

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr**OPDIVO**^{MD}
nivolumab pour injection

Perfusion intraveineuse, 10 mg de nivolumab/mL
Flacons à usage unique de 40 mg et 100 mg

Antinéoplasique

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

Pr**OPDIVO**^{MD}, indiqué dans les cas suivants :

- du lymphome hodgkinien classique (LHc) chez les adultes dont la maladie a récidivé ou progressé après :
 - une autogreffe de cellules souches (AGCS) et un traitement par le brentuximab védotine, ou
 - au moins trois traitements à action générale antérieurs, y compris une AGCS.
- 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, en association avec l'ipilimumab et après :
 - un traitement antérieur à base de fluoropyrimidine en association avec l'oxaliplatine ou l'irinotécan.
- traitement adjuvant du carcinome urothélial (CU) chez les adultes qui présentent un risque élevé de récurrence après une résection radicale du CU.

bénéficie d'une autorisation de mise en marché **avec conditions**, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires concernant Pr**OPDIVO**^{MD}, veuillez consulter l'avis de conformité avec conditions – produits pharmaceutiques sur le site Web de Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>

Pr**OPDIVO**^{MD}, indiqué dans les cas suivants :

- mélanome non résecable ou métastatique qui n'ont reçu aucun traitement à action générale antérieur contre le mélanome non résecable ou métastatique, en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab.
- mélanome non résecable ou métastatique dont la maladie a progressé après un traitement par l'ipilimumab et, en présence d'une mutation BRAF V600, après un traitement par un inhibiteur de BRAF.
- 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.

- en monothérapie, 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) localement avancé ou métastatique 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.
- CPNPC métastatique dont le taux d'expression de PD-L1 est ≥ 1 % tel que déterminé par un test validé, ne présentant aucune aberration génomique tumorale touchant EGFR ou ALK, et n'ayant reçu aucun traitement à action générale antérieur contre un CPNPC métastatique, en association avec l'ipilimumab.
- CPNPC métastatique ne présentant aucune aberration génomique tumorale touchant EGFR ou ALK et n'ayant reçu aucun traitement à action générale antérieur d'un CPNPC métastatique, en association avec l'ipilimumab et 2 cycles d'un doublet de chimiothérapie à base de platine.
- mésothéliome pleural malin (MPM) non résécable n'ayant reçu aucun traitement à action générale antérieur contre le MPM, en association avec l'ipilimumab.
- adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique qui ont reçu un traitement antiangiogénique antérieur.
- adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique associé à un risque intermédiaire ou élevé, en association avec l'ipilimumab.
- adénocarcinome rénal au stade avancé (ne se prêtant pas à une chirurgie curative ou à la radiothérapie) ou métastatique chez les adultes en tant que traitement de première intention, en association avec le cabozantinib.
- épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou récurrent ou métastatique et dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement à base de platine
- cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique entièrement réséqué, en tant que traitement adjuvant chez les patients présentant une maladie résiduelle pathologique après une chimioradiothérapie (CRT) néoadjuvante antérieure.
- 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.
- 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 l'œsophage métastatique, en association avec l'ipilimumab.
- 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 l'œsophage métastatique, en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine.

- CPNPC résécable (tumeurs ≥ 4 cm ou atteinte ganglionnaire) chez les adultes en tant que traitement néoadjuvant, en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine.

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

Bristol-Myers Squibb Canada
Montréal (Canada)

Date d'approbation initiale :
25 septembre 2015
Date de révision :
29 décembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 272504

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

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

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

| | |
|---|---------|
| 1 INDICATIONS | 2023-12 |
| 1 INDICATIONS, 1.1 Enfants | 2021-04 |
| 1 INDICATIONS, 1.2 Personnes âgées | 2022-06 |
| 4 POSOLOGOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques | 2021-05 |
| 4 POSOLOGOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique | 2023-12 |
| 4 POSOLOGOGIE ET ADMINISTRATION, 4.3 Reconstitution | 2021-03 |
| 4 POSOLOGOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration | 2022-02 |
| 4 POSOLOGOGIE ET ADMINISTRATION, 4.5 Dose Oubliée | 2021-03 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 2023-12 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants | 2021-04 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées | 2022-12 |

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées

| | |
|--|-----------|
| RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE | 5 |
| TABLEAU DES MATIÈRES | 5 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 8 |
| 1 INDICATIONS | 8 |
| 1.1 Enfants | 10 |
| 1.2 Personnes âgées | 11 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 11 |
| 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » | 11 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 11 |
| 4.1 Considérations posologiques | 11 |
| 4.2 Dose recommandée et modification posologique | 12 |
| 4.3 Reconstitution | 22 |
| 4.4 Administration | 22 |
| 4.5 Dose oubliée | 23 |
| 5 SURDOSAGE | 23 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE | 23 |

| | | |
|---|--|------------|
| 7 | MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 24 |
| | 7.1 Populations particulières | 33 |
| | 7.1.1 Femmes enceintes | 33 |
| | 7.1.2 Allaitement..... | 33 |
| | 7.1.3 Enfants | 33 |
| | 7.1.4 Personnes âgées..... | 33 |
| 8 | EFFETS INDÉSIRABLES..... | 37 |
| | 8.1 Aperçu des effets indésirables | 37 |
| | 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques..... | 50 |
| | 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants | 124 |
| | 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.. | 125 |
| | 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives | 131 |
| | 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché | 152 |
| 9 | INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES..... | 152 |
| | 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses | 152 |
| | 9.4 Interactions médicament-médicament | 152 |
| | 9.5 Interactions médicament-aliment | 152 |
| | 9.6 Interactions médicament-plante médicinale..... | 152 |
| | 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire | 152 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 153 |
| | 10.1 Mode d'action..... | 153 |
| | 10.2 Pharmacodynamie | 153 |
| | 10.3 Pharmacocinétique | 153 |
| 11 | ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT | 156 |
| 12 | INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION..... | 156 |
| PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES | | 157 |
| 13 | INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES..... | 157 |
| 14 | ESSAIS CLINIQUES | 157 |
| | 14.1 Essais cliniques par indication | 159 |
| | Mélanome non résecable ou métastatique | 159 |
| | Traitement adjuvant du mélanome..... | 173 |
| | CPNPC métastatique | 179 |
| | Traitement néoadjuvant du cancer du poumon non à petites cellules résecable..... | 198 |

| | |
|--|------------|
| Mésothéliome pleural malin non résécable | 201 |
| Adénocarcinome rénal métastatique : | 204 |
| Épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou récurrent ou métastatique | 214 |
| Lymphome hodgkinien classique (LHc) : | 219 |
| CCRm caractérisé par une IM-E/SRM de l'ADN : | 222 |
| Traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique ayant été réséqué : CHECKMATE-577 | 223 |
| Cancer de l'estomac, cancer de la jonction œsogastrique ou adénocarcinome œsophagien (jamais traités) : CHECKMATE-649 | 225 |
| Traitement adjuvant du carcinome urothélial | 229 |
| Traitement d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage non résécable ou métastatique | 232 |
| 14.3 Immunogénicité | 237 |
| 15 MICROBIOLOGIE | 238 |
| 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 239 |
| 17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN | 246 |
| RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT | 247 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

OPDIVO (nivolumab) est indiqué pour les affections suivantes :

Mélanome non résecable ou métastatique :

- OPDIVO (nivolumab), en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab, est indiqué pour le traitement des adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique qui n'ont reçu aucun traitement à action générale antérieur contre le mélanome non résecable ou métastatique.
- OPDIVO est indiqué pour le traitement du mélanome non résecable 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 de BRAF.

Traitement adjuvant du mélanome :

- OPDIVO, 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, 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, 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.
- OPDIVO, en association avec l'ipilimumab, est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'un CPNPC métastatique dont le taux d'expression de PD-L1 est ≥ 1 % tel que déterminé par un test validé, ne présentant aucune aberration génomique tumorale touchant *EGFR* ou *ALK*, et n'ayant reçu aucun traitement à action générale antérieur contre un CPNPC métastatique (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#) pour le bienfait thérapeutique selon l'expression tumorale de PD-L1).
- OPDIVO, en association avec l'ipilimumab et 2 cycles d'un doublet de chimiothérapie à base de platine, est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'un CPNPC métastatique ne présentant aucune aberration génomique tumorale touchant *EGFR* ou *ALK* et n'ayant reçu aucun traitement à action générale antérieur d'un CPNPC métastatique.

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

- OPDIVO, 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 \geq 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 (voir 14 ESSAIS CLINIQUES).

Mésothéliome pleural malin (MPM) non résécable :

- OPDIVO, en association avec l'ipilimumab, est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin (MPM) non résécable n'ayant reçu aucun traitement à action générale antérieur contre le MPM.

Adénocarcinome rénal métastatique :

- OPDIVO, 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.
- OPDIVO, en association avec l'ipilimumab, est indiqué chez les adultes dans le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique associé à un risque intermédiaire ou élevé.
- OPDIVO, 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 est indiqué dans 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.

Lymphome hodgkinien classique (LHc) :

- OPDIVO, en monothérapie, est indiqué pour le traitement du lymphome hodgkinien classique (LHc) chez les adultes dont la maladie a récidivé ou progressé après :
 - une autogreffe de cellules souches (AGCS) et un traitement par le brentuximab védotine, ou
 - au moins trois traitements à action générale antérieurs, y compris une AGCS.

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

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, en association avec l'ipilimumab, est indiqué dans 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.

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 (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

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

- OPDIVO est indiqué pour le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique entièrement résectionné chez les patients présentant une maladie résiduelle pathologique après une chimioradiothérapie (CRT) néoadjuvante antérieure (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

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

- OPDIVO, en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine, est indiqué chez les adultes dans 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 (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Traitement adjuvant du carcinome urothélial (CU) :

- OPDIVO, 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 récurrence 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 (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Carcinome épidermoïde de l'œsophage non résectionnable ou métastatique :

- OPDIVO, en association avec l'ipilimumab, est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage non résectionnable 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.
- OPDIVO, 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 résectionnable 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 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'OPDIVO dans la population pédiatrique n'ont pas

été établies. Par conséquent, Santé Canada n'a approuvé aucune indication chez les enfants (voir [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : On n'a signalé aucune différence globale en matière d'efficacité entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans). On possède des renseignements limités sur l'innocuité et l'efficacité d'OPDIVO chez les patients atteints de LHC âgés de 65 ans et plus ($n = 7/266$) (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

OPDIVO (nivolumab) est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité au nivolumab, à l'un des ingrédients du produit, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab 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 (SJS), une nécrolyse épidermique toxique (NET) et une anémie hémolytique auto-immune (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions indésirables 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 durant 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) pour les directives de prise en charge de ces réactions indésirables). Cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab en cas de réaction indésirable à médiation immunitaire grave récurrente et de toute réaction indésirable à médiation immunitaire qui met en jeu le pronostic vital.

Les professionnels de la santé doivent consulter la monographie de l'ipilimumab avant d'instaurer un traitement par OPDIVO en association avec l'ipilimumab.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Sélection des patients

CPNPC métastatique :

Sélectionner les patients atteints d'un CPNPC métastatique devant recevoir OPDIVO en association avec l'ipilimumab en fonction de l'expression de PD-L1. Il faudrait opter pour un test autorisé par Santé Canada qui est analogue à celui utilisé lors des essais cliniques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Pour le traitement du CCRm caractérisé par une IM-E/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 (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Dose recommandée

OPDIVO en monothérapie :

La dose recommandée d'OPDIVO en monothérapie est présentée au Tableau 1

Tableau 1 : Posologies recommandées d'OPDIVO en monothérapie

| Indication | Posologie recommandée d'OPDIVO | Durée du traitement |
|--|---|--|
| Mélanome non résecable ou métastatique | 3 mg/kg toutes les 2 semaines, ou 240 mg toutes les 2 semaines, ou 480 mg toutes les 4 semaines, (perfusion intraveineuse de 30 minutes) | Continuer le traitement aussi longtemps qu'il apporte des bienfaits cliniques ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus le médicament. |
| Cancer du poumon non à petites cellules métastatique | | |
| Adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique | | |
| Épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou | | |
| Lymphome hodgkinien classique | | |
| Traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique entièrement réséqué | 240 mg toutes les 2 semaines ou 480 mg toutes les 4 semaines, (perfusion intraveineuse de 30 minutes) | Après 16 semaines de traitement, administrer 480 mg toutes les 4 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, pour une durée totale de |

| Indication | Posologie recommandée d'OPDIVO | Durée du traitement |
|---|---|--|
| | | traitement de 1 an. |
| Traitement adjuvant du mélanome (de stade III ou IV) | 3 mg/kg toutes les 2 semaines, ou 240 mg toutes les 2 semaines, ou 480 mg toutes les 4 semaines, (perfusion intraveineuse de 30 minutes) | Continuer le traitement aussi longtemps qu'il apporte des bienfaits cliniques ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus le médicament, pendant au maximum 1 an. |
| Traitement adjuvant du mélanome (de stade IIB ou IIC) | 240 mg toutes les 2 semaines, ou 480 mg toutes les 4 semaines, (perfusion intraveineuse de 30 minutes) | Continuer le traitement aussi longtemps qu'il apporte des bienfaits cliniques ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus le médicament (apparition d'une toxicité inacceptable), pendant au maximum 1 an. |
| Traitement adjuvant du carcinome urothélial (CU) | 240 mg toutes les 2 semaines, (perfusion intraveineuse de 30 minutes) ou 480 mg toutes les 4 semaines, (perfusion intraveineuse de 30 minutes) | Continuer le traitement aussi longtemps qu'il apporte des bienfaits cliniques ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus le médicament, pendant au maximum 1 an. |

Si les patients doivent passer de 3 mg/kg ou 240 mg toutes les 2 semaines à 480 mg toutes les 4 semaines, la première dose de 480 mg doit être administrée 2 semaines après la dernière dose de 3 mg/kg ou de 240 mg. À l'inverse, si les patients doivent passer de 480 mg

toutes les 4 semaines à 3 mg/kg ou à 240 mg toutes les 2 semaines, la première dose de 3 mg/kg ou 240 mg doit être administrée 4 semaines après la dernière dose de 480 mg (voir [10.2 Pharmacodynamie](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

OPDIVO en association avec l'ipilimumab :

Les posologies recommandées d'OPDIVO en association avec l'ipilimumab sont présentées au Tableau 2.

Tableau 2 : Doses recommandées d'OPDIVO en association avec l'ipilimumab

| Indication | Posologie recommandée d'OPDIVO | Durée du traitement |
|--|---|--|
| Mélanome non résecable ou métastatique | <p>Phase de traitement d'association 1 mg/kg toutes les 3 semaines (perfusion intraveineuse de 30 minutes) en association avec l'ipilimumab à 3 mg/kg par voie intraveineuse sur une période de <u>30</u> minutes le même jour</p> <p>Phase de monothérapie 3 mg/kg toutes les 2 semaines^a, ou 240 mg toutes les 2 semaines^a, ou 480 mg toutes les 4 semaines^b (perfusion intraveineuse de 30 minutes)</p> | <p>En association avec l'ipilimumab toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable, selon la première occurrence</p> <p>Après la fin du traitement d'association, administrer OPDIVO en monothérapie. Continuer le traitement aussi longtemps qu'il apporte des bienfaits cliniques ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus le médicament.</p> |
| Adénocarcinome rénal métastatique et cancer colorectal | <p>Phase de traitement d'association 3 mg/kg toutes les 3 semaines (perfusion intraveineuse de 30 minutes) en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg par voie intraveineuse sur une période de <u>30</u> minutes le même jour</p> <p>Phase de monothérapie 3 mg/kg toutes les 2 semaines^a, ou 240 mg toutes les 2 semaines^a, ou 480 mg toutes les 4 semaines^b (perfusion intraveineuse de 30 minutes)</p> | <p>En association avec l'ipilimumab toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses</p> <p>Après la fin du traitement d'association, administrer OPDIVO en monothérapie. Continuer le traitement aussi longtemps qu'il apporte des bienfaits cliniques ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus le médicament.</p> |

| | | |
|--|--|---|
| <p>CPNPC métastatique jamais traité</p> | <p>3 mg/kg toutes les 2 semaines ou 360 mg toutes les 3 semaines (perfusion intraveineuse de 30 minutes) en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg toutes les 6 semaines (perfusion intraveineuse de 30 minutes)</p> <p>Sélectionner les patients en fonction de l'expression de PD-L1, déterminée par un laboratoire qualifié à l'aide d'un test validé. Il faudrait opter pour un test autorisé par Santé Canada qui est analogue à celui utilisé lors des essais cliniques (voir 14 ESSAIS CLINIQUES).</p> | <p>En association avec l'ipilimumab jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, ou jusqu'à 2 ans en l'absence d'une progression de la maladie</p> |
| <p>Mésothéliome pleural malin (MPM) non résécable</p> | <p>3 mg/kg toutes les 2 semaines, ou 360 mg toutes les 3 semaines (perfusion intraveineuse de 30 minutes) en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg toutes les 6 semaines (perfusion intraveineuse de 30 minutes)</p> | <p>En association avec l'ipilimumab jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, ou jusqu'à 2 ans en l'absence d'une progression de la maladie</p> |
| <p>Carcinome épidermoïde de l'œsophage non résécable ou métastatique</p> | <p>3 mg/kg toutes les 2 semaines, ou 360 mg toutes les 3 semaines (perfusion intraveineuse de 30 minutes) en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg toutes les 6 semaines (perfusion intraveineuse de 30 minutes)</p> | <p>En association avec l'ipilimumab jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, ou jusqu'à 2 ans en l'absence d'une progression de la maladie</p> |

- a. 3 semaines après la dernière dose de l'association nivolumab et ipilimumab
b. 6 semaines après la dernière dose de l'association nivolumab et ipilimumab

OPDIVO en association avec le cabozantinib :

Adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique

La dose recommandée d'OPDIVO est de 240 mg toutes les 2 semaines ou 480 mg toutes les 4 semaines (perfusion intraveineuse sur 30 minutes) en association avec le cabozantinib à 40 mg administré par voie orale tous les jours sans nourriture (Tableau 3).

