[a] Calculé à partir d'un modèle des risques proportionnels stratifié.

[b] La valeur de *p* a été calculée à partir d'un test logarithmique par rangs stratifié en fonction de l'utilisation antérieure de cétuximab; le seuil de signification pour l'efficacité selon la méthode d'O'Brien-Fleming est de 0,0227.

[c] Le groupe recevant le nivolumab comprenait deux patients présentant une RC et sept patients présentant une RP dont l'expression tumorale de PD-L1 était < 1 %.

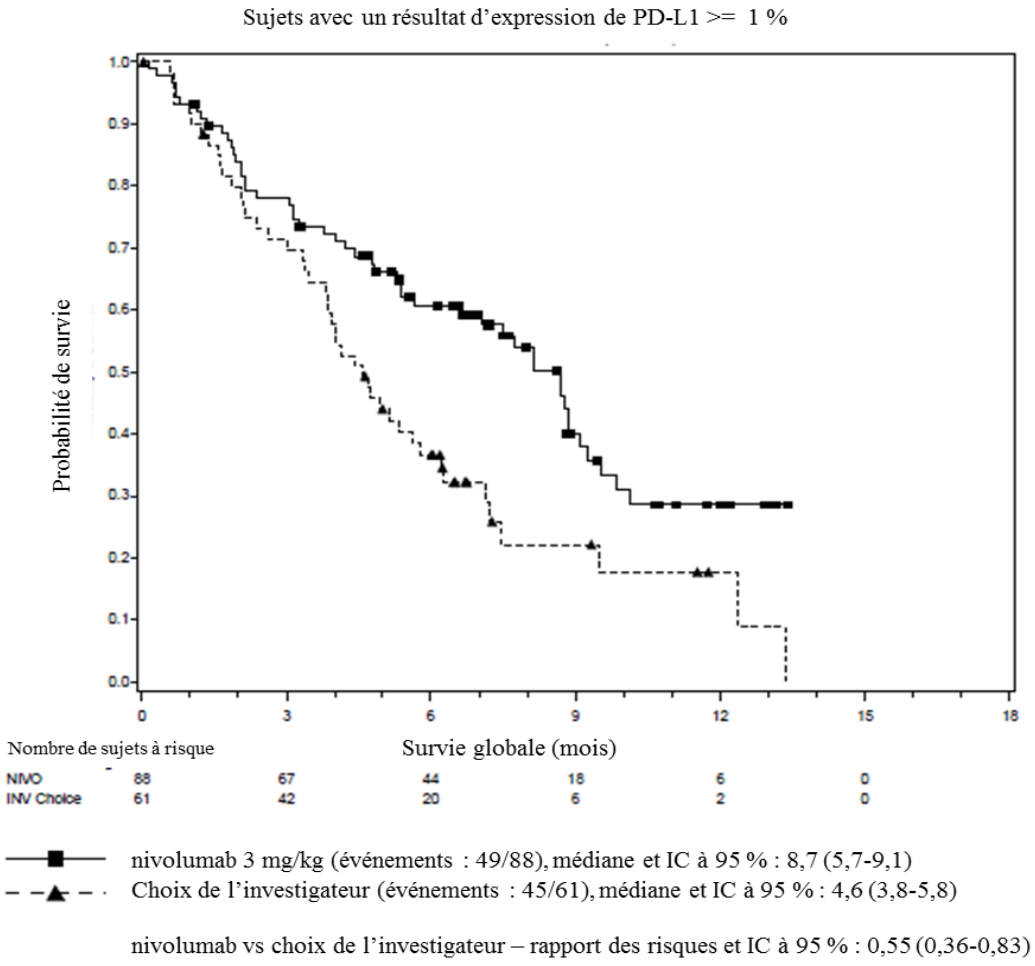
L'expression tumorale de PD-L1 était quantifiable chez 72 % des patients, soit chez 67 % des patients du groupe recevant le nivolumab et chez 82 % des patients du groupe recevant un traitement au choix de l'investigateur. Les taux d'expression tumorale de PD-L1 étaient équilibrés entre les deux groupes de traitement (nivolumab *vs* traitement au choix de l'investigateur) pour chacun des degrés d'expression tumorale de PD-L1 prédéfinis de ≥ 1 % (55 % *vs* 62 %), ≥ 5 % (34 % *vs* 43 %) ou ≥ 10 % (27 % *vs* 34 %).

Chez les patients dont la tumeur exprimait PD-L1 à l'un ou l'autre des degrés prédéfinis, la probabilité d'amélioration de la survie était plus élevée dans le groupe recevant le nivolumab que dans celui recevant le traitement au choix de l'investigateur. L'ampleur du bienfait sur le plan de la SG était constante pour les degrés d'expression tumorale de PD-L1 prédéfinis de ≥ 1 %, ≥ 5 % et ≥ 10 %; les

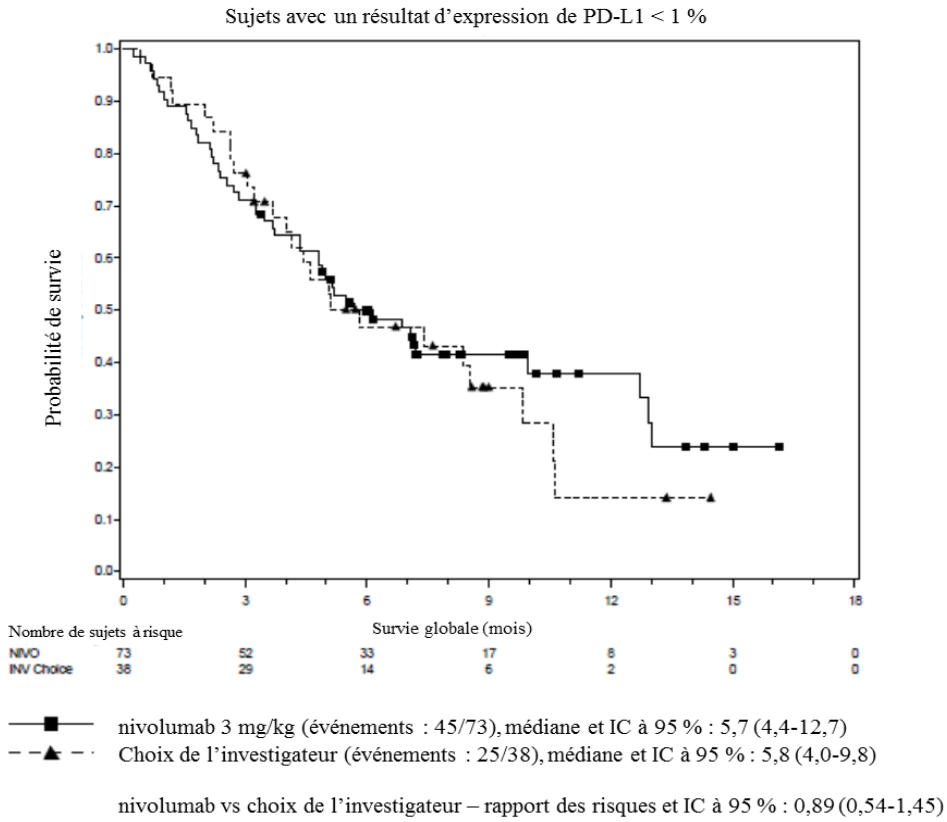
Approved v1.0

résultats présentés pour l'expression de PD-L1 sont fondés sur un seuil de positivité de 1 % (Figure 22). En revanche, on n'a observé aucune différence significative de la SG entre le nivolumab et le choix de l'investigateur chez les patients dont la tumeur n'exprimait pas PD-L1 (PD-L1 < 1 %). 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.

Figure 22 : Survie globale selon le degré d'expression de PD-L1 (1 %) – Étude CHECKMATE-141



Approved v1.0



Traitement adjuvant du carcinome urothélial

CHECKMATE-274 était une étude de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo évaluant le traitement adjuvant par le nivolumab chez des patients ayant une résection radicale d'un carcinome urothélial (CU) ayant pris naissance dans la vessie ou les voies urinaires supérieures (bassinet rénal ou uretère) et présentant un risque élevé de récidive. Les critères de stadification pathologique du CU définissant les patients à risque élevé étaient ypT2-ypT4a ou ypN$^+$ pour les patients adultes ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine, et pT3-pT4a ou pN$^+$ pour les patients adultes n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine et qui n'étaient pas admissibles à une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine ou qui ont refusé une telle chimiothérapie. Les patients présentant une maladie auto-immune évolutive connue ou soupçonnée ainsi que ceux ayant reçu une chimiothérapie, une radiothérapie, des agents anticancéreux biologiques, un traitement intravésical ou un traitement expérimental dans les 28 jours précédant la première administration du traitement à l'étude étaient exclus de l'étude. Les patients présentaient un indice de performance (IP) ECOG de 0 ou 1. Les patients qui n'avaient pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine et qui étaient considérés comme non admissibles à recevoir une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine pouvaient participer à l'étude avec un IP ECOG de 2. Les patients ont reçu le nivolumab à 240 mg ou un placebo par perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines jusqu'à l'apparition d'une récidive ou d'une toxicité inacceptable, pendant une durée maximale de traitement

Approved v1.0

de 1 an. Les patients admissibles ont été répartis aléatoirement dans un rapport de 1 :1 pour recevoir soit le nivolumab soit le placebo, et ont été stratifiés selon le statut ganglionnaire pathologique (N+ p/r à N0/x avec < 10 ganglions retirés p/r à N0 avec ³ 10 ganglions retirés), l'expression tumorale de PD-L1 (³ 1 % p/r à < 1 %/indéterminé) et l'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine (oui p/r à non).

L'âge médian des patients était de 67 ans (intervalle : de 30 à 92 ans); 76 % d'entre eux étaient de sexe masculin et 76 %, de race blanche, 22 %, d'origine asiatique, 0,7 %, de race noire et 0,1 %, d'origine amérindienne ou natifs de l'Alaska. Au total, 21 % des patients présentaient un carcinome urothélial des voies supérieures; 43 % des patients avaient reçu du cisplatine dans le cadre d'un traitement néoadjuvant antérieur. Parmi ceux (57 %) qui n'avaient pas reçu ce traitement, 22 % n'y étaient pas admissibles, 33 % ne l'ont pas reçu par choix et 2 % ont invoqué une autre raison ou n'ont pas indiqué la raison. Au moment de la résection radicale, 343 (47 %) des patients présentaient une atteinte ganglionnaire et 50 (7 %), une tumeur primaire non invasive sur le plan musculaire (< pT2). L'indice de performance ECOG au début de l'étude était de 0 (63 %), 1 (35 %) ou 2 (2 %). Parmi les 709 patients, 40 % présentaient une expression de PD-L1 ≥ 1 % (définie comme ≥ 1 % des cellules tumorales exprimant PD-L1).

Le principal critère d'évaluation était la survie sans maladie (SSM) évaluée par l'investigateur chez l'ensemble des patients répartis aléatoirement et chez les patients présentant un degré d'expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 %. Les principaux critères d'évaluation secondaires comprenaient la SG.

Les résultats sur l'efficacité de l'étude CHECKMATE-274 en ce qui concerne la SSM sont présentés dans le
Tableau 70 et à la Figure 23. Les données relatives à la SG utilisées dans cette analyse provisoire ne sont pas encore matures et il est prévu de les soumettre à des analyses provisoires prédéterminées subséquentes. La durée médiane du suivi était de 20,9 mois et de 19,5 mois pour tous les sujets répartis aléatoirement dans les groupes nivolumab et placebo, respectivement.