Tableau 3: Posologie et durée de perfusion recommandées pour l'administration intraveineuse d'OPDIVO en association avec le cabozantinib

| | Dose recommandée | Durée |
|---------------------|--|---|
| OPDIVO | 240 mg sur 30 minutes toutes les 2 semaines ou 480 mg sur 30 minutes toutes les 4 semaines | 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, 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 en association avec l'ipilimumab et une chimiothérapie :

CPNPC métastatique ou non-résécable

La dose recommandée d'OPDIVO est de 360 mg administrés par perfusion intraveineuse sur 30 minutes toutes les 3 semaines en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg administré par perfusion intraveineuse sur 30 minutes toutes les 6 semaines et un doublet de chimiothérapie à base de platine administré toutes les 3 semaines pendant 2 cycles. Après 2 cycles de chimiothérapie, on poursuit le traitement avec OPDIVO à 360 mg administré par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg toutes les 6 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, ou encore jusqu'à 2 ans en l'absence de progression de la maladie (Tableau 4).

Tableau 4 : Posologie et durée de perfusion recommandées pour l'administration intraveineuse de OPDIVO en association avec l'ipilimumab et un doublet de chimiothérapie à base de platine

| | Dose recommandée | Durée |
|-----------------------|--|---|
| OPDIVO | 360 mg sur 30 minutes toutes les 3 semaines | En association avec l'ipilimumab jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité intolérable, ou jusqu'à 2 ans en l'absence d'une progression de la maladie |
| Ipilimumab | 1 mg/kg sur 30 minutes toutes les 6 semaines | En association avec OPDIVO jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité intolérable, ou jusqu'à 2 ans en l'absence d'une progression de la maladie |
| Chimiothérapie | Doublet de chimiothérapie à base de platine selon l'histologie toutes les 3 semaines | 2 cycles de doublet de chimiothérapie à base de platine selon l'histologie |

OPDIVO en association avec une chimiothérapie :

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

La dose de nivolumab recommandée est de 360 mg administrés par perfusion intraveineuse sur 30 minutes en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine toutes les 3 semaines ou de 240 mg administrés par perfusion intraveineuse sur 30 minutes en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine toutes les 2 semaines. Le traitement est recommandé jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. La durée maximale du traitement par OPDIVO est de 2 ans (Tableau 5).

Tableau 5 : Posologie et durée de perfusion recommandées pour l'administration intraveineuse d'OPDIVO en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine

| | Dose recommandée | Durée |
|-----------------------|--|---|
| OPDIVO | 360 mg sur 30 minutes toutes les 3 semaines avec chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine toutes les 3 semaines | Jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, ou jusqu'à 2 ans en l'absence d'une progression de la maladie |
| Chimiothérapie | ou 240 mg sur 30 minutes toutes les 2 semaines avec chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine toutes les 2 semaines | |

Carcinome épidermoïde de l'œsophage non résécable ou métastatique

La dose de nivolumab recommandée est de 240 mg administrés par perfusion intraveineuse sur 30 minutes toutes les 2 semaines en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine toutes les 4 semaines ou de 480 mg administrés par perfusion intraveineuse sur 30 minutes en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine toutes les 4 semaines. Le traitement est recommandé jusqu'à la

progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. La durée maximale du traitement par OPDIVO est de 2 ans (Tableau 6).

Tableau 6 : Posologie et durée de perfusion recommandées pour l'administration intraveineuse d'OPDIVO en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine

| | Dose recommandée | Durée |
|-----------------------|--|---|
| OPDIVO | 240 mg sur 30 minutes toutes les 2 semaines avec chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine toutes les 4 semaines | Jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, ou jusqu'à 2 ans en l'absence d'une progression de la maladie |
| Chimiothérapie | ou 480 mg sur 30 minutes toutes les 4 semaines avec chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine toutes les 4 semaines | |

Traitement néoadjuvant du cancer du poumon non à petites cellules résecable

La dose de nivolumab recommandée est de 360 mg administrés par perfusion intraveineuse sur 30 minutes en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine administré toutes les 3 semaines pendant 3 cycles (Tableau 7).

Tableau 7 : Posologie et durée de perfusion recommandées pour l'administration intraveineuse d'OPDIVO en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine

| | Dose recommandée | Durée |
|---------------|--|---|
| OPDIVO | 360 mg sur 30 minutes toutes les 3 semaines avec doublet de chimiothérapie à base de platine toutes les 3 semaines | En association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine pendant 3 cycles |

Ajustement posologique recommandé

Il n'est pas recommandé d'augmenter ou de réduire la dose dans le cadre du traitement par OPDIVO 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. Lorsque OPDIVO est administré en association avec un autre agent, consulter la monographie de cet agent pour connaître sa posologie.

Le traitement par OPDIVO ou OPDIVO en association avec l'ipilimumab peut être maintenu chez les patients cliniquement stables qui présentent des signes initiaux de progression de la maladie jusqu'à ce que celle-ci soit confirmée. Des réponses atypiques (c.-à-d. augmentation initiale transitoire de la taille de la tumeur ou apparition de nouvelles petites lésions au cours des premiers mois, suivies d'une régression de la tumeur) ont été observées.

Les modifications recommandées du traitement par OPDIVO sont présentées au Tableau 8.

Tableau 8 : Modifications recommandées du traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec d'autres agents thérapeutiques

| Organe/système cible | Réaction indésirable^a | Modification du traitement |
|-----------------------------|---|---|
| Système endocrinien | Hypothyroïdie de grade 2 ou 3, hyperthyroïdie de grade 2 ou 3 et hypophysite de grade 2 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 |
| | Diarrhée ou colite de grade 3 OPDIVO en association avec l'ipilimumab | Cesser définitivement le traitement ^c |
| | Diarrhée ou colite de grade 4 | Cesser définitivement le traitement ^c |
| Fonction hépatique | <i>Patients présentant des taux d'AST/d'ALT/de bilirubine normaux au départ :</i> Élévation de grade 2 du taux d'aspartate aminotransférase (AST), d'alanine aminotransférase (ALT) ou de bilirubine totale Élévation de grade 3 ou 4 des taux d'AST, d'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 Cesser définitivement le traitement ^c |

REMARQUE : Pour les patients atteints d'un adénocarcinome rénal traités par **OPDIVO en association avec le cabozantinib** et présentant des élévations des enzymes hépatiques, voir les directives posologiques suivant ce tableau.

| | | |
|---------------------|---|--|
| Fonction pulmonaire | Pneumonite de grade 2 | Interrompre le traitement jusqu'à la disparition des symptômes, l'amélioration des anomalies radiologiques et la fin de la corticothérapie |
| | Pneumonite de grade 3 ou 4 | Cesser définitivement le traitement ^c |
| Fonction rénale | Élévation de grade 2 du taux de créatinine | Interrompre le traitement jusqu'à ce que les taux de créatinine reviennent aux valeurs initiales et que la corticothérapie soit terminée |
| | Élévation de grade 3 ou 4 du taux de créatinine | Cesser définitivement le traitement ^c |
| Peau | Rash de grade 3 | Interrompre le traitement jusqu'à la disparition des symptômes et la fin de la corticothérapie |
| | Syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique soupçonnés | Interrompre le traitement |
| | Rash de grade 4 Syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique confirmés | 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 |
| 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 |
| Autre | 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 à la perfusion de grade 3 ou 4, réaction de grade 2 ou 3 qui persiste malgré la modification du | Cesser définitivement le traitement ^c |

traitement, impossibilité de réduire la dose quotidienne de corticostéroïde à 10 mg d'équivalent prednisone

- 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.

OPDIVO en association avec le cabozantinib dans le traitement de l'adénocarcinome rénal

Lorsque OPDIVO est administré en association avec le cabozantinib, les modifications au traitement énumérées au Tableau 8 ci-dessus s'appliquent également à la composante OPDIVO. De plus, dans les cas d'élévation des enzymes hépatiques chez les patients atteints d'un adénocarcinome rénal traités par OPDIVO en association avec le cabozantinib :

- Si l'ALT ou l'AST est >3 fois la LSN, mais \leq 10 fois la LSN sans bilirubine totale concomitante \geq 2 fois la LSN, OPDIVO et le cabozantinib doivent être interrompus jusqu'à ce que ces effets indésirables reviennent au grade 0 ou 1. Une corticothérapie peut être envisagée. La reprise du traitement avec un seul médicament ou avec les deux médicaments après le rétablissement des enzymes peut être envisagée. Pour la reprise du traitement par le cabozantinib, consulter la monographie de produit du cabozantinib.
- Si l'ALT ou l'AST est > 10 fois la LSN, ou > 3 fois la LSN avec une bilirubine totale concomitante \geq 2 fois la LSN, OPDIVO et le cabozantinib doivent être cessés définitivement et une corticothérapie peut être envisagée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Enfants :

L'innocuité et l'efficacité d'OPDIVO n'ont pas été établies chez les enfants (< 18 ans); par conséquent, aucune indication n'a été approuvée par Santé Canada dans cette population.

Insuffisance rénale

Selon une analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients qui présentent une insuffisance rénale légère ou modérée. Il n'existe pas suffisamment de données pour permettre de tirer une conclusion dans le cas des patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Insuffisance hépatique

Selon une analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine totale > 1,0 à 1,5 fois la limite supérieure de la normale [LSN] ou taux d'AST > LSN). OPDIVO n'a pas été évalué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (taux de bilirubine totale > 1,5 à 3,0 fois la LSN peu importe le taux d'AST) ou grave (taux de bilirubine totale > 3 fois la LSN peu importe le taux d'AST) (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

L'association OPDIVO et cabozantinib n'a pas été étudiée chez les patients atteints insuffisance hépatique. Aucune recommandation posologique ne peut être fournie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et la monographie de produit du cabozantinib).

4.3 Reconstitution

OPDIVO est offert sous forme liquide pour perfusion intraveineuse (voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#)). Pour des renseignements sur l'administration et les instructions de préparation et d'utilisation, voir [4.4 Administration](#).

4.4 Administration

OPDIVO ne doit être administré que par perfusion intraveineuse.

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

Administrer la perfusion sur une période de 30 minutes au moyen d'une tubulure intraveineuse munie d'un filtre intégré stérile apyrogène à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 à 1,2 micromètre).

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

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

Lorsqu'OPDIVO est administré en association avec l'ipilimumab, avec l'ipilimumab et une chimiothérapie ou avec une chimiothérapie, il doit être administré en premier, suivi de l'ipilimumab (s'il y a lieu), puis de la chimiothérapie, la même journée. Utiliser des sacs de perfusion et des filtres distincts pour chaque perfusion.

Lors de l'administration d'OPDIVO en association avec une chimiothérapie, si l'administration de l'un des agents est interrompue, celle des autres agents peut être maintenue. S'il y a reprise du traitement, il est possible de recommencer l'administration des deux médicaments, d'OPDIVO en monothérapie ou d'une chimiothérapie seulement selon l'évaluation du patient.

Lorsque OPDIVO est administré avec le cabozantinib, administrer d'abord OPDIVO durant la journée, suivi du cabozantinib à jeun, préférablement le soir.

Instructions pour la préparation et l'utilisation

OPDIVO peut être utilisé par voie intraveineuse soit :

- sans dilution : Prélever le volume requis de solution d'OPDIVO à 10 mg/mL et transférer de manière aseptique dans un contenant stérile pour perfusion intraveineuse (flacon en verre ou contenant en PVC ou autre); soit
- après dilution avec solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, USP ou du dextrose injectable à 5 %, USP, selon les instructions suivantes :
 - la concentration finale de perfusion doit se situer entre 1 et 10 mg/mL;

- le volume total de perfusion ne doit pas dépasser 160 mL. Chez les patients pesant moins de 40 kg, le volume total de perfusion ne doit pas excéder 4 mL par kilogramme de poids corporel.

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

La solution pour perfusion préparée peut être conservée au réfrigérateur (de 2 à 8 °C) et à l'abri de la lumière pendant un maximum de 7 jours (la solution peut être conservée à la lumière et à la température ambiante [de 20 à 25 °C] pendant un maximum de 8 heures sur un total de 7 jours). La perfusion de nivolumab doit être administrée dans les 7 jours suivant la préparation.

Jeter les flacons d'OPDIVO partiellement utilisés ou vides (voir [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#)).

4.5 Dose oubliée

Si une dose prévue d'OPDIVO 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 SURDOSAGE

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

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 9 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration / composition | Ingrédients non médicinaux |
|-------------------------|--|--|
| Perfusion intraveineuse | Solution stérile pour injection/40 mg de nivolumab/4 mL (10 mg/mL) Solution stérile pour injection/100 mg de nivolumab/10 mL (10 mg/mL) | acide pentétique, chlorure de sodium, citrate de sodium dihydraté, eau pour injection, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, mannitol (E421) et polysorbate 80 |

OPDIVO (nivolumab) pour injection est un liquide stérile pour perfusion intraveineuse, sans agent de conservation, apyrogène, clair à opalescent et incolore à jaune pâle, qui peut contenir

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

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

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

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

Lorsque OPDIVO est administré en association avec le cabozantinib, consulter la monographie du cabozantinib avant d'amorcer le traitement.

Augmentation de la mortalité chez les patients atteints de myélome multiple (indication non approuvée) lorsqu'OPDIVO 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 de myélome multiple, l'ajout d'un anticorps bloquant PD-1, dont OPDIVO, à un traitement associant un analogue de la thalidomide et la dexaméthasone (un usage pour lequel aucun anticorps bloquant PD-1 n'est approuvé) a entraîné une augmentation de la mortalité. Le traitement des patients atteints de myélome multiple au moyen d'un anticorps bloquant PD-1 en association avec un analogue de la thalidomide et la dexaméthasone n'est pas recommandé hors du contexte des essais cliniques contrôlés.

Patients soumis à un régime pauvre en sodium

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

Cancérogenèse et mutagenèse

Le pouvoir mutagène ou carcinogène du nivolumab n'a pas été évalué.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Hématologique

Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH)

Des cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) ont été signalés en lien avec l'utilisation d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. Les patients doivent être suivis de près. Si on soupçonne une LHH, interrompre le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. Si la LHH est confirmée, le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab doit être cessé définitivement et un traitement de la LHH doit être instauré, selon ce qui est jugé médicalement approprié (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Hépatotoxicité (OPDIVO en association avec le cabozantinib dans le traitement de l'adénocarcinome rénal)

OPDIVO 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 OPDIVO et le cabozantinib et envisager l'administration de corticostéroïdes au besoin (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et la monographie de produit du cabozantinib).

Immunitaire

Réactions indésirables à médiation immunitaire

Les effets indésirables observés avec les immunothérapies, comme OPDIVO, 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. Des réactions indésirables à médiation immunitaire sont survenues à des fréquences plus élevées lorsqu'OPDIVO était administré en association avec l'ipilimumab que lorsqu'il était administré en monothérapie. La plupart des réactions indésirables à médiation immunitaire se sont atténuées ou ont disparu avec une prise en charge appropriée, y compris l'instauration d'une corticothérapie et des modifications du traitement.

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

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 en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab peut survenir à tout moment durant ou après le traitement. Si un traitement

immunosuppresseur à base de corticostéroïdes est utilisé pour traiter un effet indésirable, la dose doit être graduellement réduite sur une période d'au moins 1 mois une fois que l'état du patient s'est amélioré. Une réduction rapide de la dose pourrait entraîner une aggravation de l'effet indésirable. Des médicaments immunosuppresseurs autres que des corticostéroïdes devraient être ajoutés en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration des signes malgré l'administration de corticostéroïdes.

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

Endocrinopathies à médiation immunitaire

OPDIVO peut causer des cas d'endocrinopathies graves, notamment d'hypothyroïdie, d'hyperthyroïdie, d'insuffisance surrénale (y compris d'insuffisance corticosurrénale secondaire), d'hypophysite (y compris d'hypopituitarisme), de diabète sucré (y compris de diabète fulminant de type 1) et d'acidocétose diabétique. Ces effets ont été observés durant le traitement par OPDIVO en monothérapie et en association avec l'ipilimumab. Faire le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes d'endocrinopathies, tels que la fatigue, les variations de poids, les maux de tête, les altérations des fonctions mentales, la douleur abdominale, une activité intestinale inhabituelle ou une hypotension, ou encore des symptômes non spécifiques qui peuvent ressembler à ceux d'autres affections, comme des métastases au cerveau ou une maladie sous-jacente, ainsi que les variations de la glycémie et de la fonction thyroïdienne. En présence de signes ou de symptômes, procéder à une évaluation complète de la fonction endocrinienne (voir [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 en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer une hormonothérapie substitutive. En cas d'hyperthyroïdie de grade 2 ou 3, interrompre le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer un traitement antithyroïdien. En cas d'hypothyroïdie de grade 4 ou d'hyperthyroïdie de grade 4, cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. Envisager l'administration de corticostéroïdes à raison de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthyprednisolone comme 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 en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab après avoir réduit progressivement la dose de corticostéroïdes. La surveillance de la fonction thyroïdienne doit se poursuivre pour s'assurer que l'hormonothérapie substitutive est adéquate.