Tableau 70 : Résultats sur l'efficacité – Étude CHECKMATE-274

	Tous les patients répartis aléatoirement		**PD-L1 ≥ 1 %**	
	Nivolumab (n = 353)	**Placebo (n = 356)**	**Nivolumab (n = 140)**	**Placebo (n = 142)**
Survie sans maladie				
Événements[a], n (%) Récidive locale Récidive à distance Décès	170 (48) 47 (13) 108 (31) 14 (4)	204 (57) 64 (18) 127 (36) 10 (3)	55 (39) 10 (7) 40 (29) 5 (4)	81 (57) 24 (17) 52 (37) 5 (4)
SSM médiane (mois)[b] (IC à 95 %)	20,8 (16,5 à 27,6)	10,8 (8,3 à 13,9)	N. A. (21,2 à N. É.)	8,4 (5,6 à 21,2)

Approved v1.0

Rapport des risques[c] (IC à 95 %)	0,70 (0,57 à 0,86)	0,55 (0,39 à 0,77)
Valeur de *p*	0,0008[d]	0,0005[e]

N. A. : non atteinte; N. É. : non évaluable

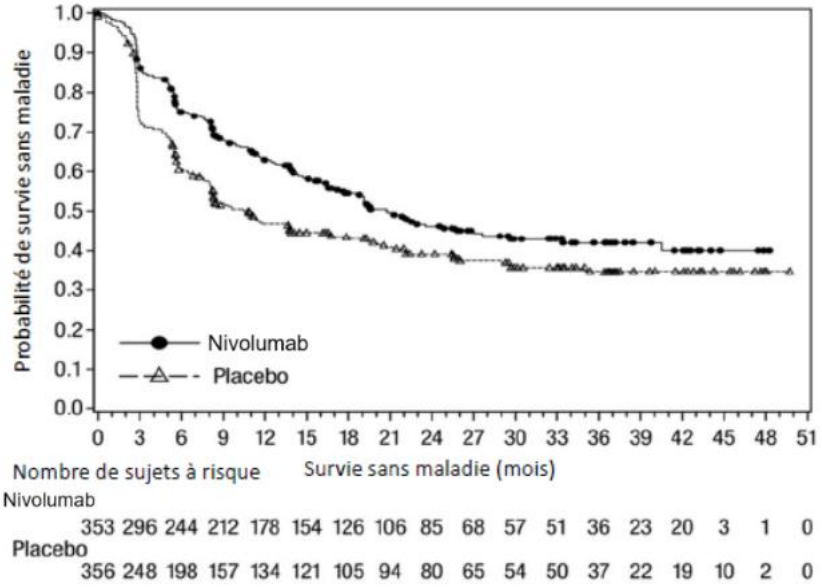
a. Inclut l'évaluation de la maladie lors des manifestations initiales (déviations du protocole) : n = 1 dans le groupe nivolumab et n = 3 dans le groupe placebo.
b. Selon les estimations de Kaplan-Meier.
c. Modèle des risques proportionnels stratifiés de Cox. Le rapport des risques représente le nivolumab par rapport au placebo.
d. Test logarithmique par rangs stratifié en fonction de l'administration antérieure de cisplatine dans le cadre d'un traitement néoadjuvant, du statut ganglionnaire pathologique et du statut de PD-L1 (≥ 1 % par rapport à < 1 %/indéterminé) consignés dans le système Interactive Response Technology (IRT). Seuil de signification statistique pour l'ensemble des patients répartis aléatoirement : valeur de $p < 0,01784$.
e. Test logarithmique par rangs stratifié en fonction de l'administration antérieure de cisplatine dans le cadre d'un traitement néoadjuvant et du statut ganglionnaire pathologique. Seuil de signification statistique pour l'ensemble des patients répartis aléatoirement présentant un degré d'expression de PD-L1 ≥ 1 % : valeur de $p < 0,01282$.

Dans une analyse exploratoire de sous-groupes portant sur tous les patients répartis aléatoirement pour lesquels l'expression tumorale de PD-L1 < 1 % (n = 414), le rapport des risques estimé pour la SSM était de 0,83 (IC à 95 % : 0,64 à 1,08).

Au cours d'une analyse exploratoire de sous-groupes portant sur des patients qui présentaient un carcinome urothélial des voies supérieures (n = 149), aucune amélioration du taux de SSM n'a été observée dans le groupe nivolumab par rapport au groupe placebo. Le rapport des risques estimé pour la SSM était de 1,15 (IC à 95 % : 0,74 à 1,80).

Approved v1.0

Figure 23 : Survie sans maladie chez l'ensemble des patients répartis aléatoirement – Étude CHECKMATE-274



Cancer colorectal métastatique caractérisé par une instabilité microsatellitaire élevée ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN

L'innocuité et l'efficacité du nivolumab en association avec l'ipilimumab ont été évaluées dans le traitement du CCRm caractérisé par une IM-E ou par une SRM dans le cadre d'une étude ouverte de phase II, multicentrique, à un seul groupe (CHECKMATE-142).

La population de l'étude était constituée de patients (âgés d'au moins 18 ans) dont le cancer a été localement déterminé comme présentant une IM-E ou une SRM et dont la maladie avait progressé pendant ou après un traitement antérieur par la fluoropyrimidine et l'oxaliplatine ou l'irinotécan, ou qui y étaient intolérants, et dont l'indice de performance ECOG était de 0 ou 1. Les patients qui ont participé à cette étude ont été choisis sans égard au statut PD-L1 de leur tumeur. Les patients présentant des métastases cérébrales évolutives, une maladie auto-immune évolutive ou une affection médicale exigeant un traitement immunosuppresseur à action générale ont été exclus de l'étude.

Au total, 119 patients ont reçu le traitement d'association (nivolumab à 3 mg/kg plus ipilimumab à 1 mg/kg le même jour toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses, puis nivolumab seul à 3 mg/kg toutes les 2 semaines). Le traitement s'est poursuivi jusqu'à la progression de la maladie déterminée par la radiographie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Les tumeurs ont été évaluées toutes les 6 semaines pendant les 24 premières semaines, puis toutes les 12 semaines par la suite. Les critères d'évaluation de l'efficacité comprenaient le taux de réponse global (TRG) évalué par le comité d'examen radiographique indépendant (CERI) à l'aide des critères RECIST (version 1.1) et la durée de la réponse (DR).

L'âge médian était de 58 ans (intervalle : de 21 à 88 ans); 32 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus, 9 % étaient âgés de 75 ans et plus, 59 % étaient des hommes et 92 % étaient de race blanche. L'indice de performance ECOG initial était de 0 (57 %) et ≥ 1 (61 %), et 29 % des patients étaient atteints du syndrome de Lynch. Au total, 25 % des patients étaient positifs à l'égard de la mutation BRAF et 37 % à l'égard de la mutation KRAS; pour 12 % des patients, le statut mutationnel était inconnu. Parmi la population de l'étude, 23 %, 36 %, 24 % et 16 % des patients ont reçu respectivement un traitement antérieur de première, deuxième, troisième ou quatrième intention ou plus, et 29 % ont reçu un anticorps anti-EGFR.

Les résultats relatifs à l'efficacité basés sur un suivi minimum d'environ 27,5 mois pour l'ensemble des 119 patients ayant suivi un traitement antérieur par la fluoropyrimidine, l'oxaliplatine ou l'irinotécan sont présentés au **Tableau 71**.

Tableau 71 : Résultats relatifs à l'efficacité de l'association nivolumab + ipilimumab chez les patients atteints d'un CCRm caractérisé par une IM-E/SRM (CHECKMATE-142)

	Nivolumab + ipilimumab[a] **Tous les patients** **(n = 119)**
Réponse objective confirmée[b], n (%)	71 (59,7)
(IC à 95 %)[c]	(50,3, 68,6)
Réponse complète (RC), n (%)	17 (14,3)
Réponse partielle (RP), n (%)	54 (45,4)

a. Suivi minimum de 27,5 mois, suivi médian de 31,5 mois.
b. Évaluation du CECI.
c. Calculé au moyen de la méthode de Clopper et Pearson.

Au moment où l'analyse a été effectuée, correspondant à la durée du suivi minimal de 27,5 mois, la durée médiane de la réponse n'avait pas été atteinte (intervalle : de 1,9 à 36,9+ mois).

Traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique ayant été réséqué

CHECKMATE-577

CHECKMATE-577 était un essai multicentrique à double insu et à répartition aléatoire mené auprès de 794 patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique ayant été réséqué qui présentaient une maladie résiduelle pathologique. Les patients étaient répartis aléatoirement selon un rapport de 2:1 pour recevoir soit le nivolumab à 240 mg soit un placebo par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 2 semaines pendant 16 semaines, suivi du nivolumab à 480 mg ou d'un placebo par perfusion intraveineuse sur 30 minutes toutes les 4 semaines à partir de la semaine 17. Les patients ont été traités jusqu'à l'apparition d'une récidive de la maladie ou d'une toxicité inacceptable, ou pendant une durée totale maximale de 1 an. L'inscription exigeait une résection complète avec marges

Approved v1.0

négatives dans les 4 à 16 semaines précédant la répartition aléatoire. L'essai excluait les patients qui n'avaient reçu aucune chimioradiothérapie (CRT) concomitante avant l'intervention chirurgicale, ou qui présentaient une maladie de stade IV résécable, une maladie auto-immune ou toute affection nécessitant un traitement à action générale par des corticostéroïdes (> 10 mg de prednisone par jour ou l'équivalent) ou d'autres médicaments immunosuppresseurs. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction du taux d'expression tumorale de PD-L1 (≥ 1 % p/r à < 1 %, ou indéterminé ou non évaluable), du statut relatif aux ganglions lymphatiques pathologiques (positif ≥ ypN1 p/r à négatif ypN0) et de l'histologie (squameuse p/r à adénocarcinomateuse). Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la survie sans maladie (SSM), définie comme le délai entre la date de la répartition aléatoire et la date de la première récidive (locale, régionale ou à distance du principal site réséqué) ou du décès, quelle que soit la cause, selon la première éventualité et l'évaluation de l'investigateur effectuée avant le traitement anticancéreux subséquent. Les patients qui recevaient le traitement ont subi des examens d'imagerie pour détecter les récidives des tumeurs toutes les 12 semaines pendant 2 ans, et au minimum un examen d'imagerie tous les 6 à 12 mois pendant les années 3 à 5.

Les caractéristiques de la population de l'essai étaient les suivantes : âge médian de 62 ans (intervalle : de 26 à 86 ans), 36,1 % avaient ³ 65 ans, 84,5 % étaient de sexe masculin, 14,7 % étaient asiatiques et 81,6 % étaient de race blanche. Les caractéristiques de la maladie étaient les suivantes : carcinome de stade II (35 %) ou III (64,7 %) selon l'AJCC lors du diagnostic initial, cancer de l'œsophage (59,8 %) ou cancer de la jonction œsogastrique (40,2 %) lors du diagnostic initial, avec ganglions lymphatiques pathologiques (57,6 %) lors de l'admission dans l'étude et forme histologique prédominante confirmée d'adénocarcinome (70,9 %) ou de carcinome squameux (29 %). Le statut initial d'expression tumorale de PD-L1 était positif chez 16,2 % des patients, la positivité étant définie comme une proportion de ≥ 1 % des cellules tumorales exprimant le ligand PD-L1, et était négatif chez 71,8 % des patients. L'indice fonctionnel ECOG au début de l'étude était de 0 (58,4 %) ou de 1 (41,6 %).
Les résultats sur l'efficacité sont présentés au **Tableau 72** et à la Figure 24.

Tableau 72 : Résultats sur l'efficacité – Étude CHECKMATE-577

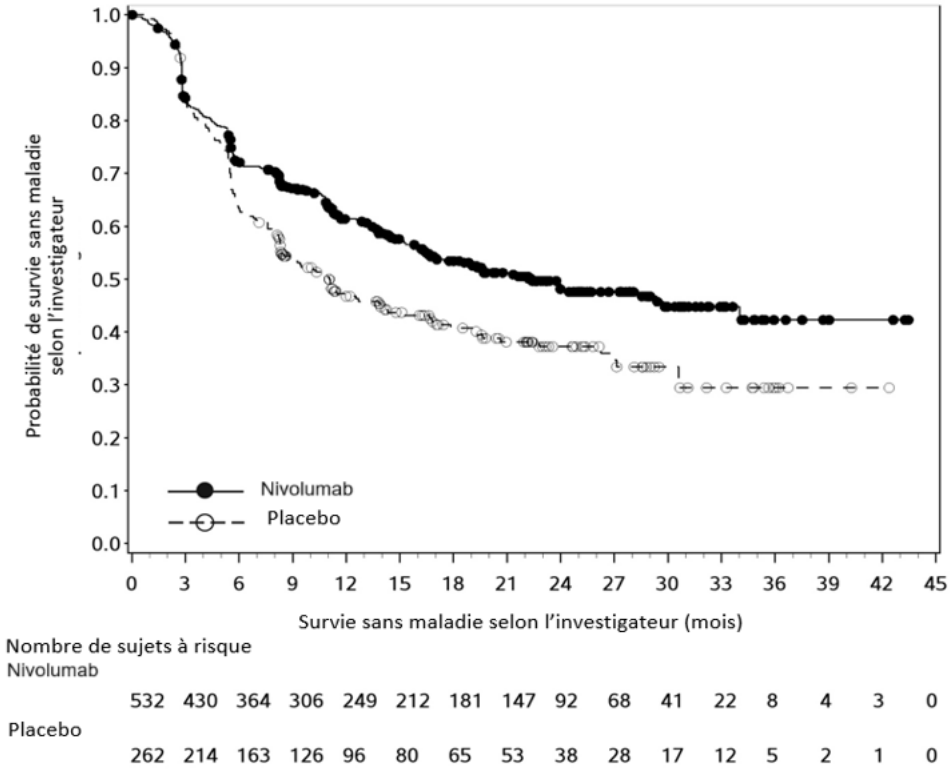
	Nivolumab (n = 532)	**Placebo (n = 262)**
Survie sans maladie[a]		
Nombre d'événements, n (%)	241 (45,3 %)	155 (59,2 %)
Médiane (mois) (IC à 95 %)	22,41 (16,62, 34,00)	11,04 (8,34, 14,32)
Rapport des risques[b] (IC à 95 %)	0,69 (0,56, 0,85)	
valeur de *p*[c]	0,0003	

[a] Basé sur l'ensemble des patients répartis aléatoirement.
[b] Le rapport des risques provient d'un modèle des risques proportionnels de Cox stratifié en fonction de l'expression tumorale de PD-L1, du statut relatif aux ganglions lymphatiques pathologiques et de l'histologie, le traitement étant la seule covariable.

Approved v1.0

[c] D'après un test logarithmique par rangs stratifié.

Figure 24 : Survie sans maladie – Étude CHECKMATE-577



Nombre de sujets à risque

Nivolumab	532	430	364	306	249	212	181	147	92	68	41	22	8	4	3	0
Placebo	262	214	163	126	96	80	65	53	38	28	17	12	5	2	1	0

Traitement d'un carninome épidermoïde de l'œsophage non résécable ou métastatique

L'étude CHECKMATE-648 était un essai ouvert de phase III à répartition aléatoire visant à comparer le nivolumab administré en association avec l'ipilimumab ou une chimiothérapie (fluorouracile + cisplatine) et la chimiothérapie (fluorouracile + cisplatine) seule chez des femmes et des hommes âgés de 18 ans et plus atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique. Les patients ont été répartis au hasard (1:1:1) dans ces trois groupes de traitement :

- Groupe A : Nivolumab à 3 mg/kg par perfusion de 30 minutes toutes les 2 semaines en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg par perfusion de 30 minutes toutes les 6 semaines
- Groupe B : Nivolumab à 240 mg par perfusion de 30 minutes en association avec le fluorouracile à 800 mg/m²/jour, administré par perfusion intraveineuse continue, et le cisplatine à 80 mg/m² par perfusion de 30 à 120 minutes le jour 1 d'un cycle de 4 semaines
- Groupe C : fluorouracile à 800 mg/m²/jour, administré par perfusion intraveineuse continue, et cisplatine à 80 mg/m² par perfusion de 30 à 120 minutes le jour 1 d'un cycle de 4 semaines

Les sujets pouvaient recevoir le cisplatine à 80 mg/m² par perfusion intraveineuse sur plus de 120 minutes si cela était conforme aux normes locales de traitement/à la monographie du pays. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction de l'expression tumorale de PD-L1 (≥ 1 % p/r à < 1 % ou

Approved v1.0

statut indéterminé), de la région (Asie orientale [Japon, Corée, Taïwan] p/r au reste de l'Asie p/r au reste du monde), de l'indice fonctionnel ECOG (0 p/r à 1) et du nombre d'organes touchés par des métastases (≤ 1 p/r ≥ 2) consignés dans le système IRT (Interactive Response Technology) conformément au protocole. Les échantillons tumoraux ont fait l'objet d'une évaluation prospective de la présence de PD-L1 à l'aide de la trousse IHC 28-8 pharmDx dans un laboratoire central. Le traitement s'est poursuivi jusqu'à 24 mois en l'absence de progression de la maladie ou d'une toxicité inacceptable. Les patients recevant le nivolumab en association avec l'ipilimumab ou le nivolumab en association avec une chimiothérapie étaient autorisés à poursuivre le traitement après une progression initiale définie selon les critères RECIST 1.1 et évaluée par l'investigateur si, de l'avis de l'investigateur, ils en retiraient un bienfait clinique et toléraient le médicament à l'étude.

Les principaux critères d'évaluation étaient la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) évaluées à l'insu par un comité d'examen central indépendant chez les sujets dont ≥ 1 % des cellules tumorales exprimaient le PD-L1, et consistaient à comparer le traitement par nivolumab + chimiothérapie *vs* la chimiothérapie seule, ainsi que le traitement par nivolumab + ipilimumab *vs* la chimiothérapie seule.

Au total, 970 patients ont été répartis au hasard pour recevoir soit nivolumab + ipilimumab (groupe A; n = 325), soit nivolumab + chimiothérapie (groupe B; n = 321) ou soit une chimiothérapie seule (groupe C; n = 324). Les caractéristiques initiales étaient généralement équilibrées entre les groupes. L'âge médian était de 64 ans (intervalle : de 26 à 90 ans); 46,6 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus, 82,2 % étaient des hommes, 70,6 % étaient d'origine asiatique et 25,6 % étaient de race blanche. Les patients étaient atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (98,0 %) ou d'un carcinome adénosquameux de l'œsophage (1,9 %) confirmé par examen histologique. L'indice fonctionnel ECOG initial était de 0 (47 %) ou de 1 (54 %).

Le statut positif de l'expression de PD-L1 au départ (taux d'expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 %) était de 48,6 % (n = 158), de 49,2 % (n = 158) et de 48,5 % (n = 157) dans les groupes A, B et C, respectivement.

Nivolumab en association avec l'ipilimumab :

Dans l'étude CHECKMATE-648 portant sur les patients recevant le nivolumab en association avec l'ipilimumab, une amélioration statistiquement significative du taux de SG a été mise en évidence chez les patients dont au moins 1 % des cellules tumorales exprimaient le PD-L1. La durée minimale du suivi était de 13,1 mois. Les résultats sur l'efficacité sont présentés au **Tableau 73** et à la Figure 25.

Tableau 73 : Résultats sur l'efficacité – Groupes A et C de l'étude CHECKMATE-648

	Nivolumab et ipilimumab (n = 158)	**Cisplatine et fluorouracile (n = 157)**
	Taux d'expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 %	
Survie globale		
Décès (%)	106 (67)	120 (77)
Médiane (mois) (IC à 95 %)	13,7 (11,2, 17,0)	9,0 (7,7, 10,0)
Rapport des risques (IC à 95 %)[b]	0,64 (0,49, 0,84)	
Valeur de *p*[c]	0,0010	
Survie sans progression[a]		
Progression de la maladie ou décès (%)	123 (78)	100 (64)
Médiane (mois) (IC à 95 %)	4,0 (2,4, 4,9)	4,4 (2,9, 5,8)
Rapport des risques (IC à 95 %)[b]	1,02 (0,78, 1,34)	
Valeur de *p*[c]	0,8958	
Taux de réponse global, n (%)[a]	56 (35)	31 (20)
(IC à 95 %)	(28,0, 43,4)	(13,8, 26,8)

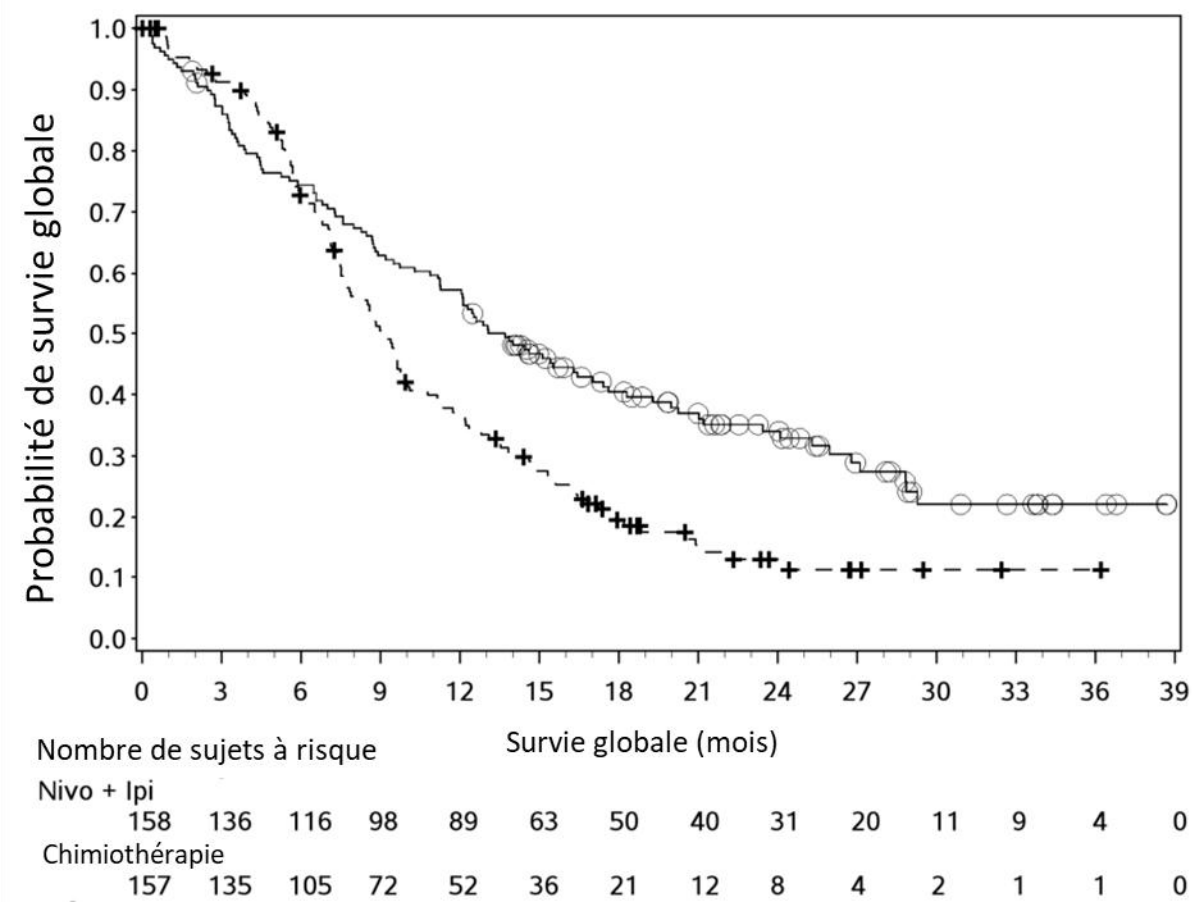
[a] Évaluation du CECI.