En cas d'insuffisance surrénale de grade 2, interrompre le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et entreprendre une corticothérapie physiologique substitutive. En cas d'insuffisance surrénale de grade 3 ou 4 (mettant en jeu le pronostic vital), cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en

association avec l'ipilimumab. La surveillance de la fonction surrénale et des taux d'hormones doit se poursuivre pour s'assurer que la corticothérapie substitutive est adéquate.

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

En présence de diabète de grade 3, interrompre le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer une insulinothérapie au besoin. La surveillance de la glycémie doit se poursuivre pour s'assurer que l'insulinothérapie est adéquate. En cas de diabète de grade 4, cesser définitivement le traitement par OPDIVO.

Réactions indésirables gastro-intestinales à médiation immunitaire

OPDIVO peut causer de graves cas de diarrhée ou de colite. Ces effets ont été observés durant le traitement par OPDIVO en monothérapie et en association avec l'ipilimumab. Faire le suivi des patients pour déceler les cas de diarrhée et les autres symptômes de colite, comme les douleurs abdominales ou la présence de mucus ou de sang dans les selles. Exclure les causes liées à une infection ou à une maladie. Des cas d'infection par le 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 en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer une corticothérapie à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone.

En présence de diarrhée ou de colite de grade 3, interrompre le traitement par OPDIVO 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 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. Si une diarrhée de grade 3 se manifeste pendant le traitement par OPDIVO en association avec l'ipilimumab, il faut également cesser définitivement le traitement et instaurer une corticothérapie à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone.

En présence de diarrhée ou de colite de grade 2, interrompre le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer immédiatement une corticothérapie à une dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone. Si l'état du

patient s'améliore, reprendre l'administration d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab après avoir réduit progressivement la dose de corticostéroïdes, s'il y a lieu. Si l'effet indésirable s'aggrave ou ne s'atténue pas en dépit de la corticothérapie, augmenter la dose à 1 ou 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone et cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab.

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 infection par le CMV/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 peut causer des cas d'hépatotoxicité grave, y compris d'hépatite. Ces effets ont été observés durant le traitement par OPDIVO en monothérapie et en association avec l'ipilimumab. Faire le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes d'hépatotoxicité, tels qu'une augmentation des taux de transaminases et de bilirubine totale. Exclure les causes liées à une infection ou à une maladie (voir [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 en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer une corticothérapie à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone.

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

Réactions indésirables pulmonaires à médiation immunitaire

OPDIVO peut causer de graves cas de pneumonite ou de pneumopathie interstitielle, dont des cas mortels. Ces effets ont été observés durant le traitement par OPDIVO en monothérapie et en association avec l'ipilimumab. Faire le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes de pneumonite, comme des anomalies radiologiques (p. ex. opacités focales en verre dépoli, infiltrations en plaques), une dyspnée ou une hypoxie. Exclure les causes liées à une infection ou à une maladie (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

En présence d'une pneumonite (symptomatique) de grade 2, interrompre le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer une corticothérapie à une dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone. Si l'état du patient s'améliore,

reprandre l'administration d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab après avoir réduit progressivement la dose de corticostéroïdes. Si l'effet indésirable s'aggrave ou ne s'atténue pas en dépit de la corticothérapie, augmenter la dose à 2 à 4 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone et cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab.

Réactions indésirables rénales à médiation immunitaire

OPDIVO peut causer des cas graves de néphrotoxicité, notamment de néphrite et d'insuffisance rénale. Ces effets ont été observés durant le traitement par OPDIVO en monothérapie et en association avec l'ipilimumab. Faire le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes de néphrotoxicité. La plupart des patients présentent une élévation asymptomatique du taux de créatinine sérique. Exclure les causes liées à une maladie (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

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

Réactions indésirables cutanées à médiation immunitaire

OPDIVO peut causer des cas graves de rash. Cet effet a été observé durant le traitement par OPDIVO en monothérapie et en association avec l'ipilimumab.

Faire le suivi des patients pour déceler toute présence de rash. Interrompre l'administration d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab en présence d'un rash de grade 3 et cesser définitivement l'administration en cas de rash de grade 4. Administrer des corticostéroïdes à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone dans les cas de rash grave ou mettant en jeu le pronostic vital.

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

Encéphalite à médiation immunitaire

OPDIVO peut causer une encéphalite à médiation immunitaire. Cet effet a été observé chez moins de 1 % des patients traités par OPDIVO en monothérapie et en association avec

l'ipilimumab lors des essais cliniques, toutes doses et tous types de tumeurs confondus, dont des cas mortels.

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

Si les autres causes ont été exclues, administrer aux patients atteints d'une encéphalite à médiation immunitaire une corticothérapie à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, avant de réduire graduellement la dose. Cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab chez les patients qui présentent une encéphalite à médiation immunitaire (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Autres réactions indésirables à médiation immunitaire

OPDIVO peut causer d'autres réactions indésirables à médiation immunitaire cliniquement significatives et potentiellement mortelles. Lors des essais cliniques sur OPDIVO en monothérapie et en association avec l'ipilimumab évaluant différentes doses dans le traitement de divers types de tumeurs, les réactions indésirables à médiation immunitaire suivantes ont été signalées chez moins de 1 % des patients : uvéite, syndrome de Guillain-Barré, pancréatite, neuropathie auto-immune (dont parésie du nerf facial et du nerf moteur oculaire externe), démyélinisation, syndrome myasthénique, myasthénie grave, méningite aseptique, gastrite, sarcoïdose, duodénite, myosite, myocardite et rhabdomyolyse et anémie aplastique. Des cas de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada et d'hypoparathyroïdie ont été signalés au cours de l'utilisation d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab après l'approbation de commercialisation (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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 en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et administrer des corticostéroïdes. Si l'état du patient s'améliore, reprendre l'administration d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab après avoir réduit progressivement la dose de corticostéroïdes. Cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab en cas de réaction indésirable à médiation immunitaire grave récurrente et de toute réaction indésirable à médiation immunitaire qui met en jeu le pronostic vital.

Des cas d'anémie hémolytique auto-immune, dont certains d'issue fatale, ont été signalés avec OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab (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 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 en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. 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 associés au traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. 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'imagerie par résonance magnétique cardiaque. Une fois le diagnostic établi, il faut cesser l'administration d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. Dans le cas d'une myocardite de grade 3, l'administration d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab doit être cessée définitivement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Un rejet de greffe d'organe solide a été signalé après la mise sur le marché chez des patients traités avec OPDIVO. Le traitement par OPDIVO peut augmenter le risque de rejet chez les bénéficiaires d'une greffe d'organe solide. Il convient de prendre en considération le rapport entre les bénéfices du traitement par OPDIVO 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 chez des patients traités par OPDIVO après une allogreffe de cellules souches.

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

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](#)).

Réactions à la perfusion

OPDIVO peut causer de graves réactions à la perfusion. Ces effets ont été signalés durant les essais cliniques sur OPDIVO en monothérapie et en association avec l'ipilimumab. En présence d'une réaction à la perfusion grave ou mettant en jeu le pronostic vital (grade 3 ou 4), cesser la perfusion d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et administrer un traitement médical approprié. Les patients qui présentent une réaction légère ou modérée à la perfusion peuvent recevoir OPDIVO en monothérapie ou en association avec

l'ipilimumab, mais doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et recevoir une prémédication conforme aux lignes directrices locales relatives à la prophylaxie des réactions à la perfusion.

Surveillance et essais de laboratoire

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

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.

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 (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). 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.

Carcinome épidermoïde de l'œsophage non résécable ou métastatique :

Dans l'étude CHECKMATE-648, un nombre plus élevé de décès a été constaté dans les 4 mois suivant le traitement avec le nivolumab administré en association avec l'ipilimumab, comparativement à la chimiothérapie. Chez les patients qui présentent des caractéristiques de pronostic défavorable et/ou une maladie agressive, le médecin doit, avant le début du traitement, prendre en considération le début d'action retardé de nivolumab lorsqu'il est administré en association avec l'ipilimumab (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

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 et

pendant au moins cinq mois après l'administration de la dernière dose du médicament (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée sur l'administration d'OPDIVO 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 s'est traduite par une augmentation du nombre d'avortements et de la mortalité chez les petits prématurés (voir PARTIE II, [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. OPDIVO n'est pas recommandé pendant la grossesse à moins que les bienfaits cliniques l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'OPDIVO dans la population pédiatrique n'ont pas été établies (< 18 ans) (voir [1 INDICATIONS, 1.1 Enfants](#)); par conséquent, Santé Canada n'a approuvé aucune indication chez les enfants (voir [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Enfants](#)).

7.1.4 Personnes âgées

On n'a signalé aucune différence globale en matière d'innocuité ou d'efficacité entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans). On possède des renseignements limités sur l'innocuité et l'efficacité d'OPDIVO chez les patients atteints de LHC âgés de 65 ans et plus ($n = 7/266$).

Mélanome non résecable ou métastatique :

Parmi les 210 patients répartis au hasard pour recevoir OPDIVO lors de l'étude CHECKMATE-066, 50 % étaient âgés de 65 ans ou plus. Parmi les 272 patients répartis au hasard pour recevoir OPDIVO lors de l'étude CHECKMATE-037, 35 % étaient âgés de 65 ans ou plus. Au cours de l'étude CHECKMATE-067, 37 % des 316 patients répartis aléatoirement pour recevoir OPDIVO étaient âgés de 65 ans ou plus, alors que 41 % des 314 patients répartis aléatoirement pour recevoir OPDIVO en association avec l'ipilimumab étaient âgés de 65 ans

ou plus.

Traitement adjuvant du mélanome :

Parmi les 453 patients répartis aléatoirement pour recevoir OPDIVO au cours de l'étude CHECKMATE-238, 27 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 4 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Les données portant sur les patients âgés de 75 ans ou plus sont trop limitées pour tirer des conclusions.

Parmi les 526 patients répartis aléatoirement pour recevoir OPDIVO au cours de l'étude CHECKMATE-76K, 42 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 15,4 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Les données portant sur les patients âgés de 75 ans ou plus sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population.

CPNPC métastatique :

Parmi les 427 patients atteints de CPNPC répartis aléatoirement pour recevoir OPDIVO au cours des études CHECKMATE-057 et CHECKMATE-017, 38 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 7 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Les données portant sur les patients âgés de 75 ans ou plus sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population.

Parmi les 576 patients répartis aléatoirement pour recevoir OPDIVO à 3 mg/kg toutes les 2 semaines en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg toutes les 6 semaines dans le cadre de l'étude CHECKMATE-227, 48 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 10 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Les données portant sur les patients âgés de 75 ans ou plus sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population. Cependant, on a observé un taux d'abandon plus élevé en raison de réactions indésirables chez les patients âgés de 75 ans ou plus (29,3 %) par rapport à l'ensemble des patients ayant reçu l'association OPDIVO et ipilimumab (18,1 %). Chez les patients ayant reçu une chimiothérapie, le taux d'abandon était de 7,0 % chez ceux âgés de 75 ans ou plus, comparativement à 9,1 % chez l'ensemble des patients.

Parmi les 361 patients répartis aléatoirement pour recevoir OPDIVO à 360 mg toutes les 3 semaines en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg toutes les 6 semaines et un doublet de chimiothérapie à base de platine toutes les 3 semaines (pendant 2 cycles) dans le cadre de l'étude CHECKMATE-9LA, 51 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 10 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Chez les patients ayant reçu OPDIVO en association avec l'ipilimumab et une chimiothérapie, on a observé un taux d'abandon plus élevé en raison de réactions indésirables chez les patients âgés de 75 ans ou plus (43 %) par rapport à l'ensemble des patients (28 %). Chez les patients ayant reçu une chimiothérapie seulement, le taux d'abandon était de 16 % chez ceux âgés de 75 ans ou plus, comparativement à 17 % chez l'ensemble des patients.

Traitement néoadjuvant du CPNPC :

Parmi les 358 patients répartis aléatoirement pour recevoir OPDIVO à 360 mg en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine toutes les 3 semaines pendant 3 cycles dans le cadre de l'étude CHECKMATE-816, 51 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 7 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée en matière d'innocuité ou d'efficacité entre les patients âgés de 65 ans ou plus et les patients âgés de moins de 65 ans.

Mésothéliome pleural malin non résécable :

Parmi les 303 patients répartis aléatoirement pour recevoir OPDIVO à 3 mg/kg toutes les 2 semaines en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg toutes les 6 semaines dans l'étude CHECKMATE-743, 77 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 26 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Les données portant sur les patients âgés de 75 ans ou plus sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population; cependant, un taux plus élevé d'effets indésirables graves et d'abandons du traitement en raison d'effets indésirables chez les patients âgés de 75 ans ou plus (67 % et 36 %, respectivement) a été observé par rapport à l'ensemble des patients qui ont reçu OPDIVO avec l'ipilimumab (51 % et 27 %, respectivement). Chez les patients âgés de 75 ans ou plus qui ont reçu une chimiothérapie, le taux d'effets indésirables graves était de 30 % et le taux d'abandons en raison d'effets indésirables était de 27 %, comparativement à 24 % et 18 %, respectivement, pour les patients âgés de moins de 75 ans.

Adénocarcinome rénal métastatique :

Parmi les 410 patients répartis aléatoirement pour recevoir OPDIVO au cours de l'étude CHECKMATE-025, 37 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 8 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Les données portant sur les patients âgés de 75 ans ou plus sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population. Parmi les 550 patients répartis aléatoirement pour recevoir OPDIVO en association avec l'ipilimumab au cours de l'étude CHECKMATE-214, 38 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 8 % étaient âgés de 75 ans ou plus.

Parmi les 320 patients qui ont reçu OPDIVO en association avec le cabozantinib dans l'étude CHECKMATE-9ER, 41 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 9 % avaient 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée en matière d'innocuité entre les patients plus âgés et les patients plus jeunes.

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

Parmi les 240 patients répartis aléatoirement pour recevoir OPDIVO au cours de l'étude CHECKMATE-141, 28 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 5 % étaient âgés de 75 ans ou plus.

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

Parmi les patients répartis aléatoirement pour recevoir OPDIVO au cours de l'étude CHECKMATE-577, 36 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 5 % étaient âgés de 75 ans ou plus.

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

Sur les 1 581 patients répartis aléatoirement pour recevoir soit OPDIVO en association avec une chimiothérapie (n = 789) soit une chimiothérapie (n = 792) dans l'étude CHECKMATE-649 (cancer de l'estomac, cancer de la jonction œsogastrique ou adénocarcinome œsophagien), 39 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 10 % avaient 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée en matière d'innocuité entre les patients plus âgés et les patients plus jeunes.

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

Parmi les 119 patients répartis au hasard pour recevoir OPDIVO en association avec

l'ipilimumab lors de l'étude CHECKMATE-142, 32 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 9 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Les données portant sur les patients âgés de 65 ans ou plus sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population.

Traitement adjuvant du CU :

Parmi les 353 patients répartis aléatoirement pour recevoir OPDIVO au cours de l'étude CHECKMATE-274, 56 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 19 % étaient âgés de 75 ans ou plus. On n'a signalé aucune différence globale en matière d'efficacité entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

Les données portant sur les patients âgés de 75 ans ou plus sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population. Cependant, des effets indésirables graves toutes causes confondues, y compris des effets indésirables de grade 3 ou 4, ont été observés plus fréquemment chez les patients du groupe OPDIVO qui étaient âgés de 75 ans ou plus (43,9 % et 36,4 %, respectivement) que chez les patients plus jeunes (25,4 % et 27,1 %, respectivement, chez les patients âgés de moins de 65 ans, et 17,7 % et 21,9 %, respectivement, chez les patients âgés de 65 à 75 ans). De plus, des effets indésirables graves de grade 3 ou 4 liés au médicament et des effets indésirables de grade 3 ou 4, toutes causes confondues, menant à l'abandon du traitement ont été signalés plus fréquemment chez les patients âgés de 75 ans ou plus (16,7 % et 19,7 %, respectivement) que chez les groupes de patients plus jeunes (3,9 % et 6,9 %, respectivement, chez les patients âgés de moins de 65 ans, et 7,1 % et 11,5 %, respectivement, chez les patients âgés de 65 à 75 ans).

Carcinome épidermoïde de l'œsophage non résécable ou métastatique :

Parmi les 325 patients répartis aléatoirement pour recevoir OPDIVO en association avec l'ipilimumab lors de l'étude CHECKMATE-648, 43 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 7 % de 75 ans ou plus. Sur les 158 patients répartis aléatoirement pour recevoir OPDIVO en association avec l'ipilimumab, dont le taux d'expression tumorale du PD-L1 de ≥ 1 %, 40 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 5 % de 75 ans ou plus. Parmi tous les patients ayant fait l'objet de la répartition aléatoire, aucune différence globale d'innocuité n'a été signalée entre les patients âgés et les patients plus jeunes; toutefois, on a observé un taux d'abandon plus élevé en raison de réactions indésirables chez les patients âgés de 75 ans ou plus (38 %) par rapport à l'ensemble des patients ayant reçu OPDIVO en association avec l'ipilimumab (23 %). Chez les patients âgés de 75 ans ou plus ayant reçu une chimiothérapie, le taux d'abandon en raison d'effets indésirables était de 33 %, comparativement à 23 % chez l'ensemble des patients.