[b] Selon le modèle de risques proportionnels de Cox stratifié.

[c] Selon le test logarithmique par rangs bilatéral stratifié en fonction de l'indice de performance ECOG (0 *vs* 1), de la région (Japon, Corée, Taïwan *vs* reste de l'Asie *vs* reste du monde) et du nombre d'organes touchés par des métastases (≤ 1 *vs* ≥ 2).

Approved v1.0

Figure 25 : Survie globale (taux d'expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 %) – CHECKMATE-648



Chez les patients dont les tumeurs expriment le PD-L1, la durée médiane de la réponse était de 11,8 (IC à 95 % : 7,1, 27,4) et de 5,7 (IC à 95 % : 4,4, 8,7) mois dans le groupe nivolumab en association avec l'ipilimumab et dans le groupe chimiothérapie seule, respectivement.

Nivolumab en association avec une chimiothérapie :

Dans l'étude CHECKMATE-648 portant sur les patients recevant nivolumab en association avec le cisplatine et le fluorouracile, une amélioration statistiquement significative des taux de SG et de SSP a été mise en évidence chez les patients dont au moins 1 % des cellules tumorales exprimaient le PD-L1. La durée minimale du suivi était de 12,9 mois. Les résultats sur l'efficacité sont présentés au **Tableau 74** et à la Figure 26.

Approved v1.0

Tableau 74 : Résultats sur l'efficacité – Groupes B et C de l'étude CHECKMATE-648

	Nivolumab + cisplatine et fluorouracile (n = 158)	**Cisplatine et fluorouracile (n = 157)**
	Taux d'expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 %	
Survie globale		
Décès (%)	98 (62)	120 (77)
Médiane (mois) (IC à 95 %)	15,4 (11,9, 19,5)	9,1 (7,7, 10,0)
Rapport des risques (IC à 95 %)[b]	0,54 (0,41, 0,71)	
Valeur de *p*[c]	< 0,0001	
Survie sans progression[a]		
Progression de la maladie ou décès (%)	117 (74)	100 (64)
Médiane (mois) (IC à 95 %)	6,93 (5,7, 8,3)	4,4 (2,9, 5,8)
Rapport des risques (IC à 95 %)[b]	0,65 (0,49, 0,86)	
Valeur de *p*[c]	0,0023	
Taux de réponse global, n (%)[a]	84 (53)	31 (20)
(IC à 95 %)	(45,1, 61,1)	(13,8, 26,8)

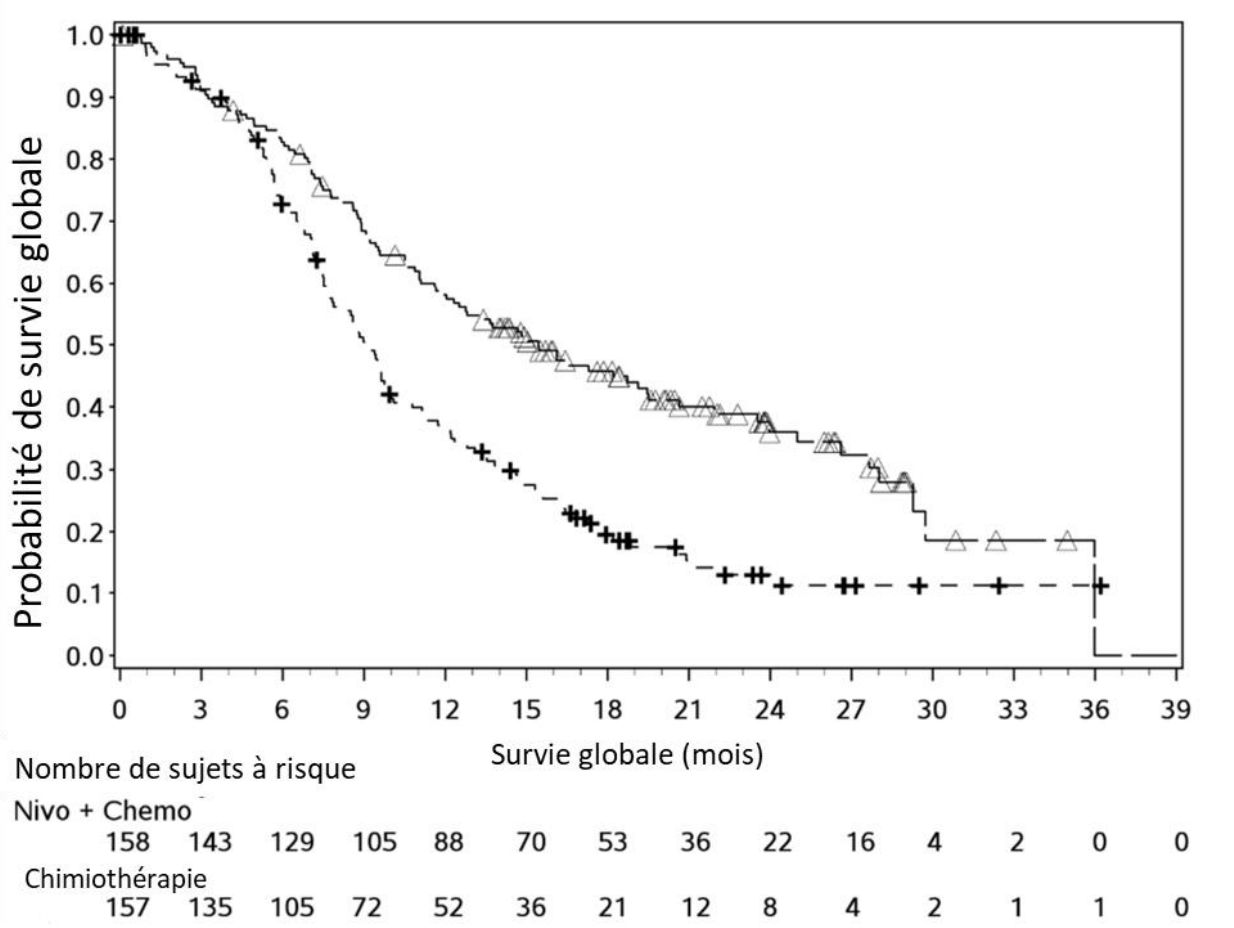
[a] Évaluation du CECI.

[b] Selon le modèle de risques proportionnels de Cox stratifié.

[c] Selon le test logarithmique par rangs bilatéral stratifié en fonction de l'indice de performance ECOG (0 *vs* 1), de la région (Japon, Corée, Taïwan *vs* reste de l'Asie *vs* reste du monde) et du nombre d'organes touchés par des métastases (≤ 1 *vs* ≥ 2).

Approved v1.0

Figure 26 : Survie globale (taux d'expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 %) – CHECKMATE-648



Chez les patients dont les tumeurs expriment le PD-L1, la durée médiane de la réponse était de 8,4 mois (IC à 95 % : 6,9, 12,4) et de 5,7 mois (IC à 95 % : 4,4, 8,7) dans le groupe nivolumab en association avec une chimiothérapie et dans le groupe chimiothérapie seule, respectivement.

Cancer de l'estomac, cancer de la jonction œsogastrique et adénocarcinome œsophagien

CHECKMATE-649

L'innocuité et l'efficacité du nivolumab à 240 mg administré toutes les 2 semaines ou à 360 mg administré toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie ont été évaluées dans une étude ouverte de phase III à répartition aléatoire (CHECKMATE-649). L'étude portait sur des patients adultes (âgés de 18 ans ou plus) atteints d'un cancer de l'estomac ou de la jonction œsogastrique ou d'un adénocarcinome œsophagien au stade avancé ou métastatique n'ayant jamais été traités, qui n'avaient reçu aucun traitement à action générale antérieur (y compris des inhibiteurs de l'HER2) et qui présentaient un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1. Les patients ont été admis à l'essai sans égard à l'expression de PD-L1, et les échantillons tumoraux ont fait l'objet d'une évaluation prospective de la présence de PD-L1 au moyen de l'épreuve PD-L1 IHC 28-8 pharmDx dans un laboratoire central. Les patients atteints d'un cancer positif pour HER2 ou ayant des métastases non traitées dans le SNC ont été exclus de l'essai. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir le nivolumab en association

Approved v1.0

avec une chimiothérapie ou uniquement une chimiothérapie. Les patients ont reçu l'un des traitements suivants :

- Nivolumab à 240 mg en association avec FOLFOX (fluorouracile, leucovorine et oxaliplatine) toutes les 2 semaines ou FOLFOX toutes les 2 semaines.
- Nivolumab à 360 mg en association avec CapeOX (capécitabine et oxaliplatine) toutes les 3 semaines ou CapeOX toutes les 3 semaines.

Les patients ont été traités jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, ou jusqu'à 2 ans. Chez les patients recevant le nivolumab en association avec une chimiothérapie chez qui la chimiothérapie devait être interrompue, le nivolumab en monothérapie pouvait être administré à raison de 240 mg toutes les 2 semaines, de 360 mg toutes les 3 semaines ou de 480 mg toutes les 4 semaines jusqu'à 2 ans après le début du traitement.

La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction de l'expression tumorale de PD-L1 (≥ 1 % p/r à < 1 % ou indéterminée), de la région (Asie p/r aux É.-U. p/r au reste du monde), à l'indice fonctionnel ECOG (0 p/r à 1) et à la chimiothérapie. L'expression de PD-L1 à l'aide du SPC a été évaluée à partir des échantillons tumoraux colorés pour PD-L1 qui avaient été utilisés pour la répartition aléatoire. La chimiothérapie consistait en l'administration de FOLFOX (fluorouracile, leucovorine et oxaliplatine) ou de CapeOX (capécitabine et oxaliplatine).