Parmi les 321 patients répartis aléatoirement pour recevoir OPDIVO en association avec une chimiothérapie lors de l'étude CHECKMATE-648, 48 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 10 % de 75 ans ou plus. Sur les 158 patients répartis au hasard pour recevoir OPDIVO en association avec une chimiothérapie, dont le taux d'expression tumorale du PD-L1 de ≥ 1 %, 47 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 10 % de 75 ans ou plus. Parmi tous les patients ayant fait l'objet de la répartition aléatoire, aucune différence globale d'innocuité n'a été signalée entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Mélanome non résecable ou métastatique :

Dans l'étude CHECKMATE-066, des patients atteints d'un mélanome au stade avancé (non résecable ou métastatique) à gène *BRAF* V600 de type sauvage qui n'avaient jamais été traités ont reçu OPDIVO à raison de 3 mg/kg toutes les 2 semaines (n = 206) ou la dacarbazine à 1 000 mg/m² toutes les 3 semaines (n = 205) (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Les patients traités par OPDIVO 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 OPDIVO et de 2,10 mois (IC à 95 % : 1,87, 2,40) pour la chimiothérapie. Dans cet essai, 47 % des patients ont reçu OPDIVO 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 OPDIVO en monothérapie à une dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines (n = 313) ou l'association OPDIVO à 1 mg/kg et ipilimumab à 3 mg/kg toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses, suivis d'OPDIVO en monothérapie à une dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines (n = 313) ou de l'ipilimumab en monothérapie à une dose de 3 mg/kg toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses (n = 311) à des patients atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique) qui n'avaient jamais été traités (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). La durée médiane du traitement par OPDIVO 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 OPDIVO et de 1 à 4 pour l'ipilimumab). La durée médiane du traitement par OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO 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 résecable ou métastatique) ont reçu OPDIVO 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/m² toutes les 3 semaines ou l'association carboplatine (ASC 6) et paclitaxel à 175 mg/m² toutes les 3 semaines (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Étaient inclus les patients dont la maladie avait évolué pendant ou après un traitement par l'ipilimumab et, en présence d'une mutation *BRAF* V600, pendant ou après un traitement par un inhibiteur de *BRAF*. Les patients traités par OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO pendant plus de 6 mois et 3 % l'ont reçu pendant plus de 1 an.

Traitement adjuvant du mélanome :

L'innocuité d'OPDIVO 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 OPDIVO 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 (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). La durée médiane d'exposition au médicament était de 11,5 mois (IC à 95 % : 11,47, 11,53) chez les patients traités par OPDIVO 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 OPDIVO pendant plus de 6 mois.

L'innocuité d'OPDIVO 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 OPDIVO 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 (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). La durée médiane d'exposition était de 11,0 mois (intervalle : de 0,0 à 12,1) chez les patients traités par OPDIVO 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 OPDIVO pendant plus de 6 mois.

CPNPC métastatique (déjà traité) :

Traitement de deuxième intention du CPNPC métastatique :

OPDIVO 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 antérieure à base de platine (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Les patients ont reçu soit OPDIVO à une dose de 3 mg/kg (n = 131) administrée par voie intraveineuse pendant 60 minutes toutes les 2 semaines, soit le docetaxel à une dose de 75 mg/m² (n = 129) administrée par voie intraveineuse toutes les 3 semaines. La durée médiane du traitement était de 3,3 mois (intervalle : de 1 jour à 21,65+ mois) avec un nombre médian de 8 doses (intervalle : de 1 à 48) chez les patients traités par OPDIVO, 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 OPDIVO 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 (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Les patients ont reçu soit OPDIVO à une dose de 3 mg/kg (n = 287) administrée par voie intraveineuse pendant 60 minutes toutes les 2 semaines, soit le docetaxel à une dose de 75 mg/m² (n = 268) administrée par voie

intraveineuse toutes les 3 semaines. La durée médiane du traitement était de 2,6 mois (intervalle : de 0 à 24,0+ mois) avec un nombre médian de 6 doses (intervalle : de 1 à 52) chez les patients traités par OPDIVO, 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 OPDIVO et chez 15 % des patients recevant le docetaxel.

L'étude CHECKMATE-063 était un essai multinational, multicentrique et à groupe unique mené chez 117 patients atteints d'un CPNPC squameux métastatique dont la maladie avait progressé pendant une chimiothérapie antérieure à base de platine et au moins un autre traitement à action générale (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). La durée médiane du traitement a été de 2,3 mois (intervalle : de 1 jour à 16,1+ mois). Les patients ont reçu un nombre médian de 6 doses (intervalle : de 1 à 34).

CPNPC métastatique (jamais traité) :

Traitement de première intention du CPNPC métastatique :

Étude CHECKMATE-227 :

L'innocuité d'OPDIVO administré en association avec l'ipilimumab a été évaluée dans l'étude CHECKMATE-227, un essai ouvert multicentrique et multicohorte à répartition aléatoire mené auprès de patients atteints d'un CPNPC métastatique ou récurrent jamais traité et ne présentant aucune aberration génomique tumorale touchant *EGFR* ou *ALK* (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Les patients ont reçu OPDIVO à 3 mg/kg par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 2 semaines et l'ipilimumab à 1 mg/kg par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 6 semaines (N = 576) ou un doublet de chimiothérapie à base de platine toutes les 3 semaines pendant 4 cycles (N = 570). La durée médiane du traitement chez les patients recevant l'association OPDIVO et ipilimumab était de 4,2 mois (intervalle : de 1 jour à 25,5 mois); 39 % des patients ont reçu l'association OPDIVO et ipilimumab pendant > 6 mois et 23 %, pendant > 1 an. La durée médiane du traitement chez les patients recevant un doublet de chimiothérapie à base de platine était de 2,6 mois (intervalle : de 1 jour à 37,6+ mois); 24 % des patients ont reçu un doublet de chimiothérapie pendant > 6 mois et 8 %, pendant > 1 an.

Des effets indésirables graves sont survenus chez 52 % des patients recevant OPDIVO en association avec l'ipilimumab, par rapport à 36 % des patients ayant reçu un doublet de chimiothérapie à base de platine. Des effets indésirables menant à l'abandon du traitement à l'étude ont été signalés chez 24 % des patients ayant reçu OPDIVO en association avec l'ipilimumab et chez 15 % des patients ayant reçu un doublet de chimiothérapie à base de platine. En outre, l'administration d'au moins une dose a été suspendue chez 54 % des patients ayant reçu OPDIVO en association avec l'ipilimumab en raison d'un effet indésirable (dose reportée ou réduite), comparativement à 49 % des patients ayant reçu un doublet de chimiothérapie à base de platine.

Les effets indésirables graves les plus fréquents (≥ 2 %) étaient les suivants : pneumonie, diarrhée/colite, pneumonite, hépatite, embolie pulmonaire, insuffisance surrénale et hypophysite. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) étaient les suivants : fatigue, rash, diminution de l'appétit, douleur musculosquelettique, diarrhée/colite, dyspnée, toux,

hépatite, nausées et prurit. Des effets indésirables d'issue fatale sont survenus chez 1,7 % des patients; il s'agissait notamment de pneumonite (4 patients), de myocardite, de lésions rénales aiguës, de choc, d'hyperglycémie, de défaillance polyviscérale et d'insuffisance rénale.

CHECKMATE-9LA :

L'innocuité d'OPDIVO administré en association avec l'ipilimumab et 2 cycles d'un doublet de chimiothérapie à base de platine a été évaluée dans l'étude CHECKMATE-9LA, un essai ouvert multicentrique à répartition aléatoire mené auprès de patients atteints d'un CPNPC métastatique ou récurrent jamais traité et ne présentant aucune aberration tumorale touchant *EGFR* ou *ALK* (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Les patients ont reçu soit OPDIVO à 360 mg administré par voie intraveineuse sur 30 minutes toutes les 3 semaines en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg administré par voie intraveineuse sur 30 minutes toutes les 6 semaines et un doublet de chimiothérapie à base de platine administré toutes les 3 semaines pendant 2 cycles, soit un doublet de chimiothérapie à base de platine administré toutes les 3 semaines pendant 4 cycles. La durée médiane du traitement a été de 6,1 mois (intervalle : de 1 jour à 19,1 mois) pour OPDIVO en association avec l'ipilimumab et un doublet de chimiothérapie à base de platine. Chez les patients qui ont reçu OPDIVO en association avec l'ipilimumab et un doublet de chimiothérapie à base de platine, 50 % ont reçu le traitement à l'étude pendant > 6 mois et 13 %, pendant > 1 an.

Des effets indésirables graves sont survenus chez 56,7 % des patients recevant OPDIVO en association avec l'ipilimumab et un doublet de chimiothérapie à base de platine et chez 41,3 % des patients ayant reçu un doublet de chimiothérapie à base de platine. Les effets indésirables graves les plus fréquents (≥ 2 %) signalés chez les patients traités par OPDIVO en association avec l'ipilimumab et un doublet de chimiothérapie à base de platine étaient les suivants : pneumonie, diarrhée, neutropénie fébrile, anémie, lésion rénale aiguë, douleur musculosquelettique, dyspnée, pneumonite et insuffisance respiratoire. Des effets indésirables fatals liés au traitement sont survenus chez 7 patients ayant reçu OPDIVO en association avec l'ipilimumab et un doublet de chimiothérapie à base de platine et incluaient la toxicité hépatique, l'hépatite, l'insuffisance rénale aiguë, la septicémie, la pneumonite, la diarrhée accompagnée d'hypokaliémie et l'hémoptyisie massive en présence d'une thrombocytopénie. Des effets indésirables menant à l'abandon du traitement à l'étude ont été signalés chez 27,9 % des patients ayant reçu OPDIVO en association avec l'ipilimumab et un doublet de chimiothérapie à base de platine et chez 16,9 % des patients ayant reçu un doublet de chimiothérapie à base de platine. En outre, l'administration d'au moins une dose a été suspendue chez 56,4 % des patients ayant reçu OPDIVO en association avec l'ipilimumab et un doublet de chimiothérapie à base de platine en raison d'un effet indésirable (dose reportée ou réduite), comparativement à 45,8 % des patients ayant reçu un doublet de chimiothérapie à base de platine. Avec un suivi plus long (minimum de 23,3 mois), les résultats relatifs à l'innocuité observés chez les patients traités par OPDIVO en association avec l'ipilimumab et 2 cycles d'un doublet de chimiothérapie à base de platine sont demeurés constants par rapport à l'analyse provisoire prédéterminée.

Traitement néoadjuvant du CPNPC :

Traitement néoadjuvant du CPNPC résécable :

Étude CHECKMATE-816 :

L'innocuité d'OPDIVO 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 (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Les patients ont reçu soit OPDIVO 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, alopecie, hoquet, et neuropathie périphérique.

Des effets indésirables graves sont survenus chez 30 % des patients ayant reçu OPDIVO 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 OPDIVO 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 (\geq 1 %) entraînant l'arrêt permanent d'OPDIVO 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 OPDIVO en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine.

Mésothéliome pleural malin non résécable :

L'innocuité d'OPDIVO en association avec l'ipilimumab a été évaluée dans le cadre de l'étude CHECKMATE-743, un essai ouvert à répartition aléatoire mené auprès de patients atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable jamais traité (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Les patients ont reçu OPDIVO à 3 mg/kg administré par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 2 semaines en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg administré par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 6 semaines pour une durée maximale de 2 ans (N = 300), ou un doublet de chimiothérapie à base de platine toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (N = 284). La durée médiane du traitement chez les patients traités par OPDIVO et l'ipilimumab a été de 5,6 mois (intervalle : de 0 mois à 26,2 mois) et de 3,5 mois (intervalle : de 0 mois à 4,7 mois) chez les patients ayant reçu la chimiothérapie; 48 % des patients ont reçu OPDIVO en association avec l'ipilimumab pendant > 6 mois et 24 %, pendant > 1 an.

Des effets indésirables graves sont survenus chez 49 % des patients recevant OPDIVO en association avec l'ipilimumab, par rapport à 22 % des patients ayant reçu un doublet de chimiothérapie à base de platine. Parmi les patients traités par OPDIVO en association avec l'ipilimumab, les effets indésirables graves les plus fréquents (\geq 2 %) étaient les suivants :

pyrexie, pneumonie, épanchement pleural, colite, pneumonite, lésion rénale aiguë, réaction à la perfusion et diarrhée. Des réactions indésirables mortelles sont survenues chez 3 patients (1 %) traités par OPDIVO en association avec l'ipilimumab et incluaient la pneumonie, l'insuffisance cardiaque aiguë et l'encéphalite.

Le traitement par OPDIVO et/ou l'ipilimumab a été interrompu en raison d'effets indésirables chez 28 % des patients, l'administration de l'ipilimumab seul ayant été interrompue chez 6 % des patients. Le traitement à l'étude a été interrompu en raison d'événements indésirables chez 19 % des patients recevant un doublet de chimiothérapie à base de platine. En outre, l'administration d'au moins une dose a été suspendue en raison d'un effet indésirable (dose reportée ou réduite) chez 52 % des patients traités par OPDIVO en association avec l'ipilimumab comparativement à 42 % des patients ayant reçu un doublet de chimiothérapie à base de platine.

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

L'innocuité d'OPDIVO 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 OPDIVO 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) (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). 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 OPDIVO, 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 OPDIVO et 13 % des patients traités par l'évérolimus. Des effets indésirables graves sont survenus chez 12 % des patients recevant OPDIVO et 13 % des patients recevant l'évérolimus. Les effets indésirables graves les plus fréquents, signalés chez au moins 1 % des patients recevant OPDIVO, étaient les suivants : pneumonite et diarrhée.

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

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

CHECKMATE-214

L'innocuité d'OPDIVO 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 1082 patients atteints d'un adénocarcinome rénal au stade avancé jamais traité ont reçu OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses, puis OPDIVO 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) (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). 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 OPDIVO 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 OPDIVO.

Le traitement à l'étude a été abandonné en raison d'effets indésirables chez 22 % des patients traités par l'association OPDIVO et ipilimumab et 12 % des patients traités par le sunitinib. Des effets indésirables graves sont survenus chez 30 % des patients recevant l'association OPDIVO 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 OPDIVO et ipilimumab et chez 63 % des patients recevant le sunitinib. Parmi les patients recevant OPDIVO 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 Opdivo 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 à OPDIVO en association avec l'ipilimumab, comparativement à quatre chez les patients recevant le sunitinib.

Étude CHECKMATE-9ER

L'innocuité d'OPDIVO 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 OPDIVO 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) (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). 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 OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO en association avec le cabozantinib, on a observé des augmentations de grade 3 et 4 des taux d'ALT (9,8 %) et d'AST (7,9 %) à une fréquence plus élevée qu'avec OPDIVO 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

d'OPDIVO 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 OPDIVO, 2 patients recevant le cabozantinib et 7 patients recevant l'association OPDIVO et cabozantinib (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Des effets indésirables de grade 3-4 sont survenus chez 70 % des patients recevant OPDIVO et le cabozantinib. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 %) de grade 3-4 étaient les suivants : hypertension, hyponatrémie, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, 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 OPDIVO et le cabozantinib. Les effets indésirables graves les plus fréquents (≥ 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 OPDIVO 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 d'OPDIVO, du cabozantinib ou des deux agents sont survenus chez 19,7 % des patients : 6,6 % recevant OPDIVO 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 d'OPDIVO, du cabozantinib ou des deux agents sont survenus chez 83,4 % des patients : 3,1 % recevant OPDIVO 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 d'OPDIVO n'était permise.

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

L'innocuité d'OPDIVO 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 OPDIVO (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/m² suivie de 250 mg/m² une fois par semaine, méthotrexate (n = 46) à raison de 40 à 60 mg/m² une fois par semaine ou docetaxel (n = 52) à raison de 30 à 40 mg/m² une fois par semaine (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). La durée médiane du traitement était de 1,9 mois (intervalle : de 0,03 à 16,1+ mois) chez les patients

ayant reçu OPDIVO 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 OPDIVO pendant plus de 6 mois et 2,5 % l'ont reçu pendant plus de 1an.

Dans l'étude CHECKMATE-141, le traitement à l'étude a été abandonné en raison d'effets indésirables chez 4 % des patients traités par OPDIVO 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 OPDIVO. Des effets indésirables graves sont survenus chez 7 % des patients recevant OPDIVO et 15 % des patients recevant le traitement choisi par l'investigateur.

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

LHc :

L'innocuité d'OPDIVO administré à raison de 3 mg/kg toutes les 2 semaines a été évaluée chez 266 patients adultes atteints de LHc (243 dans l'étude CHECKMATE-205 et 23 dans l'étude CHECKMATE-039) (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). La durée médiane du traitement était de 18,6 mois (intervalle : de 12,1 à 20,5 mois). Les patients ont reçu un nombre médian de 23 doses (intervalle : de 1 à 48 doses).

Le traitement par OPDIVO a été interrompu en raison d'effets indésirables chez 6,4 % des patients. Des effets indésirables graves sont survenus chez 10,9 % des patients recevant le nivolumab. Les effets indésirables graves les plus fréquents, signalés chez au moins 1 % des patients, étaient les réactions liées à la perfusion et la pneumonite.

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

L'innocuité d'OPDIVO 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 (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Dans le cadre de l'étude CHECKMATE-142, 119 patients atteints de CCRm ont reçu l'association OPDIVO à 3 mg/kg et ipilimumab à 1 mg/kg toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses, puis OPDIVO 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) d'OPDIVO et de 4,0 doses (intervalle : de 1 à 4) d'ipilimumab.

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

Le traitement par OPDIVO 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 (≥ 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 d'OPDIVO 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 (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). 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 OPDIVO à 240 mg soit un placebo par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 2 semaines pendant 16 semaines, suivi d'OPDIVO 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 récurrence 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 OPDIVO 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 OPDIVO, 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 OPDIVO et chez 5,8 % des patients recevant le placebo. Des effets indésirables graves sont survenus chez 33 % des patients recevant OPDIVO. Une réaction indésirable grave signalée chez ≥ 2 % des patients qui ont reçu OPDIVO était la pneumonite. Un cas d'infarctus du myocarde mortel est survenu chez un patient traité par OPDIVO qui présentait de multiples maladies concomitantes importantes.