L'étude avait pour objectif d'évaluer la SG et la SSP chez l'ensemble des patients ayant été répartis au hasard ainsi que chez les patients présentant un score positif combiné (SPC) pour PD-L1 ≥ 5. Des évaluations tumorales selon la version 1.1 des critères RECIST ont été effectuées toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 48 inclusivement, puis toutes les 12 semaines par la suite.

Au total, 1 581 patients ont été répartis aléatoirement; 789 dans le groupe traité par le nivolumab en association avec une chimiothérapie et 792 dans celui traité seulement par chimiothérapie. Les caractéristiques initiales étaient généralement bien équilibrées entre les groupes de traitement. L'âge médian était de 61 ans (intervalle : de 18 à 90 ans), 39 % étaient âgés de ≥ 65 ans, 70 % étaient des hommes, 24 % étaient d'origine asiatique et 69 % étaient de race blanche. L'indice fonctionnel ECOG au début de l'étude était de 0 (42 %) ou de 1 (58 %). Les tumeurs se situaient au niveau de l'estomac (70 %), de la jonction œsogastrique (16 %) et de l'œsophage (13 %).

L'étude CHECKMATE-649 a atteint ses objectifs après un suivi minimum de 12,1 mois. Les résultats sont présentés au **Tableau 75**, à la

Approved v1.0

Figure 27 et à la Figure 28.

Tableau 75 : Résultats sur l'efficacité – Étude CHECKMATE-649

	Nivolumab et FOLFOX ou CapeOx (n = 789)	**FOLFOX ou CapeOx (n = 792)**	**Nivolumab et FOLFOX ou CapeOx (n = 473)**	**FOLFOX ou CapeOx (n = 482)**
	Tous les patients		**SPC pour PD-L1 ≥ 5**	
Survie globale				
Événements (%)	544 (69)	591 (75)	309 (65)	362 (75)
Médiane (mois)[a] (IC à 95 %)	13,8 (12,6; 14,6)	11,6 (10,9; 12,5)	14,4 (13,1; 16,2)	11,1 (10,0; 12,1)
Rapport des risques (IC)[b]	0,80 (IC à 99,3 % : 0,68; 0,94)		0,71 (IC à 98,4 % : 0,59; 0,86)	
Valeur de *p*[c]	0,0002		< 0,0001	
Survie sans progression[d]				
Événements (%)	559 (70,8)	557 (70,3)	328 (69,3)	350 (72,6)
Médiane (mois)[a] (IC à 95 %)	7,66 (7,10; 8,54)	6,93 (6,60; 7,13)	7,69 (7,03; 9,17)	6,05 (5,55; 6,90)
Rapport des risques (IC)[b]	0,77 (IC à 95 % : 0,68; 0,87)		0,68 (IC à 98 % : 0,56; 0,81)	
Valeur de *p*[c]	Non évaluée		< 0,0001	
Taux de réponse global, n (%)[d,e]	350/603 (58)	280/608 (46)	226/378 (60)	177/391 (45)

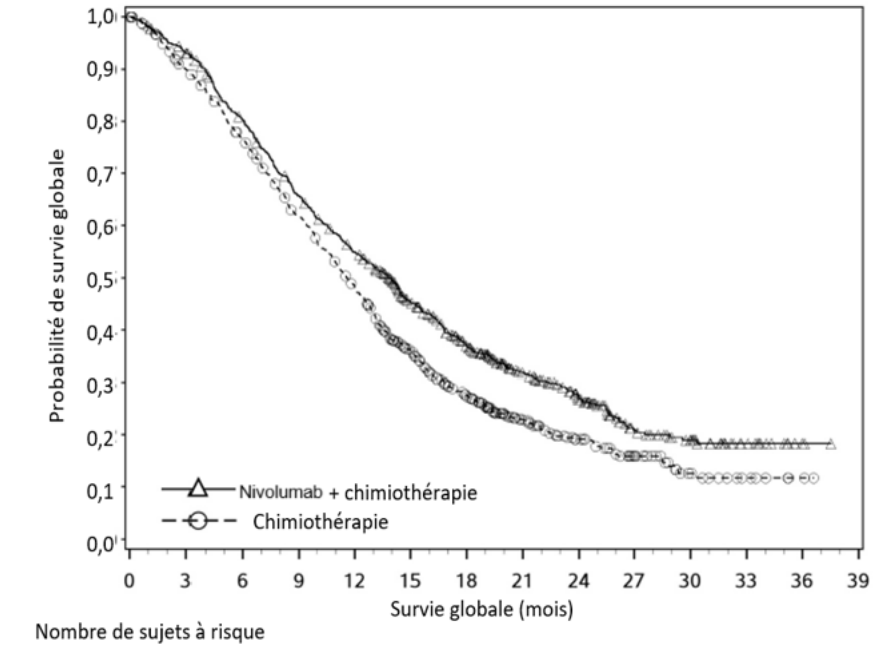
a. Estimation de Kaplan-Meier.
b. Selon le modèle de risques proportionnels de Cox stratifié.
c. D'après un test logarithmique par rangs stratifié.
d. Confirmé par le CECI.
e. En fonction des patients présentant une maladie mesurable au départ.

Chez l'ensemble des patients répartis au hasard, la DR médiane était de 8,5 mois dans le groupe nivolumab + chimiothérapie, contre 6,9 mois dans le groupe chimiothérapie. Chez les patients présentant un SPC ≥ 5, la DR médiane était de 9,5 mois dans le groupe nivolumab + chimiothérapie, contre 7,0 mois dans le groupe chimiothérapie.

Une association positive a été observée entre le SPC pour PD-L1 et l'ampleur du bienfait thérapeutique. Le rapport des risques (RR) pour la SG était de 0,80 chez tous les patients répartis aléatoirement, de 0,77 chez les patients présentant un SPC pour PD-L1 ≥ 1 et de 0,71 chez les patients présentant un SPC pour PD-L1 ≥ 5. Dans le cadre d'une analyse exploratoire, le RR stratifié pour la SG était de 0,85 chez les patients présentant un SPC pour PD-L1 < 1 et de 0,94 chez les patients présentant un SPC pour PD-L1 < 5.

Approved v1.0

Figure 27 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale (ITT) – CHECKMATE-649

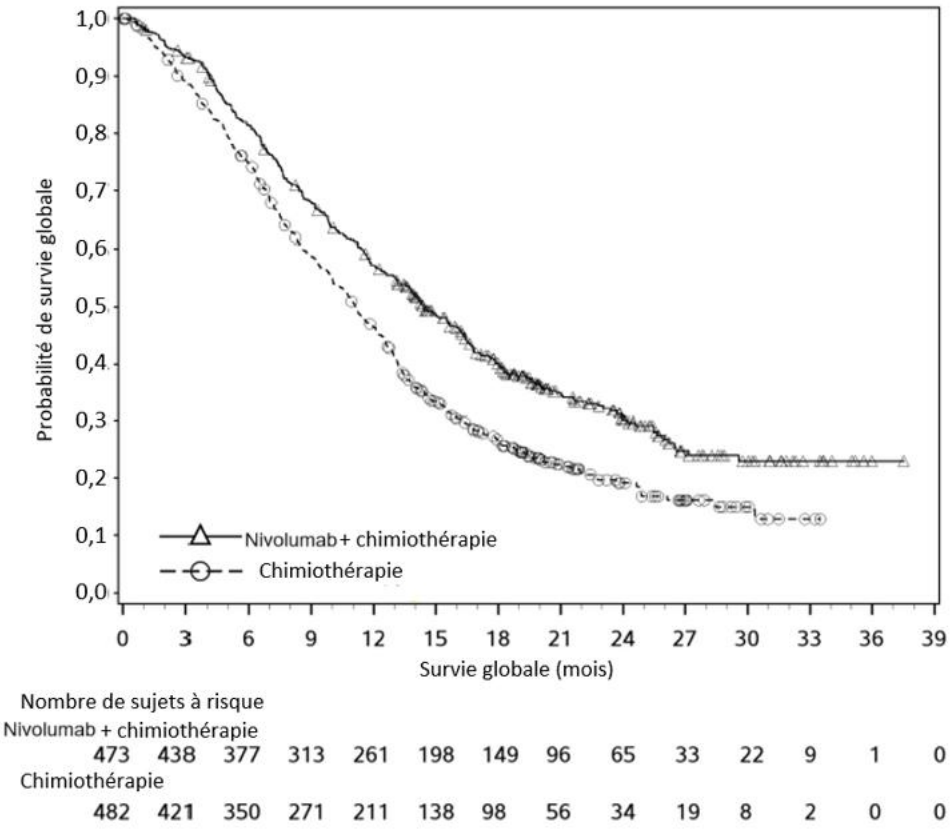


Nombre de sujets à risque

Nivolumab + chimiothérapie	789	731	621	506	420	308	226	147	100	49	34	14	2	0
Chimiothérapie	792	697	586	469	359	239	160	94	59	35	15	7	2	0

Approved v1.0

Figure 28 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale (SPC pour PD-L1 ≥ 5) – CHECKMATE-649



Traitement de première intention du carcinome urothélial non résécable ou métastatique

L'étude CHECKMATE-901 était une étude à répartition aléatoire, ouverte, menée auprès de patients adultes atteints d'un carcinome urothélial (CU) non résécable ou métastatique jamais traité. Les patients pouvaient avoir reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou une chimiothérapie adjuvante à base de platine à la suite d'une cystectomie radicale dans la mesure où il s'est écoulé au moins 12 mois entre la fin du traitement et la récidive de la maladie. Les patients qui n'étaient pas candidats au cisplatine ou qui présentaient des métastases actives dans le SNC ont été exclus.

Les facteurs de stratification pour la répartition aléatoire étaient l'expression tumorale de PD-L1 (≥ 1 % par rapport à < 1 % ou statut indéterminé) et la présence de métastases hépatiques. Les patients ont été répartis au hasard selon un rapport de 1:1 pour recevoir l'un des traitements suivants :

- Nivolumab à raison de 360 mg et cisplatine à raison de 70 mg/m² le jour 1 et gemcitabine à raison de 1 000 mg/m² les jours 1 et 8 de cycles de 21 jours pendant un maximum de 6 cycles, puis le nivolumab en monothérapie à raison de 480 mg toutes les 4 semaines jusqu'à la progression de

la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, ou jusqu'à 2 ans après la première administration.

- Cisplatine à raison de 70 mg/m² le jour 1 et gemcitabine à raison de 1 000 mg/m² les jours 1 et 8 de cycles de 21 jours pendant un maximum de 6 cycles.

L'âge médian des patients était de 65 ans (intervalle : de 32 à 86 ans), 51 % des patients étant âgés de 65 ans ou plus et 12 %, de 75 ans ou plus; 23 % étaient d'origine asiatique, 72 %, de race blanche, 0,3 %, de race noire; 77 % étaient de sexe masculin. L'indice fonctionnel ECOG au début de l'étude était de 0 (53 %) ou de 1 (46 %). Au début de l'étude, 87 % des patients présentaient un carcinome urothélial métastatique, 20 % avaient des métastases hépatiques et 51 % présentaient des variants histologiques du carcinome urothélial. Quarante-neuf (16 %) des patients du groupe nivolumab en association avec la chimiothérapie et 43 (14 %) dans le groupe chimiothérapie en monothérapie sont passés du cisplatine au carboplatine après au moins un cycle de cisplatine.