Le traitement par OPDIVO 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 d'OPDIVO 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 (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). 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 OPDIVO en association avec une chimiothérapie ou uniquement une chimiothérapie. Les patients ont reçu l'un des traitements suivants :

- OPDIVO à 240 mg en association avec FOLFOX (fluorouracile, leucovorine et oxaliplatine) toutes les 2 semaines ou FOLFOX toutes les 2 semaines.

- OPDIVO à 360 mg en association avec CapeOX (capécitabine et oxaliplatine) toutes les 3 semaines ou CapeOX toutes les 3 semaines.

Les patients ont reçu OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO 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 mucosité 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 OPDIVO 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 OPDIVO en association avec une chimiothérapie. Le traitement par OPDIVO 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 OPDIVO en association avec une chimiothérapie.

Les effets indésirables graves les plus fréquents, signalés chez ≥ 2 % des patients recevant OPDIVO 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 thrombocytopenie (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 d'OPDIVO 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 OPDIVO 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 (bassiné rénal ou uretère) et présentant un risque élevé de récurrence (voir 14

ESSAIS CLINIQUES). L'étude CHECKMATE-274 comptait 709 patients (353 et 356 répartis aléatoirement dans les groupes OPDIVO et placebo, respectivement), parmi lesquels 699 ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude (351 dans le groupe OPDIVO et 348 dans le groupe placebo). Les patients ont reçu OPDIVO à raison de 240 mg par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 2 semaines jusqu'à l'apparition d'une récurrence 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 OPDIVO 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 OPDIVO. 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 OPDIVO est inconnue.

Le traitement par OPDIVO 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 OPDIVO 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 ≥ 10 % des patients) ont été le rash, la 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 OPDIVO et chez 7,2 % des patients recevant le placebo.

Carcinome épidermoïde de l'œsophage non résecable ou métastatique :

L'innocuité d'OPDIVO 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 résecable, récurrent ou métastatique n'ayant pas reçu de traitement antérieur (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Parmi les patients ayant reçu OPDIVO 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 :

- OPDIVO à 240 mg aux jours 1 et 15, 5-FU (fluorouracile) à 800 mg/m²/jour par voie intraveineuse du jour 1 au jour 5 (durant 5 jours) et cisplatine à 80 mg/m² par voie intraveineuse au jour 1 (d'un cycle de 4 semaines).
- OPDIVO 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/m²/jour par voie intraveineuse du jour 1 au jour 5 (durant 5 jours) et cisplatine à 80 mg/m² par voie intraveineuse au jour 1 (d'un cycle de 4 semaines).

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

Parmi les patients qui ont reçu OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO en association avec l'ipilimumab. Le traitement par OPDIVO et/ou l'ipilimumab 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 OPDIVO 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 OPDIVO 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 résecable ou métastatique : en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine

Parmi les patients qui ont reçu OPDIVO 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).

Des effets indésirables fatals liés au traitement sont survenus chez 5 (1,6 %) patients ayant reçu OPDIVO 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 OPDIVO en association avec une chimiothérapie. Le traitement

par OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO en association avec une chimiothérapie étaient les suivants : nausées, diminution de l'appétit, constipation, stomatite, fatigue, diarrhée et vomissements.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais 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.

OPDIVO 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 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Mélanome non résecable ou métastatique :

Étude CHECKMATE-066 :

Lors de l'étude CHECKMATE066 (OPDIVO en monothérapie), les effets indésirables le plus fréquemment signalés (taux \geq 15 %) ont été la fatigue, les nausées, la diarrhée, le prurit et le rash. La majorité des effets indésirables étaient légers ou modérés (grade 1 ou 2). Le traitement par OPDIVO 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 OPDIVO.

Le

Tableau 10 présente la liste des effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients lors de l'étude CHECKMATE-066.

Tableau 10 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude CHECKMATE-066

| Classe de système organique/ terme privilégié | OPDIVO (n = 206) | | Dacarbazine (n = 205) | |
|---|---------------------|------------|--------------------------|------------|
| | Tous grades | Grades 3-4 | Tous grades | Grades 3-4 |
| Pourcentage (%) de patients ^a | | | | |
| Troubles généraux et réactions au point d'administration | | | | |
| Fatigue | 30,1 | 0 | 25,4 | 1,5 |
| Pyrexie | 7,3 | 0 | 5,4 | 0,5 |
| Œdème | 3,4 | 0,5 | 1,0 | 0 |
| Troubles gastro-intestinaux | | | | |
| Nausées | 16,5 | 0 | 41,5 | 0 |
| Diarrhée | 16,0 | 1,0 | 15,6 | 0,5 |
| Constipation | 10,7 | 0 | 12,2 | 0 |
| Vomissements | 6,3 | 0,5 | 21,0 | 0,5 |
| Douleur abdominale | 4,4 | 0 | 2,4 | 0 |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés | | | | |
| Rash | 20,9 | 1,0 | 4,9 | 0 |
| Prurit | 17,0 | 0,5 | 5,4 | 0 |
| Vitiligo | 10,7 | 0 | 0,5 | 0 |
| Érythème | 6,3 | 0 | 2,0 | 0 |
| Sécheresse de la peau | 4,4 | 0 | 1,0 | 0 |
| Alopécie | 3,4 | 0 | 1,0 | 0 |
| Troubles du système nerveux | | | | |
| Maux de tête | 4,4 | 0 | 7,3 | 0 |
| Neuropathie périphérique | 2,9 | 0 | 5,4 | 0 |
| Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif | | | | |
| Douleur musculosquelettique | 8,7 | 0,5 | 2,9 | 0 |
| Arthralgie | 5,8 | 0 | 1,5 | 0 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | | |
| Diminution de l'appétit | 5,3 | 0 | 9,3 | 0 |
| Hyperglycémie | 1,5 | 1,0 | 0 | 0 |
| Troubles endocriniens | | | | |
| Hypothyroïdie | 4,4 | 0 | 0,5 | 0 |
| Hyperthyroïdie | 3,4 | 0,5 | 0 | 0 |
| Hypopituitarisme | 1,5 | 0 | 0 | 0 |
| 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 (OPDIVO 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 OPDIVO en association avec l'ipilimumab ou dans celui recevant OPDIVO 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 OPDIVO en association avec l'ipilimumab (71,2 %) que dans les groupes recevant OPDIVO 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 OPDIVO en association avec l'ipilimumab (48,6 %) que dans les groupes recevant OPDIVO 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 OPDIVO en association avec l'ipilimumab (47,0 %) que dans les groupes recevant OPDIVO 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 OPDIVO en association avec l'ipilimumab, OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO 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 11 présente la liste des effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients ayant reçu OPDIVO ou l'ipilimumab au cours de l'étude CHECKMATE-067.

Tableau 11 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude CHECKMATE-067

| Classe de système organique Terme privilégié | OPDIVO + ipilimumab (n = 313) | | OPDIVO (n = 313) | | Ipilimumab (n = 311) | |
|---|----------------------------------|------------|---------------------|------------|-------------------------|------------|
| | Tous grades | Grades 3-4 | Tous grades | Grades 3-4 | Tous grades | Grades 3-4 |
| Pourcentage (%) de patients ^a | | | | | | |
| Troubles généraux et réactions au point d'administration | | | | | | |
| Fatigue | 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 |
| 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 d'OPDIVO et d'OPDIVO en association avec l'ipilimumab.

Étude CHECKMATE-037 :

Lors de l'étude CHECKMATE037 (OPDIVO 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 OPDIVO a été interrompu en raison d'effets indésirables chez 2 % des patients recevant OPDIVO 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 OPDIVO. Des effets indésirables graves sont survenus chez 6 % des patients recevant OPDIVO. Des réactions indésirables de grade 3 et 4 sont survenues chez 5 % des patients recevant OPDIVO.

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 OPDIVO (27/268; 10,1 %, tous grades confondus, 4,1 % pour les EI de grade 3 à 5) que dans le groupe recevant la chimiothérapie (1/102; 1 %, tous grades confondus) au sein de la population atteinte d'un mélanome métastatique après le traitement par un inhibiteur de CTLA4/BRAF (étude CHECKMATE037). Le taux d'incidence des événements cardiaques par 100 années-personnes d'exposition a été de 13,4 dans le groupe traité par OPDIVO 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 OPDIVO par rapport à 0 dans le groupe recevant la chimiothérapie. Un effet indésirable cardiaque grave (arythmie ventriculaire) a été considéré comme lié à OPDIVO par les investigateurs.

Lors de l'analyse finale de l'étude CHECKMATE037, 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 d'OPDIVO.

Le Tableau 12 présente la liste des effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients lors de l'étude CHECKMATE-037.

Tableau 12 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude CHECKMATE-037

| Classe de système organique Terme privilégié | OPDIVO (n = 268) | | Chimiothérapie (n = 102) | |
|---|---------------------|---------------|-----------------------------|---------------|
| | Tous grades | Grades 3-4 | Tous grades | Grades 3-4 |
| Pourcentage (%) de patients ^a | | | | |
| Troubles généraux et réactions au point d'administration | | | | |
| Fatigue | 29,5 | 0,7 | 40,2 | 3,9 |
| Pyrexie | 3,4 | 0 | 4,9 | 1,0 |
| 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 |
| 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 CHECKMATE066 et CHECKMATE-037. La fréquence des effets indésirables cardiaques était plus faible dans le groupe OPDIVO 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 d'OPDIVO 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 $\geq 10\%$) dans le groupe recevant OPDIVO ont été la fatigue, le rash, la diarrhée, le prurit, les 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 OPDIVO 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 OPDIVO et 42 % des patients traités par l'ipilimumab. Dans le groupe OPDIVO, les réactions indésirables ayant entraîné l'abandon du traitement le plus fréquemment signalées (fréquence $\geq 1\%$) 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 OPDIVO. Les réactions indésirables ayant entraîné le retard de l'administration du médicament le plus fréquemment signalées (fréquence $\geq 1\%$) 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 OPDIVO et chez 31 % de ceux recevant l'ipilimumab. Les réactions indésirables graves le plus fréquemment signalées (fréquence $\geq 0,5\%$) chez les patients traités par OPDIVO ont été la diarrhée (0,7 %) et la pneumonite (0,7 %).

Le Tableau 13 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 d'OPDIVO.

Tableau 13 : Réactions indésirables signalées chez au moins 1 % des patients de l'étude CHECKMATE-238

| Classe de système organique terme privilégié | OPDIVO (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 |
| 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 $\geq 10\%$) dans le groupe recevant OPDIVO 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 OPDIVO et chez 2,3 % des patients recevant le placebo. Un effet indésirable fatal est survenu chez 1 patient (0,2 %) traité par OPDIVO (insuffisance cardiaque et lésion rénale aiguë).

Des réactions indésirables graves sont survenues chez 4,8 % des patients traités par OPDIVO et chez 1,1 % des patients recevant le placebo. Les réactions indésirables graves le plus fréquemment signalées (fréquence $> 1\%$) chez les patients traités par OPDIVO 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 OPDIVO et chez 2,7 % des patients recevant le placebo. Dans le groupe OPDIVO, les réactions indésirables ayant entraîné l'abandon du traitement le plus fréquemment signalées (fréquence $\geq 1\%$) 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 OPDIVO. Les réactions indésirables ayant entraîné le retard de l'administration du médicament le plus fréquemment signalées (fréquence $\geq 1\%$) chez les patients traités par OPDIVO 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 14 présente la liste des réactions indésirables survenues chez au moins 1 % des patients traités par OPDIVO lors de l'étude CHECKMATE-76K (7,8 mois de suivi minimum).

Tableau 14 : Réactions indésirables signalées chez au moins 1 % des patients de l'étude CHECKMATE 76K

| Classe de système organique terme privilégié | OPDIVO (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 |
| 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 thyroestimuline | 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 thyroestimuline | 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.
- 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 OPDIVO 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 ≥ 10 %) ont été la fatigue, les nausées, le rash et la diminution de

l'appétit (Tableau 15). La majorité des réactions indésirables au médicament étaient légères ou modérées (grade 1 ou 2).

Le Tableau 15 présente la liste des effets indésirables liés au médicament survenus chez au moins 1 % des patients traités par OPDIVO au cours des études CHECKMATE-017 et CHECKMATE-057.

Tableau 15 : Effets indésirables liés au médicament signalés chez au moins 1 % des patients des études CHECKMATE-017 et CHECKMATE-057

| Effet indésirable | OPDIVO (n = 418) | | Docetaxel (n = 397) | |
|---|---------------------|------------|------------------------|------------|
| | Tous grades | Grades 3-4 | Tous grades | Grades 3-4 |
| Pourcentage (%) de patients | | | | |
| Troubles généraux et réactions au point d'administration | | | | |
| Fatigue ^a | 26 | 1 | 45 | 8 |
| Pyrexie | 3 | 0 | 7 | 0,3 |
| Œdème ^b | 3 | 0 | 11 | 0,3 |
| Troubles gastro-intestinaux | | | | |
| Nausées | 11 | 0,5 | 25 | 1 |
| Diarrhée | 8 | 0,5 | 22 | 2 |
| Vomissements | 5 | 0 | 9 | 0,3 |
| Constipation | 4 | 0 | 7 | 0,5 |
| Stomatite | 3 | 0 | 14 | 2 |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés | | | | |
| Rash ^c | 11 | 0,7 | 10 | 0,8 |
| Prurit | 7 | 0 | 1 | 0 |
| Urticaire | 1 | 0 | 0,5 | 0 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | | |
| Diminution de l'appétit | 11 | 0,2 | 17 | 1 |
| Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif | | | | |
| Douleur musculosquelettique ^d | 6 | 0,2 | 18 | 1 |
| Arthralgie ^e | 6 | 0 | 6 | 0 |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | | | |
| Pneumonite | 4 | 1 | 0,5 ^f | 0,3 |
| Toux | 4 | 0,2 | 1 | 0 |
| Dyspnée | 3 | 0,5 | 3 | 0,3 |
| Troubles du système nerveux | | | | |
| Neuropathie périphérique | 4 | 0 | 22 | 2 |
| Maux de tête | 1 | 0 | 2 | 0 |
| Troubles endocriniens | | | | |
| Hypothyroïdie | 6 | 0 | 0 | 0 |

| | | | | |
|---|---|---|---|-----|
| Hyperthyroïdie | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Blessure, empoisonnement et complications liées à une intervention | | | | |
| Réactions liées à la perfusion | 2 | 0 | 2 | 0,3 |

^a Inclut l'asthénie.

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

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

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

^e Inclut l'arthrite et l'arthrose.

^f Inclut un cas de grade 5.

Essai sur le CPNPC squameux métastatique :

Les effets indésirables les plus fréquents (signalés chez au moins 10 % des patients) pendant l'étude CHECKMATE-063 étaient la fatigue, la diminution de l'appétit, les nausées, la diarrhée et le rash.

CPNPC métastatique (jamais traité) :

Étude CHECKMATE-227 :

Le Tableau 16 présente la liste des effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients traités par l'association OPDIVO et ipilimumab dans le cadre de l'étude CHECKMATE-227.

Tableau 16 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients traités par OPDIVO en association avec l'ipilimumab dans le cadre de l'étude CHECKMATE-227

| Classe de système organique Terme privilégié | OPDIVO + ipilimumab (n = 576) | | Doublet de chimiothérapie à base de platine (n = 570) | |
|---|----------------------------------|------------|--|------------|
| | 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 | 28,0 | 3,1 | 8,4 | 0,2 |
| Prurit | 14,2 | 0,5 | 1,1 | 0 |
| Sécheresse de la peau | 5,4 | 0,2 | 1,1 | 0 |
| Érythème | 1,9 | 0,2 | 0,5 | 0 |
| Eczéma ^c | 1,4 | 0,5 | 0 | 0 |
| Prurit généralisé | 1,0 | 0 | 0,2 | 0 |
| Troubles généraux et réactions au point d'administration | | | | |
| Fatigue ^d | 23,8 | 3,0 | 31,1 | 2,3 |
| Pyrexie | 7,5 | 0,3 | 3,2 | 0 |
| Œdème ^e | 2,8 | 0 | 5,8 | 0 |
| Malaise | 1,6 | 0 | 3,9 | 0 |

| | | | | |
|---|------------------|-----|------|-----|
| Frissons | 1,2 | 0 | 0,2 | 0 |
| Xérose | 1,0 | 0 | 0 | 0 |
| Troubles gastro-intestinaux | | | | |
| Diarrhée | 17,0 | 1,7 | 9,6 | 0,7 |
| Nausées | 9,9 | 0,5 | 36,1 | 2,1 |
| Vomissements | 4,9 | 0,3 | 13,5 | 2,3 |
| Constipation | 4,5 | 0 | 14,9 | 0,4 |
| Stomatite ^f | 3,5 | 0,2 | 8,9 | 1,1 |
| Douleur abdominale ^g | 2,8 | 0,2 | 2,6 | 0 |
| Sécheresse de la bouche | 2,8 | 0 | 0,4 | 0 |
| Colite | 2,3 | 0,7 | 0 | 0 |
| Pancréatite ^h | 1,0 | 0,7 | 0 | 0 |
| Troubles endocriniens | | | | |
| Hypothyroïdie | 12,5 | 0,3 | 0 | 0 |
| Hyperthyroïdie | 8,3 | 0 | 0 | 0 |
| Insuffisance surrénale | 3,3 | 1,7 | 0 | 0 |
| Hypophysite | 2,1 | 1,0 | 0 | 0 |
| Hypopituitarisme | 1,2 | 0,5 | 0 | 0 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | | |
| Diminution de l'appétit | 13,2 | 0,7 | 19,6 | 1,2 |
| Hyponatrémie | 3,1 | 1,7 | 1,9 | 0,5 |
| Déshydratation | 1,2 | 0,5 | 1,2 | 0,2 |
| Hypoalbuminémie | 1,2 | 0 | 1,1 | 0,2 |
| Hypokaliémie | 1,2 | 0,3 | 1,1 | 0,4 |
| Diabète sucré | 1,0 | 0,7 | 0 | 0 |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | | | |
| Pneumonite ⁱ | 8,3 ^o | 3,3 | 1,1 | 0,5 |
| Dyspnée | 2,6 | 0,2 | 1,4 | 0 |
| Toux | 2,1 | 0,2 | 0,4 | 0 |
| Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif | | | | |
| Arthralgie | 5,0 | 0,7 | 0,4 | 0 |
| Douleur musculosquelettique ^j | 4,2 | 0,2 | 2,6 | 0 |
| Arthrite ^k | 1,4 | 0,7 | 0 | 0 |
| Troubles du système immunitaire | | | | |
| Réaction liée à la perfusion | 3,3 | 0 | 0,9 | 0,2 |
| Épreuves de laboratoire | | | | |
| Augmentation des taux de transaminases ^l | 11,5 | 4,5 | 5,8 | 0,2 |
| Hausse du taux de lipase | 7,5 | 4,0 | 0,9 | 0,4 |
| Hausse du taux d'amylase | 6,3 | 3,0 | 0,9 | 0,2 |
| Hausse du taux de créatinine sanguine | 2,4 | 0 | 3,3 | 0 |
| Hausse du taux de phosphatase alcaline sanguine | 2,3 | 0,7 | 1,1 | 0 |
| Perte de poids | 2,1 | 0,2 | 1,8 | 0,2 |