Les paramètres d'efficacité principaux étaient la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) évaluées par le CECI au moyen des critères RECIST v1.1. Le suivi médian était de 33,6 mois dans le groupe recevant le nivolumab en association à la chimiothérapie, et de 33,5 mois dans le groupe chimiothérapie seule.

Les résultats sur l'efficacité sont présentés au **Tableau 76**, à la

Figure 29 et à la Figure 30.

Tableau 76 : Résultats sur l'efficacité – Étude CHECKMATE-901

	Nivolumab et cisplatine et gemcitabine (n = 304)	**cisplatine et gemcitabine (n = 304)**
Survie globale		
Décès n (%)	172 (56,6)	193 (63,5)
Médiane (mois) (IC à 95 %)[a]	21,7 (18,6; 26,4)	18,9 (14,7; 22,4)
Rapport de risque (IC à 95 %)[b]	0,78 (0,63; 0,96)	
Valeur de *p*[c]	0,0171	
Survie sans progression		
Progression de la maladie ou décès (%)	211 (69,4)	191 (62,8)
Médiane (mois) (IC à 95 %)	7,9 (7,6; 9,5)	7,6 (6,1; 7,8)
Rapport de risque (IC à 95 %)[b]	0,7 (0,6; 0,9)	
Valeur de *p*[c]	0,0012	
Taux de réponse objective		
Taux de réponse, n (%) (IC à 95 %)	175 (57,6) (51,8; 63,2)	131 (43,1) (37,5; 48,9)
Réponse complète (RC)	66 (21,7)	36 (11,8)
Réponse partielle, n (%)	109 (35,9)	95 (31,3)
Durée de la réponse (DR)	n=175	n=131

Approved v1.0

Tableau 76 : Résultats sur l'efficacité – Étude CHECKMATE-901

	Nivolumab et cisplatine et gemcitabine (n = 304)	cisplatine et gemcitabine (n = 304)
Médiane (mois) (IC à 95 %)[d]	9,5 (7,6; 15,1)	7,3 (5,7; 8,9)

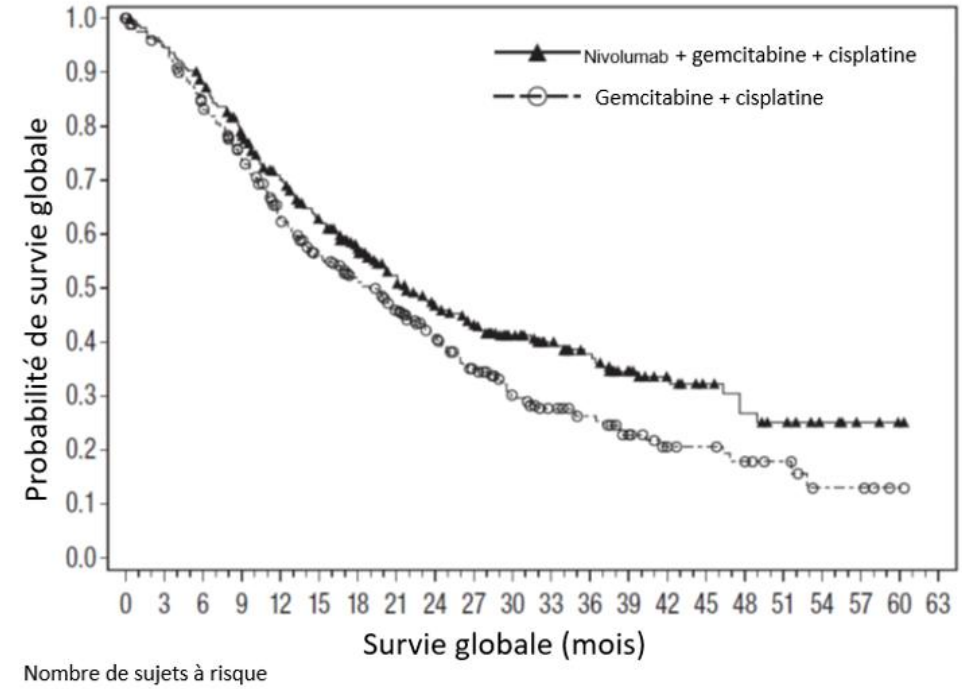
[a] Selon les estimations de Kaplan-Meier.

[b] Selon le modèle de risques proportionnels de Cox stratifié.

[c] Valeurs de *p* bilatérales provenant d'un test logarithmique par rangs stratifié.

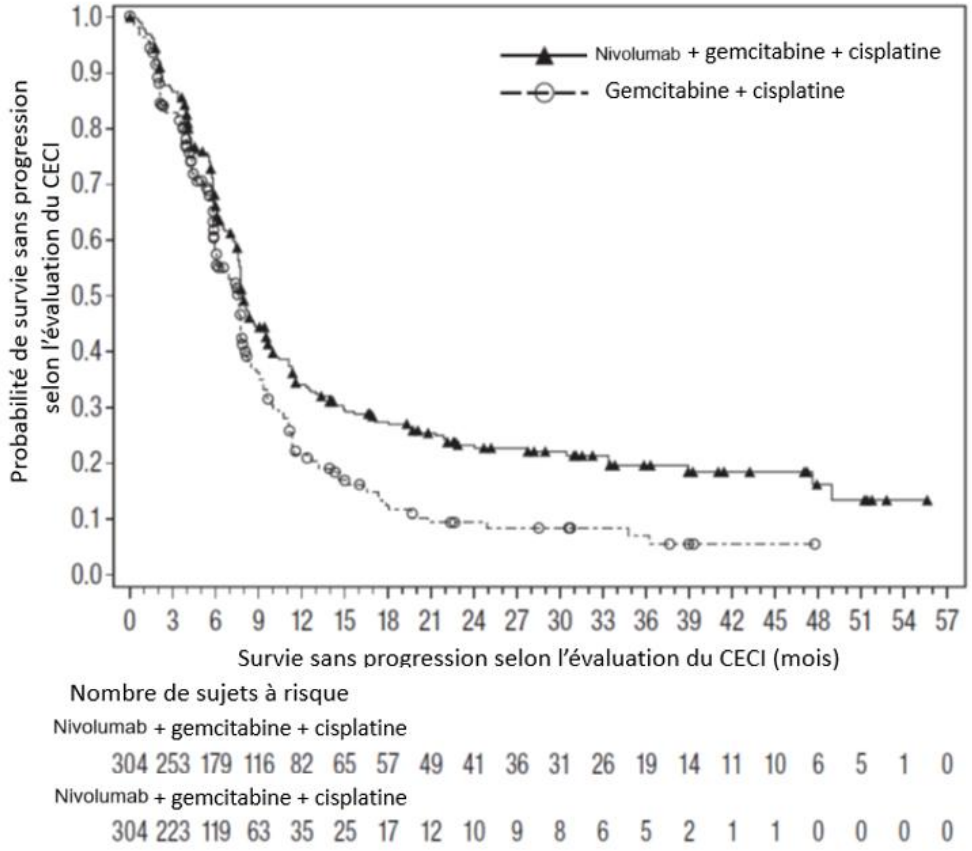
[d] Meilleure réponse globale de type réponse complète ou réponse partielle, évaluée par le CECI au moyen des critères RECIST v1.1.

Figure 29 : Survie globale chez l'ensemble des patients répartis aléatoirement – Étude CHECKMATE-901



Approved v1.0

Figure 30 : Survie globale chez l'ensemble des patients répartis aléatoirement – Étude CHECKMATE-901



15 Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit médicamenteux.

16 Toxicologie non clinique

FORMULATION SOUS-CUTANÉE (Opdivo SC)

Toxicologie générale

Toxicité de doses uniques

Aucune étude de toxicité à dose unique n'a été réalisée avec le nivolumab administré par voie sous-cutanée..

Toxicité de doses répétées

Les effets du nivolumab administré par voie SC (toutes les 3 semaines x 2) ont été évalués dans une étude de toxicité de doses répétées par voie SC chez le singe; cela a inclut des évaluations de la tolérance locale, de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie. Le nivolumab, avec et sans

Approved v1.0

rHuPH20 (administré par voie SC, 2 doses toutes les 3 semaines) à 50 mg/kg, a été bien toléré (ASC[0-T] moyenne pour les deux sexes combinés de 182 000 µg•h/mL et de 166 000 µg•h/mL, avec et sans rHuPH20, respectivement). Aucun problème de tolérance locale n'a été observé aux points d'injection SC. Aucune différence n'a été observée sur le plan de l'exposition ou des paramètres pharmacodynamiques du nivolumab, administré par voie sous-cutanée, en présence ou en l'absence de rHuPH20.

Hyaluronidase humaine recombinante

Les hyaluronidases sont présentes dans la plupart des tissus du corps. Aucune étude à long terme n'a été menée chez l'animal pour évaluer le pouvoir cancérogène ou mutagène de l'hyaluronidase. De plus, lors de l'administration sous-cutanée d'hyaluronidase (humaine recombinante) à des singes cynomolgus pendant 39 semaines à des doses allant jusqu'à 220 000 U/kg, ce qui correspond à une dose 2 640 fois supérieure à la dose humaine (en U/kg) de 10 000 U toutes les 2 semaines, 15 000 U toutes les 3 semaines, ou 20 000 unités toutes les 4 semaines, aucune preuve de toxicité pour l'appareil reproducteur masculin ou féminin n'a été trouvée lors la surveillance périodique des paramètres biologiques (p. ex. analyses du sperme, taux d'hormones, cycles menstruels, ainsi que données de pathologie clinique, d'histopathologie et de poids des organes).

Aucune étude n'a été menée dans le but précis d'évaluer la cancérogénicité, la génotoxicité, la fertilité ou la toxicité sur la reproduction et le développement du nivolumab administré par voie sous-cutanée.

FORMULATION INTRAVEINEUSE (Opdivo)

Pour obtenir des données sur la toxicologie non clinique de la formulation intraveineuse, veuillez consulter la monographie distincte d'Opdivo.

17 Monographies de référence

OPDIVO[MD] (perfusion intraveineuse, 10 mg de nivolumab/mL), numéro de contrôle de la présentation :282374, monographie de produit, Bristol-Myers Squibb Canada. (28 juin 2024)

CABOMETYX[MD] (comprimés de cabozantinib à 20 mg, 40 mg, 60 mg), numéro de contrôle de la présentation :280615, monographie de produit, Exelixis Inc., utilisation sous licence par Ipsen Pharma S.A.S. (12 septembre 2024)

Approved v1.0

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

[Pr]OPDIVO[MD] SC

(op-DEE-voh)

nivolumab pour injection sous-cutanée 300 mg/2,5 mL (120 mg/mL), 600 mg/5 mL (120 mg/mL)

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de d'**Opdivo SC**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

Opdivo SC agit sur le système immunitaire et pourrait provoquer une inflammation dans certaines parties de votre organisme. L'inflammation peut entraîner des lésions graves dans l'organisme; certaines affections inflammatoires peuvent mettre la vie en danger.

Opdivo SC administré seul peut provoquer des effets secondaires graves dans certaines parties de l'organisme, ce qui peut entraîner la mort. Ces effets secondaires graves peuvent comprendre les suivants : inflammation des poumons (pneumonite ou pneumopathie interstitielle), inflammation du cerveau (encéphalite), inflammation du muscle cardiaque (myocardite), inflammation de la peau (graves problèmes de peau) et diminution du nombre de globules rouges (anémie hémolytique auto-immune).