| | | | | |
|---|-----|-----|------|------|
| Baisse du nombre de leucocytes | 1,6 | 0 | 0,2 | 0 |
| Hausse du taux de thyroestimuline | 1,0 | 0 | 0 | 0 |
| Troubles hépatobiliaires | | | | |
| Hépatite | 2,1 | 1,9 | 0 | 0 |
| Troubles du système nerveux | | | | |
| Dysgueusie | 2,1 | 0 | 5,1 | 0 |
| Maux de tête | 1,9 | 0 | 1,4 | 0 |
| Paresthésie | 1,4 | 0 | 1,9 | 0 |
| Troubles rénaux et urinaires | | | | |
| Insuffisance rénale (y compris lésion rénale aiguë) | 1,4 | 0,3 | 1,4 | 0,4 |
| Troubles sanguins et lymphatiques | | | | |
| Anémie ^m | 4,0 | 1,4 | 33,3 | 11,6 |
| Thrombocytopénie ⁿ | 1,4 | 0,3 | 17,9 | 7,7 |
| Infections et infestations | | | | |
| Conjonctivite | 1,0 | 0 | 1,8 | 0 |
| Troubles du système immunitaire | | | | |
| Réaction liée à la perfusion | 3,3 | 0 | 0,9 | 0,2 |
| Troubles hépatobiliaires | | | | |
| Hépatite | 2,1 | 1,9 | 0 | 0 |
| Troubles de la vue | | | | |
| Sécheresse oculaire | 1,6 | 0 | 1,2 | 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 le rash maculopapuleux, le rash érythémateux, le rash maculaire, le rash papuleux, le rash pustuleux, le rash exfoliatif, le rash prurigineux, le rash généralisé, le rash nodulaire, la dermatite, la dermatite auto-immune, la dermatite acnéiforme, la dermatite allergique, la dermatite atopique, la dermatite bulleuse, la dermatite psoriasiforme et l'éruption médicamenteuse.

c Inclut l'eczéma, l'eczéma dyshydrosiforme et l'eczéma nummulaire.

d Inclut la fatigue et l'asthénie.

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

f Inclut la stomatite, l'ulcération buccale et l'inflammation des muqueuses.

g 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.

h Inclut la pancréatite, la pancréatite auto-immune et la pancréatite aiguë.

i Inclut la pneumonite et la pneumopathie interstitielle.

j 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.

k Inclut l'arthrite, l'arthrite auto-immune et la polyarthrite.

l Inclut la hausse des taux de transaminases, la hausse du taux d'alanine aminotransférase et la hausse du taux d'aspartate aminotransférase.

m Inclut l'anémie, l'augmentation du taux d'hémoglobine et l'anémie ferriprive.

n Inclut la thrombocytopénie et la diminution du nombre de plaquettes.

o Inclut quatre cas de grade 5.

CHECKMATE-9LA :

Dans l'étude CHECKMATE-9LA, les réactions indésirables le plus fréquemment signalées (fréquence $\geq 10\%$) chez les patients qui ont reçu OPDIVO en association avec l'ipilimumab et

un doublet de chimiothérapie à base de platine étaient les suivants : fatigue, nausées, rash, anémie, diarrhée, prurit, diminution de l'appétit, hypothyroïdie, neutropénie et vomissements.

Le Tableau 17 présente la liste des effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients traités par OPDIVO en association avec l'ipilimumab et un doublet de chimiothérapie à base de platine lors de l'étude CHECKMATE-9LA.

Tableau 17 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients traités par OPDIVO en association avec l'ipilimumab et un doublet de chimiothérapie à base de platine lors de l'étude CHECKMATE-9LA

| Classe de système organique Terme privilégié | OPDIVO et ipilimumab et doublet de chimiothérapie à base de platine (n = 358) | | Doublet de chimiothérapie à base de platine (n = 349) | |
|---|--|---------------|--|---------------|
| | Tous grades | Grades 3-4 | Tous grades | Grades 3-4 |
| Pourcentage (%) de patients ^a | | | | |
| Troubles gastro-intestinaux | | | | |
| Nausées | 26,3 | 1,4 | 36,1 | 0,9 |
| Diarrhée | 20,4 ⁿ | 3,9 | 12,0 | 1,1 |
| Vomissements | 13,1 | 1,7 | 14,6 | 1,4 |
| Constipation | 8,9 | 0 | 10,9 | 0 |
| Stomatite | 6,4 | 0,6 | 4,6 | 0,9 |
| Douleur abdominale ^b | 4,2 | 0,3 | 4,0 | 0 |
| Colite | 3,4 | 1,4 | 0,3 | 0 |
| Sécheresse de la bouche | 2,2 | 0 | 0 | 0 |
| Pancréatite | 1,1 | 0,8 | 0 | 0 |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés | | | | |
| Rash ^c | 25,4 | 3,6 | 4,9 | 0,3 |
| Prurit | 18,4 | 0,8 | 1,1 | 0 |
| Alopécie | 8,9 | 0,8 | 8,9 | 0,6 |
| Sécheresse de la peau | 3,6 | 0 | 0,3 | 0 |
| Érythème | 1,7 | 0 | 0,6 | 0 |
| Urticaire | 1,4 | 0 | 0,3 | 0 |
| Sueurs nocturnes | 1,1 | 0 | 0 | 0 |
| Toxicité cutanée | 1,1 | 0 | 0,3 | 0 |
| Troubles généraux et réactions au point d'administration | | | | |
| Fatigue ^d | 36,0 | 3,1 | 28,1 | 2,9 |
| Pyrexie | 5,6 | 0 | 3,2 | 0,3 |
| Malaise | 2,5 | 0 | 4,3 | 0 |
| Œdème ^e | 1,7 | 0 | 5,2 | 0 |
| Troubles sanguins et lymphatiques | | | | |
| Anémie | 22,6 | 5,6 | 37,5 | 13,8 |
| Neutropénie | 13,7 | 8,7 | 20,3 | 11,5 |
| Thrombocytopénie | 6,7 | 3,1 | 13,5 | 3,4 |

| | | | | |
|---|------|------|------|-----|
| Neutropénie fébrile | 3,9 | 3,9 | 3,2 | 2,9 |
| Lymphopénie ⁱ | 2,0 | 0,3 | 1,4 | 0,3 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | | |
| Diminution de l'appétit | 15,6 | 1,1 | 15,2 | 1,1 |
| Déshydratation | 3,1 | 1,4 | 2, | 0,6 |
| Hypomagnésémie | 2,8 | 0 | 3,2 | 0 |
| Hypoalbuminémie | 1,7 | 0 | 0,9 | 0 |
| Hypokaliémie | 1,4 | 0 | 1,4 | 0,3 |
| Hyponatrémie | 1,4 | 0,6 | 1,1 | 1,1 |
| Hypophosphatémie | 1,1 | 0,3 | 0 | 0 |
| Troubles endocriniens | | | | |
| Hypothyroïdie | 14,5 | 0,3 | 1 | 0 |
| Hyperthyroïdie | 7,5 | 0 | 0 | 0 |
| Insuffisance surrénale | 3,6 | 1,4 | 0 | 0 |
| Hypophysite | 1,4 | 0,8 | 0 | 0 |
| Thyroïdite | 1,4 | 0 | 0 | 0 |
| Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif | | | | |
| Douleur musculosquelettique ^j | 8,9 | 0,3 | 6,3 | 0 |
| Arthralgie | 7,3 | 0,3 | 3,4 | 0,3 |
| Arthrite ^k | 1,7 | 0,6 | 0,3 | 0 |
| Troubles du système nerveux | | | | |
| Dysgueusie | 3,9 | 0 | 2,6 | 0 |
| Neuropathie périphérique | 3,9 | 0 | 6,9 | 0,3 |
| Étourdissements | 3, | 0 | 0,9 | 0 |
| Maux de tête | 2,0 | 0,3 | 0,6 | 0 |
| Paresthésie | 1,11 | 0 | 3,7 | 0 |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | | | |
| Pneumonite | 5,3 | 1,4 | 1,1 | 0,3 |
| Dyspnée | 2,5 | 0,6 | 1,1 | 0 |
| Toux | 1,4 | 0 | 0,3 | 0 |
| Infections et infestations | | | | |
| Conjonctivite | 2,2 | 0 | 2,3 | 0 |
| Pneumonie | 1,7 | 0,6 | 0,9 | 0,9 |
| Folliculite | 1,1 | 0 | 0 | 0 |
| Candidose buccale | 1,1 | 0 | 0,9 | 0 |
| Infection des voies respiratoires | 1,1 | 0,8 | 0,9 | 0,3 |
| Troubles hépatobiliaires | | | | |
| Hépatotoxicité | 2,8 | 1,4 | 0,6 | 0 |
| Hépatite | 1,7 | 1, | 0 | 0 |
| Lésion hépatocellulaire | 1,4 | 0,84 | 0,3 | 0 |
| Troubles du système immunitaire | | | | |
| Réactions liées à la perfusion | 3,4 | 0,6 | 0,9 | 0,6 |
| Hypersensibilité | 1,7 | 0 | 0,3 | 0 |

Épreuves de laboratoire

| | | | | |
|---|-----|-----|-----|-----|
| Augmentation des taux de transaminases ^m | 8,1 | 2,0 | 4,3 | 0,6 |
| Hausse du taux d'amylase | 5,0 | 2,2 | 1,4 | 0 |
| Hausse du taux de lipase | 5,0 | 3,6 | 0,9 | 0,3 |
| Hausse du taux de créatinine sanguine | 4,5 | 0,3 | 4,0 | 0 |
| Perte de poids | 3,9 | 0 | 2,3 | 0 |
| Hausse du taux de phosphatase alcaline sanguine | 2,8 | 0 | 2,6 | 0 |
| Baisse du nombre de leucocytes | 2,0 | 0,8 | 2,3 | 0,6 |
| Hausse du taux de thyroïdostimuline | 2,8 | 0 | 0 | 0 |

Troubles rénaux et urinaires

| | | | | |
|---------------------|-----|-----|-----|-----|
| Lésion rénale aiguë | 1,7 | 1,4 | 1,4 | 0,6 |
| Insuffisance rénale | 1,7 | 0,3 | 0,6 | 0,6 |

Troubles oculaires

| | | | | |
|---------------------|-----|---|-----|---|
| Sécheresse oculaire | 1,7 | 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 (CTCAE, version 4.0).
- 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.
- Inclut le rash, le rash maculopapuleux, le rash érythémateux, le rash maculaire, le rash papuleux, le rash prurigineux, le rash généralisé, le rash morbilliforme, la dermatite, la dermatite acnéiforme, la dermatite allergique, la dermatite atopique, la dermatite bulleuse et l'éruption médicamenteuse.
- Inclut la fatigue et l'asthénie.
- Inclut l'œdème, l'œdème périphérique, l'œdème généralisé, l'enflure périphérique et l'enflure.
- Inclut l'anémie, l'augmentation du taux d'hémoglobine et l'anémie ferriprive.
- Inclut la neutropénie et la diminution du nombre de neutrophiles
- Inclut la thrombocytopénie et la diminution du nombre de plaquettes.
- Inclut la lymphopénie et la diminution du nombre de lymphocytes.
- Inclut la douleur musculosquelettique, la dorsalgie, la douleur osseuse, la douleur thoracique musculosquelettique, la myalgie, la douleur cervicale, la douleur aux extrémités et la douleur à la colonne vertébrale
- Inclut l'arthrite et la polyarthrite.
- Inclut l'infection des voies respiratoires, l'infection des voies respiratoires supérieures, la rhinopharyngite, la pharyngite et la rhinite.
- Inclut la hausse des taux de transaminases, la hausse du taux d'alanine aminotransférase et la hausse du taux d'alanine aminotransférase.
- 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 $\geq 10\%$) chez les patients qui ont reçu OPDIVO 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, alopecie et neuropathie périphérique.

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

Tableau18 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients traités par OPDIVO en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine lors de l'étude CHECKMATE-816

| Classe de système organique Terme privilégié | OPDIVO et doublet de chimiothérapie à base de platine (n = 176) | | Doublet de chimiothérapie à base de platine (n = 176) | |
|---|--|---------------|--|---------------|
| | 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 |
| 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.

Mésothéliome pleural malin non résécable :

Dans l'étude CHECKMATE-743, les réactions indésirables le plus fréquemment signalées (fréquence $\geq 10\%$) chez les patients qui ont reçu OPDIVO en association avec l'ipilimumab et une chimiothérapie étaient les suivants : rash, fatigue, diarrhée, prurit, hypothyroïdie et nausées.

Tableau 19 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients traités par OPDIVO en association avec l'ipilimumab dans le cadre de l'étude CHECKMATE-743

| Classe de système organique Terme privilégié | OPDIVO et ipilimumab (n = 300) | | Chimiothérapie (n = 284) | |
|---|-----------------------------------|---------------|-----------------------------|---------------|
| | 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 | 27,3 | 2,3 | 7,8 | 0,4 |
| Prurit ^c | 16,3 | 1,0 | 0,4 | 0 |
| Sécheresse de la peau | 2,3 | 0 | 0,4 | 0 |
| Érythème | 2,0 | 0 | 1,8 | |
| Troubles gastro-intestinaux | | | | |
| Diarrhée ^d | 22,0 | 5,3 | 8,1 | 1,1 |
| Nausées | 10,0 | 0,3 | 36,6 | 2,5 |
| Constipation | 4,0 | 0 | 14,8 | 0,4 |
| Douleur abdominale ^e | 3,0 | 0 | 3,5 | 0,4 |
| Sécheresse de la bouche | 2,7 | 0 | 0,4 | 0 |
| Vomissements | 2,7 | 0 | 14,4 | 2,1 |
| Stomatite ^f | 2,0 | 0 | 8,5 | 1,1 |
| Dyspepsie ^g | 1,0 | 0 | 1,1 | 0 |
| Pancréatite ^h | 1,0 | 0 | 0 | 0 |
| Troubles généraux et réactions au point d'administration | | | | |
| Fatigue ⁱ | 21,7 | 1,0 | 33,1 | 5,6 |
| Pyrexie ^j | 5,3 | 0 | 1,8 | 0,4 |
| Œdème ^k | 3,3 | 0 | 3,5 | 0 |
| Frissons | 1,7 | 0 | 0 | 0 |
| Xérose | 1,7 | 0 | 0 | 0 |
| Symptômes pseudogrippaux | 1,0 | 0 | 0 | 0 |
| Épreuves de laboratoire | | | | |
| Hausse du taux de lipase | 6,7 | 4,3 | 0,4 | 0,4 |
| Augmentation des taux de transaminases ^l | 6,7 | 2,0 | 1,1 | 0 |

| | | | | |
|---|------|-----|------|------|
| Hausse du taux d'amylose | 5,7 | 2,3 | 0,4 | 0 |
| Hausse du taux de créatinine sanguine | 4,0 | 0 | 4,9 | 0 |
| Hausse du taux de phosphatase alcaline sanguine | 2,7 | 0,3 | 0,7 | 0 |
| Hausse du taux sanguin de bilirubine | 1,3 | 0,3 | 0 | 0 |
| Hausse de la gamma-glutamyltransférase | 1,3 | 0,7 | 0,4 | 0 |
| Troubles endocriniens | | | | |
| Hypothyroïdie ^m | 12,0 | 0 | 0 | 0 |
| Hyperthyroïdie | 3,7 | 0 | 0 | 0 |
| Insuffisance surrénale | 2,0 | 0,3 | 0 | 0 |
| Hypophysite | 2,0 | 0 | 0 | 0 |
| Hypopituitarisme | 2,0 | 1,0 | 0 | 0 |
| Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif | | | | |
| Douleur musculosquelettique ⁿ | 10,7 | 0,3 | 1,8 | 0 |
| Arthralgie | 7,3 | 0,3 | 0 | 0 |
| Arthrite ^o | 2,0 | 1,0 | 0 | 0 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | | |
| Diminution de l'appétit | 9,7 | 0,7 | 17,6 | 0,7 |
| Hyponatrémie | 1,7 | 0,7 | 2,1 | 0,7 |
| Hyperglycémie | 1,0 | 0,3 | 0,7 | 0 |
| Hypokaliémie ^p | 1,0 | 0 | 0,7 | 0 |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | | | |
| Pneumonite ^q | 6,7 | 0,7 | 0 | 0 |
| Dyspnée ^r | 1,7 | 0 | 0,7 | 0,4 |
| Toux ^s | 1,3 | 0 | 0,7 | 0 |
| Blessure, empoisonnement et complications liées à une intervention | | | | |
| Réaction liée à la perfusion | 8,0 | 1,0 | 0,7 | 0 |
| Troubles hépatobiliaires | | | | |
| Fonction hépatique anormale | 3,0 | 1,7 | 0,7 | 0 |
| Hépatite ^t | 2,3 | 1,7 | 0 | 0 |
| Lésions au foie d'origine médicamenteuse | 1,0 | 0,7 | 0,4 | 0 |
| Troubles du système nerveux | | | | |
| Maux de tête | 1,3 | 0 | 0,7 | 0 |
| Etourdissements ^u | 1,0 | 0 | 2,1 | 0 |
| Dysgueusie | 1,0 | 0 | 6,7 | 0 |
| Neuropathie périphérique ^v | 1,0 | 0 | 3,5 | 0 |
| Troubles sanguins et lymphatiques | | | | |
| Anémie ^w | 2,0 | 0,3 | 36,3 | 11,3 |
| Thrombocytopénie ^x | 1,3 | 0,7 | 10,2 | 4,2 |
| Eosinophilie | 1,0 | 0 | 0 | 0 |
| Lymphopénie ^y | 1,0 | 0 | 2,1 | 0,7 |
| Troubles du système immunitaire | | | | |
| Hypersensibilité ^z | 4,0 | 0,3 | 1,8 | 0 |
| Troubles rénaux et urinaires | | | | |

| Lésion rénale aiguë | 2,0 | 1,3 | 1,1 | 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 le rash, l'acné, la dermatite, la dermatite acnéiforme, la dermatite allergique, la dermatite de contact, l'eczéma, le rash érythémateux, le rash maculaire, le rash maculopapuleux, le rash papuleux, le rash prurigineux, l'exfoliation cutanée, la réaction cutanée, la toxicité cutanée, l'éruption cutanée toxique et l'urticaire. | | | |
| c. | Inclut le prurit et le prurit allergique. | | | |
| d. | Inclut la diarrhée, la colite, la colite ulcéreuse, l'entérite et l'entérocolite. | | | |
| 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 douleur gastro-intestinale. | | | |
| 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 pancréatite et la pancréatite auto-immune. | | | |
| i. | Inclut la fatigue et l'asthénie. | | | |
| j. | Inclut la pyrexie et la fièvre associée aux tumeurs. | | | |
| k. | Inclut l'œdème, l'œdème généralisé, l'œdème périphérique et l'enflure périphérique. | | | |
| l. | Inclut la hausse des taux de transaminases, la hausse du taux d'alanine aminotransférase et la hausse du taux d'aspartate aminotransférase. | | | |
| m. | Inclut l'hypothyroïdie, l'hypothyroïdie auto-immune, la thyroïdite auto-immune, la hausse du taux sanguin de thyroïdostimuline sanguine et la baisse du taux de tri-iodothyronine libre. | | | |
| n. | Inclut la douleur musculosquelettique, la dorsalgie, la douleur osseuse, la douleur au flanc, les contractions musculaires involontaires, les spasmes musculaires, les fasciculations musculaires, la douleur thoracique musculosquelettique, la raideur musculosquelettique, la myalgie, la douleur cervicale, la douleur thoracique non cardiaque, la douleur aux membres, la pseudopolyarthrite rhizomélique et la douleur à la colonne vertébrale. | | | |
| o. | Inclut l'arthrite, l'arthrose, et la polyarthrite. | | | |
| p. | Inclut l'hypokaliémie et la diminution du potassium sanguin. | | | |
| q. | Inclut la pneumonite, la pneumonite à médiation immunitaire et la pneumopathie interstitielle. | | | |
| r. | Inclut la dyspnée et la dyspnée à l'effort. | | | |
| s. | Inclut la toux et la toux productive. | | | |
| t. | Inclut l'hépatite, l'hépatite auto-immune et l'hépatite à médiation immunitaire. | | | |
| u. | Inclut les étourdissements, les vertiges positionnels et les vertiges. | | | |
| v. | Inclut la neuropathie périphérique, la dysesthésie, l'hypoesthésie, la neuropathie motrice périphérique et la neuropathie sensorielle périphérique. | | | |
| w. | Inclut l'anémie, l'anémie secondaire aux maladies chroniques, la diminution du taux d'hémoglobine, l'anémie ferriprive et l'anémie normocytaire. | | | |
| x. | Inclut la thrombocytopénie et la diminution du nombre de plaquettes. | | | |
| y. | Inclut la lymphopénie et la diminution du nombre de lymphocytes. | | | |
| z. | Inclut l'hypersensibilité et la réaction d'hypersensibilité liée à la perfusion. | | | |

Adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique:

Déjà traité :

Le Tableau 20 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 20 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude CHECKMATE-025

| Classe de système organique Terme privilégié | OPDIVO (n = 406) | | Évérolimus (n = 397) | |
|---|---------------------|---------------|-------------------------|---------------|
| | Tous grades | Grades 3-4 | Tous grades | Grades 3-4 |
| Pourcentage (%) de patients^a | | | | |
| Troubles généraux et réactions au point d'administration | | | | |

| | | | | |
|---|------|-----|------|-----|
| Fatigue | 36,7 | 2,7 | 39,0 | 4,0 |
| Pyrexie | 8,6 | 0 | 9,3 | 0,5 |
| Œdème | 5,7 | 0 | 15,4 | 0,5 |
| Frissons | 4,9 | 0 | 2,8 | 0 |
| Douleur thoracique | 2,2 | 0 | 1,5 | 0 |
| Syndrome grippal | 1,7 | 0,5 | 1,0 | 0 |
| Malaise | 1,5 | 0 | 1,8 | 0 |
| Douleur | 1,2 | 0,5 | 0,8 | 0 |
| Troubles gastro-intestinaux | | | | |
| Nausées | 14,0 | 0,2 | 16,6 | 0,8 |
| Diarrhée | 12,3 | 1,2 | 21,2 | 1,3 |
| Constipation | 5,9 | 0,2 | 5,3 | 0 |
| Vomissements | 5,9 | 0 | 9,1 | 0,3 |
| Stomatite | 4,7 | 0 | 45,6 | 7,3 |
| Douleur abdominale | 3,9 | 0 | 4,0 | 0 |
| Sécheresse de la bouche | 3,9 | 0 | 3,5 | 0 |
| Dyspepsie | 2,0 | 0 | 2,5 | 0 |
| Colite | 1,7 | 0,7 | 0 | 0 |
| Distension abdominale | 1,5 | 0 | 0 | 0 |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés | | | | |
| Rash | 18,2 | 1,0 | 30,7 | 1,0 |
| Prurit | 14,0 | 0 | 9,8 | 0 |
| Sécheresse de la peau | 6,4 | 0 | 8,3 | 0 |
| Érythème | 2,7 | 0 | 1,5 | 0,3 |
| Alopécie | 1,2 | 0 | 1,0 | 0 |
| Hyperhidrose | 1,2 | 0 | 0,3 | 0 |
| Sueurs nocturnes | 1,0 | 0 | 1,0 | 0 |
| Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire | 1,0 | 0 | 5,5 | 0 |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | | | |
| Toux | 9,6 | 0 | 20,7 | 0 |
| Dyspnée | 9,1 | 1,0 | 15,6 | 0,5 |
| Pneumonite | 4,4 | 1,5 | 17,6 | 3,3 |
| Dysphonie | 1,7 | 0 | 0,8 | 0 |
| 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 |

| | | | | |
|---|-----|-----|------|-----|
| Hypertriglycémie | 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 :

CHECKMATE-214

Le Tableau 21 présente la liste des effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients traités par l'association OPDIVO 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 d'OPDIVO en association avec l'ipilimumab est demeuré constants par rapport à l'analyse provisoire prédéfinie.

Tableau 21 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude CHECKMATE-214

| Classe de système organique Terme privilégié | OPDIVO + 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 |
| 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

Tableau 22 énumère les effets indésirables survenus chez plus de 10 % des patients traités par l'association OPDIVO et cabozantinib dans l'étude CHECKMATE-9ER (suivi minimum de 10,6 mois).

Tableau 22 Effets indésirables signalés chez $\geq 10\%$ des patients dans l'étude CHECKMATE-9ER

| Classe de système organique Terme privilégié | OPDIVO + cabozantinib (n = 320) | | Sunitinib (n = 320) | |
|---|--|------------|------------------------|------------|
| | 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 |

| | | | | |
|---|----|----|----|----|
| 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 23 présente la liste des 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 23 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude CHECKMATE-141

| Classe de système organique Terme privilégié | OPDIVO (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 |
| Hypomagnésémie | 1,3 | 0 | 3,6 | 0 |
| Épreuves de laboratoire | | | | |
| Hausse du taux de lipase | 2,5 | 1,7 | 0 | 0 |
| Augmentation 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 | | | | |
| Réactions liées 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.

LHc :

Études CHECKMATE-205 et CHECKMATE-039 :

Les effets indésirables les plus fréquents (signalés chez au moins 10 % des patients) étaient la fatigue, la diarrhée, les nausées, le rash, le prurit et les réactions liées à la perfusion. Lors de l'analyse finale et du suivi subséquent (suivi minimum de 61,9 mois) de l'étude CHECKMATE-205, 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 d'OPDIVO. Les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients dans le cadre des études CHECKMATE-205 et CHECKMATE-039 sont résumés au Tableau 24.

Tableau 24 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients des études CHECKMATE-205 et CHECKMATE-039

| Classe de système organique Terme privilégié | OPDIVO (n = 266) | |
|---|-----------------------------|------------|
| | Pourcentage (%) de patients | |
| | Tous grades | Grades 3-4 |
| Troubles généraux et réactions au point d'administration | | |
| Fatigue ^a | 22,9 | 0,8 |
| Pyrexie | 9,4 | 0 |
| Frissons | 3,0 | 0 |
| Œdème | 2,3 | 0 |
| Douleur | 1,5 | 0 |
| Douleur thoracique | 1,1 | 0 |
| Malaise | 1,1 | 0 |
| Troubles gastro-intestinaux | | |
| Diarrhée | 14,7 | 0,8 |
| Nausées | 10,5 | 0 |
| Vomissements | 7,9 | 0,4 |
| Douleur abdominale ^b | 6,0 | 0,8 |
| Stomatite | 4,9 | 0,4 |
| Constipation | 4,1 | 0 |
| Sécheresse de la bouche | 1,5 | 0 |
| Dyspepsie | 1,5 | 0 |
| Colite | 1,1 | 0,8 |
| Pancréatite | 1,1 | 0,4 |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés | | |
| Rash ^c | 14,7 | 1,1 |
| Prurit | 10,2 | 0 |
| Alopécie | 2,6 | 0 |
| Urticaire | 1,1 | 0 |
| Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif | | |
| Douleur musculosquelettique ^d | 7,9 | 0 |
| Arthralgie | 7,5 | 0 |
| Arthrite | 1,9 | 0,4 |
| Spasmes musculaires | 1,5 | 0 |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | |
| Toux | 6,0 | 0 |
| Pneumonite | 4,5 | 0 |
| Dyspnée ^e | 4,1 | 0,8 |
| Douleur buccopharyngée | 1,9 | 0 |
| Troubles endocriniens | | |
| Hypothyroïdie | 9,4 | 0 |
| Hyperthyroïdie | 1,9 | 0 |
| Troubles du système nerveux | | |
| Maux de tête | 5,6 | 0 |

| | | |
|---|------|-----|
| Neuropathie périphérique ^e | 4,9 | 0,4 |
| Amnésie | 1,1 | 0 |
| Dysgueusie | 1,1 | 0 |
| Syncope | 1,1 | 0,8 |
| Blessure, empoisonnement et complications liées à une intervention | | |
| Réactions liées à la perfusion | 13,2 | 0,4 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | |
| Diminution de l'appétit | 3,4 | 0 |
| Hyperglycémie | 2,3 | 0 |
| Hypercalcémie | 1,5 | 0,4 |
| Hypophosphatémie | 1,1 | 0,4 |
| Infections et infestations | | |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 3,0 | 0 |
| Pneumonie | 1,5 | 0,8 |
| Infection des voies respiratoires ^f | 1,1 | 0 |
| Infection des voies urinaires | 1,1 | 0 |
| Épreuves de laboratoire | | |
| Gain de poids | 1,1 | 0 |
| Troubles du système immunitaire | | |
| Hypersensibilité | 2,3 | 0,4 |
| Troubles hépatobiliaires | | |
| Hépatite | 1,9 | 1,5 |
| Troubles vasculaires | | |
| Bouffées de chaleur | 1,1 | 0 |
| Néoplasmes bénins, malins et non précisés | | |
| Douleur liée à la tumeur | 1,1 | 0 |

^a Inclut l'asthénie.

^b Inclut la gêne abdominale et la douleur abdominale haute.

^c Inclut la dermatite, la dermatite acnéiforme, la dermatite exfoliative, le rash maculaire, le rash maculopapuleux, le rash papuleux et le rash prurigineux.

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

^e Inclut l'hyperesthésie, l'hypoesthésie, la neuropathie motrice périphérique et la neuropathie sensorielle périphérique.

^f Inclut la rhinopharyngite, la pharyngite et la rhinite.

Des complications, parfois mortelles, sont survenues chez certains patients ayant reçu une ACSH après la prise d'OPDIVO.

Parmi 40 patients ayant subi une ACSH après avoir cessé le traitement par OPDIVO évalués dans le cadre de deux études portant sur le LHc, une maladie aiguë du greffon contre l'hôte de grade 3 ou 4 a été observée chez sept d'entre eux (17,5 %). Une maladie suraiguë du greffon contre l'hôte, définie comme une maladie aiguë du greffon contre l'hôte survenant dans les 14 jours suivant la perfusion de cellules souches, a été signalée chez deux patients (5 %). Un syndrome fébrile nécessitant des stéroïdes, sans cause infectieuse identifiée, a été signalé chez six patients (15 %) dans les six semaines suivant la greffe; cinq patients ont répondu aux stéroïdes. Une maladie veino-occlusive hépatique est survenue chez un patient, qui est décédé des suites d'une maladie du greffon contre l'hôte et d'une défaillance polyviscérale. Six des 40 patients (15 %) sont décédés de complications liées à l'ACSH après la prise

d'OPDIVO. Les 40 patients ont fait l'objet d'un suivi médian de 2,9 mois (intervalle : de 0 à 17 mois) après l'ACS.

À la suite d'une mise à jour des renseignements sur l'innocuité tirés de l'analyse finale (médiane 5,6 mois [intervalle : 0 à 19 mois]) de l'étude CHECKMATE-205, 9 patients additionnels avaient subi une ACSH, ce qui a fait augmenter les taux de maladie aiguë du greffon contre l'hôte de grade 3 ou 4 (13 patients sur 49, soit 26,5 %) et de maladie suraiguë du greffon contre l'hôte (3 patients sur 49, soit 6 %). En outre, à la lumière du rapport final de l'étude CHECKMATE-205, le nombre de décès signalés attribuables à des complications de l'ACSH après la prise d'OPDIVO a été mis à jour. Il est passé à 9 patients sur 49 (18,4 %).

À la suite d'une mise à jour subséquente des renseignements sur l'innocuité reposant sur un suivi plus long (médiane : 43,8 mois [intervalle : de 0 à 68 mois]) dans le cadre de l'étude CHECKMATE-205, 13 autres patients ont reçu une ACSH, ce qui s'est traduit par des taux plus élevés de maladie aiguë du greffon contre l'hôte de grade 3 ou 4 (17/62 patients, soit 27,4 %) et de maladie suraiguë du greffon contre l'hôte (4/62 patients, soit 6,5 %). Le nombre de décès signalés attribuables à des complications d'une ACSH après le traitement par OPDIVO a été mis à jour, passant à 19 patients sur 62 (soit 30,6 %).

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 25 présente les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients traités par OPDIVO en association avec l'ipilimumab de l'étude CHECKMATE-142.

Tableau 25 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude CHECKMATE-142

| Classe de système organique Terme privilégié | OPDIVO + ipilimumab ^a (n = 119) | |
|---|---|------------|
| | Tous grades | Grades 3-4 |
| | Pourcentage (%) de patients | |
| Troubles généraux et réactions au point d'administration | | |
| Fatigue | 34 (28,6) | 3 (2,5) |
| 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) |
| 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 26 résume les effets indésirables observés dans l'étude CHECKMATE-577 :

Tableau 26 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients dans l'étude CHECKMATE-577

| Classe de système organique Terme privilégié | OPDIVO (n = 532) | | Placebo (n = 260) | |
|---|---------------------|------------|----------------------|------------|
| | 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 |
| 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 thyrostimuline 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 27 présente la liste des effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients lors de l'étude CHECKMATE-649 :

Tableau 27 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude CHECKMATE-649

| Classe de système organique Terme privilégié | OPDIVO en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine (n = 782) | | Chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine (n = 767) | |
|---|--|------------|---|------------|
| | 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 |
| 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 |

^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 28 présente la liste des effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients traités par OPDIVO dans l'étude CHECKMATE-274.

Tableau 28 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude CHECKMATE-274

| Effet indésirable | OPDIVO (n = 351) | | PLACEBO (n = 348) | |
|---|--|----------------|----------------------|----------------|
| | 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 | | | | |
| 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 | | | | |
| Réactions liées 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 thyroestimuline, la hausse du taux sanguin de thyroestimuline, 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.