Il est important d'informer votre professionnel de la santé immédiatement si vous présentez un des symptômes énumérés dans les sections *Effets secondaires possibles de l'utilisation Opdivo SC* et *Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard*.

À quoi sert Opdivo SC :

Cancer de la peau :

Opdivo[MD] SC est un médicament utilisé afin de traiter les adultes atteints d'un type de cancer de la peau (mélanome) pour aider à retarder ou à prévenir la réapparition du cancer une fois que la tumeur et ses métastases ont été complètement enlevées par chirurgie.

Opdivo SC peut être utilisé chez les adultes pour traiter un type de cancer de la peau (mélanome) une fois qu'il a été complètement enlevé par chirurgie (le traitement après la chirurgie est appelé traitement adjuvant).

Opdivo SC peut être 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 SC peut également être administré aux patients après un traitement d'association par le nivolumab et l'ipilimumab par voie intraveineuse.

Cancer du poumon :

Opdivo SC est utilisé chez l'adulte pour traiter un type de cancer du poumon au stade avancé (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.

Opdivo SC peut être administré en association avec une chimiothérapie qui contient du platine et un autre agent chimiothérapeutique avant une intervention chirurgicale visant à retirer un cancer du poumon (cancer du poumon non à petites cellules). Le traitement préalable à une intervention chirurgicale est appelé traitement néoadjuvant.

Cancer du rein :

Opdivo SC 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.

Opdivo SC peut être administré aux adultes atteints d'un cancer du rein au stade avancé après un traitement d'association par le nivolumab et l'ipilimumab par voie intraveineuse.

Opdivo SC peut aussi être administré en association avec le cabozantinib chez les adultes atteints d'un cancer du rein au stade avancé ne pouvant pas être traité par radiothérapie ou chirurgie ou encore d'une maladie métastatique n'ayant jamais été traitée. Il est important de lire également le feuillet d'information sur le cabozantinib. Si vous avez des questions au sujet du cabozantinib, veuillez communiquer avec votre médecin.

Cancer de la tête et du cou :

Opdivo SC est utilisé chez les adultes pour traiter un cancer de la tête et du cou au stade avancé (appelé épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou) qui a progressé ou s'est propagé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine.

Cancer du rectum ou du côlon :

Opdivo SC est utilisé chez les adultes après un traitement d'association par le nivolumab et l'ipilimumab par voie intraveineuse, pour le traitement du cancer du rectum ou du côlon dont un test de laboratoire a montré qu'il était caractérisé par une instabilité microsatellitaire élevée (IM-E) ou une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) de l'ADN, et :

- qui ont reçu un traitement à base de fluoropyrimidine en association avec l'oxaliplatine ou l'irinotécan et dont le cancer s'est étendu ou s'est développé ou qui ne tolèrent plus le traitement.

Cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique :

Le cancer de l'œsophage est un cancer qui touche le tube qui relie la gorge à l'estomac. Le cancer de la jonction œsogastrique est un cancer qui touche la jonction entre l'œsophage et l'estomac.

Opdivo SC est utilisé chez les adultes qui ont été traités par chimioradiothérapie suivie d'une chirurgie pour retirer le cancer.

Opdivo SC est également utilisé chez les adultes dont la tumeur est associée à une réponse positive au test PD-L1 et qui sont atteints d'un type de cancer de l'œsophage (appelé carcinome épidermoïde de

l'œsophage) qui ne peut être retiré par chirurgie et qui est réapparu ou s'est propagé à d'autres parties du corps.

Cancer de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction entre l'estomac et l'œsophage (jonction œsogastrique) :

Opdivo SC peut être utilisé en association avec une chimiothérapie qui contient de la fluoropyrimidine et du platine si le cancer de l'estomac, de la jonction œsogastrique ou de l'œsophage :

- est d'un type appelé « adénocarcinome », et
- ne peut être retiré par chirurgie.

Cancers de la vessie et des voies urinaires :

Opdivo SC est utilisé chez les adultes pour aider à prévenir la réapparition du cancer des voies urinaires une fois qu'il a été retiré par chirurgie.

Opdivo SC peut être utilisé en association avec le cisplatine et la gemcitabine (médicaments de chimiothérapie) comme traitement de première intention lorsque le cancer des voies urinaires (carcinome urothélial) s'est propagé à d'autres parties du corps (métastatique) ou ne peut pas être retiré par chirurgie.

Pour les indications ci-dessous, Opdivo SC a été approuvé avec conditions (AC-C). Cela signifie que Santé Canada a conclu son examen du dossier et que ce produit être vendu et acheté au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le produit agit bien comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

- les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique caractérisé par une instabilité microsatellitaire élevée (IM-E) ou une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) de l'ADN, après un traitement d'association par le nivolumab et l'ipilimumab par voie intraveineuse, lorsque le cancer du rectum ou du côlon :
    - est réapparu ou s'est propagé
    - a déjà été traité par une association à base de fluoropyrimidine et d'oxaliplatine ou d'irinotécan.
- les adultes atteints d'un cancer de la vessie ou des voies urinaires ayant été retiré par chirurgie qui peuvent avoir reçu une chimiothérapie à base de platine avant la chirurgie et qui présentent un risque élevé de récidive.

Pour les indications ci-dessous, Opdivo SC a été approuvé sans conditions. Cela signifie que Santé Canada a conclu son examen du dossier et que ce produit peut être vendu et acheté au Canada.

- les adultes atteints d'un cancer de la peau (mélanome avancé), lorsqu'utilisé seul, ou lorsqu'utilisé seul après un traitement d'association par le nivolumab et l'ipilimumab par voie intraveineuse.
- les adultes atteints d'un mélanome non résécable 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*.

- les adultes atteints d'un cancer de la peau (mélanome) pour aider à retarder ou à prévenir la réapparition du cancer une fois que la tumeur et ses métastases ont été complètement enlevées par chirurgie.
- les adultes atteints d'un cancer de la peau (mélanome) une fois qu'il a été complètement enlevé par chirurgie (traitement adjuvant).
- les adultes atteints d'un cancer du poumon (cancer non à petites cellules au stade avancé) qui a progressé ou s'est propagé après une chimiothérapie à base de platine. Les patients atteints d'un cancer du poumon présentant certaines mutations (*EGFR* ou *ALK*) ne doivent recevoir Opdivo SC que si le cancer progresse ou se propage pendant ou après un traitement qui cible ces mutations.
- les adultes atteints d'un cancer du poumon (cancer non à petites cellules au stade avancé), lorsqu'un test a confirmé l'expression de PD-L1 par la tumeur, après un traitement d'association par le nivolumab et l'ipilimumab par voie intraveineuse.
- les adultes atteints d'un cancer du poumon (cancer non à petites cellules) en association avec une chimiothérapie avant une intervention chirurgicale.
- les adultes atteints d'un cancer du rein (adénocarcinome rénal au stade avancé) qui a progressé ou s'est propagé après un traitement par un médicament qui bloque la croissance des vaisseaux sanguins (traitements antiangiogéniques).
- les adultes atteints d'un cancer du rein (adénocarcinome rénal au stade avancé), lorsqu'utilisé seul après un traitement d'association par le nivolumab et l'ipilimumab par voie intraveineuse.
- les adultes atteints d'un cancer du rein (adénocarcinome rénal au stade avancé) qui n'ont jamais été traités, en association avec le cabozantinib.
- les adultes atteints d'un cancer de la tête et du cou (épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou au stade avancé) qui a progressé ou s'est propagé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine.
- les adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction entre l'œsophage et l'estomac (jonction œsogastrique) qui ont été traités par chimioradiothérapie suivie d'une chirurgie pour retirer le cancer.
- les adultes atteints d'un cancer de l'estomac, d'un cancer de la jonction œsogastrique ou d'un adénocarcinome œsophagien (cancer de l'estomac et de l'œsophage).
- les adultes atteints d'un cancer de l'œsophage (carcinome épidermoïde de l'œsophage au stade avancé) qui n'ont jamais été traités et dont la tumeur est associée à une réponse positive au test PD-L1, en association avec une chimiothérapie.
- les adultes atteints d'un cancer des voies urinaires (carcinome urothélial) en association avec le cisplatine et la gemcitabine (médicaments de chimiothérapie) en tant que traitement de première intention lorsque le cancer ne peut être retiré par chirurgie ou s'est propagé à d'autres parties du corps (non résécable ou métastatique).

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. Ces produits doivent être prometteurs sur le plan de l'efficacité, de grande qualité et raisonnablement sûrs. De même, ils doivent

répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que les produits existants.

Les fabricants doivent convenir par écrit d'indiquer clairement dans la monographie que le produit a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres études pour vérifier que le produit agit bien comme il se doit, d'assurer une surveillance après la vente et de signaler leurs observations à Santé Canada.

Comment fonctionne Opdivo SC :

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

Opdivo SC se fixe à une protéine cible appelée récepteur de mort cellulaire programmée (PD-1) qui peut interrompre l'activité des lymphocytes T (un type de globules blancs qui fait partie du système immunitaire, la défense naturelle de l'organisme). En se fixant au PD-1, le nivolumab l'empêche d'agir et d'inhiber les lymphocytes T, leur permettant ainsi de mieux combattre les cancers de la peau (mélanome), du poumon, du rein, du tissu lymphoïde, de la tête et du cou, du foie, du rectum ou du côlon ainsi que de l'estomac et de l'œsophage.

Opdivo SC peut être administré en association avec le cabozantinib. Veuillez consulter le feuillet d'information sur le cabozantinib afin de comprendre l'utilisation de ce médicament. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament, veuillez communiquer avec votre médecin.

Opdivo SC peut être administré en association avec une chimiothérapie. Veuillez consulter les feuillets d'information sur les médicaments de chimiothérapie pour comprendre l'utilisation de ces médicaments. Si vous avez des questions au sujet des médicaments de chimiothérapie administrés avec Opdivo SC, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

Les ingrédients d'Opdivo SC sont :

Ingrédients médicinaux : nivolumab

Ingrédients non médicinaux : acide pentétique, chlorhydrate d'histidine monohydraté, eau pour injection, histidine, hyaluronidase humaine recombinante PH20 (rHuPH20)*, méthionine, polysorbate 80 et sucrose.

Opdivo SC se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Opdivo SC, une solution prête à l'emploi pour injection par voie sous-cutanée seulement, 120 mg de nivolumab/mL, est présenté en flacons de verre contenant 300 mg (dans 2,5 mL) de nivolumab (débordement de 0,52 mL) et en flacons de verre contenant 600 mg (dans 5 mL) de nivolumab (débordement de 0,60 mL).

N'utilisez pas Opdivo SC dans les cas suivants :

- 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 d'utiliser Opdivo SC, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si :

- **vous avez des problèmes touchant les glandes assurant la production d'hormones** (notamment la thyroïde, la parathyroïde, 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 et diminution des taux sanguins de calcium;
- **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);
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez.

Autres mises en garde :

Après avoir pris Opdivo SC, attendez de voir comment vous vous sentez avant de prendre le volant ou d'utiliser des machines.

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 SC.

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 SC 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 SC ne doivent pas devenir enceintes pendant le traitement, Opdivo SC 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 SC et pendant une période d'au moins cinq mois après la dernière dose d'Opdivo SC;
- vous allaitez. Opdivo SC peut passer dans le lait maternel. Vous et votre professionnel de la santé devez décider si vous prendrez Opdivo SC ou allaiterez. Vous ne devez pas faire les deux en même temps.

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

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient [également] interagir avec Opdivo SC :

Aucune étude sur les interactions médicament-médicament n'a été effectuée avec le nivolumab.

Comment utiliser Opdivo SC :

Votre professionnel de la santé vous administrera Opdivo SC par injection sous la peau, dans la région de l'estomac (abdomen) ou de la cuisse.

Opdivo SC est injecté en 3 à 5 minutes.

Votre professionnel de la santé décidera de l'intervalle entre les doses et du nombre de traitements que vous recevrez.

Votre professionnel de la santé effectuera des analyses de sang pour vérifier l'absence d'effets secondaires.

Si vous manquez un rendez-vous, communiquez avec votre professionnel de la santé le plus tôt possible pour fixer un autre rendez-vous.

Dose habituelle :

- Lorsqu'Opdivo SC est administré en monothérapie, la dose recommandée est soit de 600 mg toutes les 2 semaines, soit de 1 200 mg toutes les 4 semaines. Votre professionnel de la santé discutera avec vous et vous aidera à choisir la dose appropriée.
- Lorsqu'Opdivo SC est administré en monothérapie après un traitement d'association par le nivolumab et l'ipilimumab par voie intraveineuse pour traiter un cancer de la peau, la dose recommandée est soit de 600 mg de nivolumab toutes les 2 semaines, soit de 1 200 mg de nivolumab toutes les 4 semaines. Votre professionnel de la santé discutera avec vous et vous aidera à choisir la dose appropriée.
- Lorsqu'Opdivo SC est administré en monothérapie après un traitement d'association par le nivolumab et l'ipilimumab par voie intraveineuse pour traiter un cancer du rein, la dose recommandée est soit de 600 mg de nivolumab toutes les 2 semaines, soit de 1 200 mg de nivolumab toutes les 4 semaines. Votre professionnel de la santé discutera avec vous et vous aidera à choisir la dose appropriée.
- Lorsqu'Opdivo SC est administré en association avec le cabozantinib pour traiter un cancer du rein au stade avancé, la dose recommandée d'Opdivo SC est de 600 mg toutes les 2 semaines, ou 1 200 mg toutes les 4 semaines, avec le cabozantinib à 40 mg administré une fois par jour par voie orale.
- Lorsqu'Opdivo SC est administré en association avec une chimiothérapie avant une intervention chirurgicale visant à retirer un cancer du poumon non à petites cellules, la dose recommandée d'Opdivo SC est de 900 mg toutes les 3 semaines pendant 3 cycles uniquement.
- Lorsqu'Opdivo SC est administré en association avec une chimiothérapie pour traiter un cancer de l'estomac, un cancer de la jonction œsogastrique ou un adénocarcinome œsophagien au stade avancé, la dose recommandée d'Opdivo SC est de 600 mg de nivolumab toutes les 2 semaines ou de 900 mg de nivolumab toutes les 3 semaines.
- Lorsqu'Opdivo SC est administré en association avec une chimiothérapie pour traiter un cancer de l'œsophage métastatique, la dose recommandée d'Opdivo SC est de 600 mg toutes les 2 semaines ou de 1 200 mg toutes les 4 semaines en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine, jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois.
- Lorsqu'Opdivo SC est administré en association avec le cisplatine et la gemcitabine (médicaments de chimiothérapie) pour traiter un carcinoma urothélial non résécable ou métastatique, la dose recommandée d'Opdivo SC est de 900 mg toutes les 3 semaines pendant un maximum de 6 cycles, suivie d'Opdivo SC en monothérapie à raison de 600 mg toutes les 2 semaines ou de 1 200 mg toutes les 4 semaines, jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'Opdivo SC, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-

7669), même en l'absence de symptômes.

Arrêt du traitement par Opdivo SC :

L'interruption du traitement peut arrêter l'effet du médicament. N'arrêtez pas votre traitement par Opdivo SC 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 l'on vous administre Opdivo SC en association avec une chimiothérapie, vous recevrez Opdivo SC en premier, suivi de la chimiothérapie.

Veuillez consulter le feuillet d'information sur la chimiothérapie qui vous a été prescrite afin de comprendre l'utilisation de ces médicaments. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Si l'on vous administre Opdivo SC en association avec le cabozantinib, vous recevrez Opdivo SC en premier, suivi du cabozantinib.

Veuillez consulter le feuillet d'information sur le cabozantinib 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.

Le traitement par Opdivo SC, en association avec l'ipilimumab, n'est pas autorisé.

Dose oubliée :

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

Effets secondaires possibles de l'utilisation d'Opdivo SC :

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Opdivo SC. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

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

Effets secondaires très fréquents rapportés avec Opdivo SC administré seul :

- Fatigue
- Éruption cutanée, démangeaisons
- Douleur dans les muscles, les os et les articulations
- Toux

Réactions au point d'injection : Des réactions cutanées au point d'injection ou à proximité (locales), y compris des réactions au point d'injection, peuvent survenir avec Opdivo SC. Symptômes possibles : douleur, démangeaisons, enflure ou rougeur autour du point d'injection.

Opdivo SC agit sur le système immunitaire et pourrait provoquer une rougeur, une sensation de chaleur (fièvre), une enflure ou de la douleur (inflammation) dans certaines parties de votre organisme. Ces effets pourraient entraîner des lésions graves dans votre organisme ou certaines affections susceptibles de mettre votre vie en danger. Pour réduire l'inflammation, il se peut que vous ayez besoin d'un traitement et que le traitement par Opdivo SC soit interrompu.

Si vous avez des effets secondaires graves avec Opdivo SC utilisé seul (en monothérapie) ou avec la chimiothérapie (en association) [voir le tableau ci-dessous], parlez-en à votre professionnel de la santé. Les effets secondaires peuvent être très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10), fréquents (pouvant toucher moins de 1 personne sur 10, mais plus de 1 personne sur 100), peu fréquents (pouvant toucher moins de 1 personne sur 100, mais plus de 1 personne sur 1 000) ou rares (pouvant toucher moins de 1 personne sur 1 000).

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
		Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
Fréquent	**Inflammation des intestins (colite)** *Symptômes possibles :* • Diarrhée (selles liquides ou molles) ou selles plus fréquentes que d'habitude. Ne traitez pas votre diarrhée vous-même • Sang ou mucus dans les selles, ou selles noirâtres, goudronneuses ou collantes Douleur à l'estomac (douleur abdominale) ou sensibilité abdominale		**√**	
Fréquent	**Inflammation de la thyroïde, des glandes surrénales ou de l'hypophyse** *Symptômes possibles :*		**√**	

Fréquence/effet secondaire/symptôme		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
		Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
	• Maux de tête persistants ou inhabituels • Fatigue inhabituelle ou somnolence • Variations de poids (gain ou perte de poids) • Modifications de l'humeur ou du comportement, telles que baisse de libido, irritabilité, pertes de mémoire ou dépression Étourdissements ou évanouissement			
Peu fréquent	**Inflammation du foie (hépatite)** *Symptômes possibles :* • Extrême fatigue • Jaunissement de la peau (jaunisse) ou du blanc des yeux • Nausées ou vomissements graves • Douleur du côté droit de l'estomac (abdomen) Tendance aux ecchymoses		**√**	
Peu fréquent	**Inflammation des reins (néphrite)** *Symptômes possibles :* • Variations de la production d'urine (augmentation ou diminution) • Urine foncée (couleur thé) Enflures aux extrémités		**√**	
Fréquent	**Inflammation des poumons (pneumonite)** *Symptômes possibles :*		**√**	

Approved v1.0

Fréquence/effet secondaire/symptôme		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
		Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
	• Difficulté respiratoire, essoufflement Toux (d'apparition nouvelle ou qui s'aggrave) avec ou sans mucus			
Peu fréquent	**Problèmes aux yeux** *Symptômes possibles :* • Changements de la vision • Douleur ou rougeur oculaires Vision trouble ou double ou autres problèmes de vision		**√**	
Peu fréquent	**Problèmes de glycémie (diabète ou acidocétose)** *Symptômes possibles :* • Faim ou soif excessive • Besoin d'uriner plus souvent • Augmentation de l'appétit avec perte de poids, ou perte d'appétit • Faiblesse musculaire • Envie de dormir ou somnolence • Dépression • Irritabilité Sensation de malaise général		**√**	
Fréquent	**Inflammation de la peau (graves problèmes de peau)** *Symptômes possibles :* • Réactions ou éruptions cutanées sévères • Démangeaisons • Cloques ou desquamation de la peau • Ulcères/lésions dans la bouche ou autres muqueuses		**√**	

Approved v1.0

Fréquence/effet secondaire/symptôme		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
		Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
	• Bosses à la surface de la peau (nodules cutanés) Sécheresse de la peau			
Peu fréquent	**Inflammation du cerveau (encéphalite)** *Symptômes possibles :* • Maux de tête • Fièvre • Confusion • Problèmes de mémoire • Envie de dormir ou somnolence • Hallucinations (voir des choses qui ne sont pas vraiment là) • Convulsions (crises convulsives) Raideur du cou		**√**	
Peu fréquent	**Inflammation des nerfs (démyélinisation)** *Symptômes possibles :* • Faiblesse musculaire • Raideur musculaire • Engourdissement • Perte de réflexes Mouvements non coordonnés		**√**	
Peu fréquent	**Faiblesse musculaire (myasthénie grave ou syndrome myasthénique)** *Symptômes possibles :* • Difficulté à marcher et à monter les escaliers • Difficulté à soulever des objets ou à lever les bras • Affaissement des paupières Difficulté à mâcher ou à avaler		**√**	

Approved v1.0

Fréquence/effet secondaire/symptôme		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
		Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Rare	**Inflammation des muscles (myosite), inflammation du muscle cardiaque (myocardite) ou dégradation de muscles squelettiques (rhabdomyolyse)** *Symptômes possibles :* • Douleur, raideur ou faiblesse musculaire ou articulaire • Douleur thoracique, rythme cardiaque irrégulier ou palpitations • Confusion ou problèmes de mémoire • Extrême fatigue Difficulté à marcher		√	
Rare	**Problèmes touchant d'autres organes** *Symptômes possibles :* • Perte de la fonction nerveuse ou sensation de paralysie • Enflure des ganglions lymphatiques • Engourdissement ou picotements dans les mains ou les pieds • Enflures aux extrémités • Douleur abdominale, nausées ou vomissements (pancréatite) Indigestion ou brûlures d'estomac		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge 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 SC 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 SC 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 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

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

Conservation dans la seringue

Une fois prélevé dans la seringue, Opdivo SC doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la seringue peut être conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) et à l'abri de la lumière pendant un maximum de 7 jours et/ou à la température ambiante (entre 15 °C et 25 °C) et à la lumière ambiante pendant un maximum de 8 heures. Jeter la solution si le temps de conservation dépasse ces limites. Ne pas congeler.

Pour en savoir plus sur Opdivo SC :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html) et sur le site Web du fabricant (https://www.bms.com/ca/fr), ou peut être obtenu en téléphonant à Bristol-Myers Squibb Canada au : 1-866-463-6267.

Approved v1.0

Le présent feuillet été rédigé par Bristol-Myers Squibb Canada.

Date d’approbation : 2026-02-06

Opdivo (nivolumab) est une marque déposée de Bristol-Myers Squibb Company utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada.

Approved v1.0