Carcinome épidermoïde de l'œsophage non résécable ou métastatique

Le Tableau 29 présente la liste des effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients faisant partie des groupes recevant OPDIVO ou du groupe recevant la chimiothérapie dans le cadre de l'étude CHECKMATE-648 :

Tableau 29 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude CHECKMATE-648

| Classe de système organique Terme privilégié | OPDIVO + ipilimumab (n = 322) | | OPDIVO + 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 |
| Nausée | 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 |

| Classe de système organique Terme privilégié | OPDIVO + ipilimumab (n = 322) | | OPDIVO + 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 | | | | | |
| 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 |
| 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 | | | | | | |

| Classe de système organique Terme privilégié | OPDIVO + ipilimumab (n = 322) | | OPDIVO + 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 |
| complications liés à une intervention | Pourcentage (%) de patients^a | | | | | |
| 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.

^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.

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

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

OPDIVO en monothérapie

Troubles du métabolisme et de la nutrition : acidose métabolique.

Troubles du système nerveux : polyneuropathie.

Troubles vasculaires : vascularite.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : infiltration pulmonaire.

Troubles gastro-intestinaux : ulcère duodéal.

Troubles hépatobiliaires : cholestase.

Troubles cardiaques : tachycardie.

OPDIVO en association avec l'ipilimumab :

Infections et infestations : bronchite, pneumonie.

Troubles du système nerveux : polyneuropathie.

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

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

Troubles rénaux et urinaires : néphrite tubulo-interstitielle.

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

Troubles cardiaques : arythmie (y compris arythmie ventriculaire, bloc auriculoventriculaire).

Épreuves de laboratoire : perte de poids.

Description des réactions indésirables à médiation immunitaire

Les données suivantes sur les réactions indésirables à médiation immunitaire proviennent de patients traités par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab au cours d'études cliniques sur différents types de tumeurs (mélanome, CPNPC, MPM, adénocarcinome rénal, épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou, LHc, CCR et cancer de l'œsophage et de la jonction œsogastrique), et comprennent des données sur les indications pour le traitement du LHc (études CHECKMATE-205 et CHECKMATE-039) et du CCR (étude CHECKMATE-142), approuvées avec conditions. Les analyses comprennent également des données sur l'innocuité provenant des études terminées portant sur d'autres types de tumeur. Les taux de réactions indésirables à médiation immunitaire étaient généralement comparables pour les différents types de tumeurs chez les patients traités par OPDIVO en monothérapie. Pour chaque type de tumeur, les réactions indésirables à médiation immunitaire le plus fréquemment signalées étaient les suivantes :

- Adénocarcinome rénal : réactions hépatiques (11,3 %), rénales (6,9 %) et pulmonaires [pneumonite en particulier] (3,9 %);
- Mélanome métastatique à gène *BRAF* de type sauvage : réactions gastro-intestinales (17,7 %) et cutanées (38,4 %);
- Traitement adjuvant du mélanome (stade III/IV) : réactions cutanées (44,5 %) et gastro-intestinales (25,2 %);
- Traitement adjuvant du mélanome (stade IIB/IIC) : réactions cutanées (34,5 %), endocriniennes (20,6 %), gastro-intestinales (16,2 %) et hépatiques (11,3 %);
- CPNPC : réactions pulmonaires [pneumonite en particulier] (3,6 %);
- Épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou : réactions endocriniennes (11,0 %) et gastro-intestinales (14,8 %).
- Cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique : réactions cutanées (24,4 %), gastro-intestinales (17,1 %), endocriniennes (17,5 %) et hépatiques (9,2 %).
- CU : réactions cutanées (40,7 %), endocriniennes (19,1 %) et gastro-intestinales (18,5 %).

La fréquence des réactions indésirables à médiation immunitaire observées chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique est conforme à celle établie dans le traitement des autres types de tumeurs.

Chez les patients atteints de mélanome recevant OPDIVO à 1 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 3 mg/kg dans l'étude CHECKMATE-067, la fréquence des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique et de la fonction thyroïdienne a été plus élevée dans le groupe recevant OPDIVO en association avec l'ipilimumab que dans les groupes recevant une monothérapie. Les anomalies hépatiques de grade 3 ou 4 étaient également plus fréquemment signalées dans le groupe recevant OPDIVO en association avec l'ipilimumab (19,8 %) que dans les groupes recevant OPDIVO en monothérapie (2,6 %) et l'ipilimumab en monothérapie (1,6 %). Chez les patients recevant OPDIVO en monothérapie, les effets indésirables les plus fréquents ont été de nature cutanée, gastro-intestinale et endocrinienne (45,7 %, 22,4 % et 17,3 %, respectivement). Chez les patients recevant OPDIVO à 1 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 3 mg/kg, les effets indésirables les plus fréquents ont été de nature cutanée, gastro-intestinale et endocrinienne (65,0 %, 46,7 % et 31,5 %, respectivement).

Chez les patients atteints d'un adénocarcinome rénal recevant OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, les effets indésirables les plus fréquents ont été de nature cutanée, endocrinienne et gastro-intestinale (48,8 %, 32,5 % et 28,2 %, respectivement).

Chez les patients atteints d'un adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique recevant OPDIVO à 240 mg toutes les 2 semaines en association avec le cabozantinib à 40 mg 1 fois par jour, les effets indésirables les plus fréquents ont été de nature cutanée, gastro-intestinale, endocrinienne et hépatique (tous grades confondus) (62,2 %, 57,5 %, 42,8 % et 40,0 %, respectivement). Des chevauchements de la toxicité sont observés avec OPDIVO et le cabozantinib. Les lignes directrices de prise en charge médicale pour les deux agents doivent être suivies (voir la monographie de produit du cabozantinib).

Chez les patients atteints d'un CPNPC recevant OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, les effets indésirables les plus fréquents ont été de nature cutanée, endocrinienne, gastro-intestinale et hépatique (34,0 %, 23,8 %, 18,2 % et 15,8 %, respectivement).

Chez les patients atteints d'un CPNPC recevant OPDIVO à 360 mg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg et un doublet de chimiothérapie à base de platine, les effets indésirables les plus fréquents ont été de nature cutanée, endocrinienne, gastro-intestinale et hépatique (37,7 %, 24,0 %, 22,3 % et 13,4 %, respectivement).

Chez les patients atteints d'un CPNPC résécable recevant OPDIVO à 360 mg en association avec une chimiothérapie en tant que traitement néoadjuvant, les réactions indésirables les plus fréquentes ont été de nature cutanée, hépatique et rénale (22,2 %, 7,4 % et 7,4 %, respectivement).

Chez les patients atteints d'un MPM recevant OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, les effets indésirables les plus fréquents étaient de nature cutanée, gastro-intestinale, endocrine, et hépatique (36,0 %, 22,0 %, 17,3% et 12,0 %, respectivement).

Chez les patients atteints d'un CCR recevant OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, les réactions indésirables les plus fréquentes ont été de nature cutanée, endocrinienne, gastro-intestinale et hépatique (35,3 %, 31,9 %, 25,2 % et 23,5 %, respectivement).

Chez les patients atteints d'un cancer de l'estomac ou de la jonction œsogastrique ou d'un adénocarcinome œsophagien recevant OPDIVO à 240 mg ou à 360 mg en association avec une chimiothérapie, les effets indésirables les plus fréquents ont été de nature gastro-intestinale, cutanée, hépatique et endocrinienne (33,5 %, 27,4 %, 26 % et 13,7 %, respectivement).

Chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage recevant OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, les réactions indésirables les plus fréquentes ont été de nature cutanée, endocrinienne, et hépatique (34.2%, 27.3% and 13.0%, respectivement).

Chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage recevant OPDIVO à 240 mg en association avec une chimiothérapie, les effets indésirables les plus fréquents ont été de nature hépatique, gastro-intestinale et cutanée (23.9%, 20.6% and 17.4%, respectivement).

Les lignes directrices de prise en charge de ces réactions indésirables sont décrites au Tableau 8.

Endocrinopathies à médiation immunitaire

OPDIVO en monothérapie :

Chez les patients traités par OPDIVO en monothérapie, l'incidence des endocrinopathies (troubles de la thyroïde, des glandes surrénales et de l'hypophyse et diabète) était de 13,6% (683/5 018). L'incidence des troubles de la thyroïde, dont l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie, était de 12,4% (620/5 018). La majorité des cas étaient de grade 1 ou 2 et ont été signalés chez 6,3% (315/5 018) et 5,9% (296/5 018) des patients, respectivement. Des troubles de la thyroïde de grade 3 ont été signalés chez 0,2% (9/5 018) des patients. Des cas d'hypophysite (4 cas de grade 1, 7 cas de grade 2, 9 cas de grade 3 et 1 cas de grade 4), d'hypopituitarisme (6 cas de grade 2 et 2 cas de grade 3), d'insuffisance surrénale, y compris d'insuffisance corticosurrénale secondaire et d'insuffisance corticosurrénale aiguë (2 cas de grade 1, 23 cas de grade 2 et 10 cas de grade 3) ont été signalés. L'incidence des cas de diabète sucré, y compris de diabète de type 1 et d'acidocétose diabétique, était de 0,3 % (17/5 018) [1 cas de grade 1, 3 cas de grade 2, 10 cas de grade 3 et 3 cas de grade 4]. Aucun cas de grade 5 n'a été signalé dans ces études.

Le délai médian d'apparition a été de 11,1 semaines (intervalle : de 0,1 à 126,7). En tout, 37 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 2,1 semaines (intervalle : de 0,1 à 51,1). Chez certains patients présentant une endocrinopathie (grade 2 : 12 patients [0,2 %]; grade 3 : 10 patients [0,2 %] et grade 4 : 2 patients [< 0,1 %]), le traitement par OPDIVO a dû être cessé définitivement. Il y a eu résolution de l'endocrinopathie chez 329 patients (48,2 %). Le délai médian de résolution était de 48,6 semaines (intervalle de : 0,4 à 204,4+); le symbole + indique une observation censurée.

OPDIVO 1 mg/kg en association avec l'ipilimumab 3 mg/kg en mélanome :

Chez les patients atteints de mélanome recevant OPDIVO à 1 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 3 mg/kg, l'incidence des endocrinopathies (troubles de la thyroïde, des glandes surrénales et de l'hypophyse et diabète) était de 31,4 % (141/448). L'incidence des troubles de

la thyroïde était de 25 % (113/448). Des troubles de la thyroïde de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 14,5 % (65/448) et 1,3 % (6/448) des patients, respectivement. Une hypophysite de grade 2 et une hypophysite de grade 3 (y compris hypophysite lymphocytaire) ont été signalées chez 5,8 % (26/448) et 2,0 % (9/448) des patients, respectivement. Un hypopituitarisme de grade 2 et de grade 3 a été signalé chez 0,4 % (2/448) et 0,7 % (3/448) des patients, respectivement. Des cas d'insuffisance surrénale de grade 2, de grade 3 et de grade 4 (y compris d'insuffisance corticosurrénale secondaire) ont été observés chez 1,6 % (7/448), 1,3 % (6/448) et 0,2 % (1/448) des patients, respectivement. Des cas de diabète sucré de grade 1, de grade 2, de grade 3 et de grade 4 et d'acidocétose diabétique de grade 4 ont été signalés chez 0,2 % (1/448) des patients chacun. Aucune endocrinopathie de grade 5 n'a été signalée.

Le délai médian d'apparition de ces endocrinopathies était de 1,5 mois (intervalle : de 0,0 à 10,1). Au total, 12 patients (2,7 %) ont dû abandonner le traitement par OPDIVO en association avec l'ipilimumab. En outre, 38 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 2,8 semaines (intervalle : de 0,1 à 12,7). Une résolution est survenue chez 64 patients (45,4 %). Le délai de résolution variait de 0,4 à 155,4+ semaines.

OPDIVO 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab 1 mg/kg en adénocarcinome rénal :

Chez les patients atteints d'adénocarcinome rénal recevant OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, l'incidence des endocrinopathies (troubles de la thyroïde, des glandes surrénales et de l'hypophyse et diabète) était de 32,5 % (178/547). L'incidence des troubles de la thyroïde était de 27,2 % (149/547). Des troubles de la thyroïde de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 15,7 % (86/547) et 1,3 % (7/547) des patients, respectivement. Une hypophysite est survenue chez 4,0 % des patients (22/547). Des cas de grade 2, de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 0,5 % (3/547), 2,4 % (13/547) et 0,4 % (2/547) des patients, respectivement. Des cas d'hypopituitarisme de grade 2 sont survenus chez 0,4 % des patients (2/547). Des cas d'insuffisance surrénale de grade 2, de grade 3 et de grade 4 (y compris d'insuffisance corticosurrénale secondaire) ont été signalés chez 2,9 % (16/547), 2,2 % (12/547) et 0,4 % (2/547) des patients, respectivement. Des cas de diabète sucré, y compris de type 1 (3 cas de grade 2, 2 cas de grade 3 et 3 cas de grade 4), et d'acidocétose diabétique (1 cas de grade 4) ont été signalés. Aucune endocrinopathie de grade 5 n'a été signalée.

Le délai médian d'apparition de ces endocrinopathies était de 1,9 mois (intervalle : de 0,0 à 22,3). Au total, 16 patients (2,9 %) ont dû abandonner le traitement. En outre, 45 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 2,1 semaines (intervalle : de 0,1 à 24,3). Une résolution est survenue chez 76 patients (43 %). Le délai de résolution variait de 0,4 à 130,3+ semaines.

OPDIVO à 240 mg toutes les 2 semaines en association avec le cabozantinib à 40 mg dans le traitement de l'adénocarcinome rénal :

Chez les patients atteints d'un adénocarcinome rénal recevant OPDIVO à 240 mg toutes les 2 semaines en association avec le cabozantinib à 40 mg, l'incidence des endocrinopathies (troubles de la thyroïde, des glandes surrénales et de l'hypophyse, et diabète) était de 42,8 % (137/320). L'incidence des troubles de la thyroïde était de 42,2 % (135/320). Des troubles de la

thyroïde de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 21,9 % (70/320) et 0,9 % (3/320) des patients, respectivement. Une hypophysite est survenue chez 0,6 % (2/320) des patients. Des cas de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 0,3 % (1/320) et 0,3 % (1/320) des patients, respectivement. Une insuffisance surrénale est survenue chez 4,7 % (15/320) des patients. Des cas d'insuffisance surrénale de grade 2 et de grade 3 (y compris d'insuffisance corticosurrénale secondaire) ont été signalés chez 1,6 % (5/320) et 1,9 % (6/320) des patients, respectivement. Aucun cas de diabète sucré, y compris de diabète sucré de type 1, n'a été signalé. Aucune endocrinopathie de grade 4 ou 5 n'a été signalée.

Le délai médian d'apparition de ces endocrinopathies était de 2,8 mois (intervalle : de 0,5 à 19,5). Au total, cinq patients (1,6 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En tout, 6 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 1 semaine (intervalle : de 0,3 à 10,7). Une résolution est survenue chez 47 patients (34,3 %). Le délai de résolution variait de 0,9 à 101,4+ semaines.

L'insuffisance surrénale a mené à l'arrêt définitif du traitement par OPDIVO chez 0,9 % des patients et à un arrêt temporaire du traitement chez 2,8 % des patients atteints d'adénocarcinome rénal.

Environ 80 % (12/15) des patients atteints d'insuffisance surrénale ont reçu une hormonothérapie substitutive, y compris des corticostéroïdes à action générale. Une résolution de l'insuffisance surrénale est survenue chez 27 % (n = 4) des 15 patients. Parmi les 9 patients chez qui le traitement par OPDIVO et cabozantinib a été arrêté temporairement en raison d'une insuffisance surrénale, 6 ont repris le traitement après une atténuation des symptômes. De ce nombre, tous (n = 6) ont reçu une hormonothérapie substitutive et 2 ont présenté une récurrence de l'insuffisance surrénale.

OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg pour le traitement du CPNPC :

Chez les patients atteints de CPNPC recevant OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, l'incidence des endocrinopathies (troubles de la thyroïde, des glandes surrénales et de l'hypophyse et diabète) était de 23,8 % (137/576). L'incidence des troubles de la thyroïde était de 20,0 % (115/576). Des cas de troubles de la thyroïde de grade 2, de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 10,6 % (61/576), 0,3 % (2/576) et 0,2 % (1/576) des patients, respectivement. Une hypophysite est survenue chez 2,1 % (12/576) des patients. Des cas de grade 2, de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 0,7 % (4/576), 0,9 % (5/576) et 0,2 % (1/576) des patients, respectivement. Des cas d'hypopituitarisme de grade 2 et de grade 3 sont survenus chez 0,2 % (1/576) et 0,5 % (3/576) des patients, respectivement. Des cas d'insuffisance surrénale de grade 2 et de grade 3 sont survenus chez 1,0 % (6/576) et 1,7 % (10/576) des patients, respectivement. Des cas de diabète sucré, y compris de type 1 (1 cas de grade 2, 3 cas de grade 3 et 1 cas de grade 4) ont été signalés. Aucune endocrinopathie de grade 5 n'a été signalée.

Le délai médian d'apparition a été de 2,3 mois (intervalle : de 0,5 à 16,1). Neuf (1,6 %) patients ont dû cesser définitivement le traitement. En tout, 23 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 1,9 semaine (intervalle : de 0,1 à 6,1). Il y a eu résolution des endocrinopathies chez 57 patients (42 %); le délai de résolution variait de 0,7 à 176,6+ semaines.

OPDIVO à 360 mg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg et un doublet de chimiothérapie à base de platine dans le traitement du CPNPC :

Chez les patients atteints de CPNPC recevant OPDIVO à 360 mg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg et un doublet de chimiothérapie à base de platine, l'incidence des endocrinopathies (troubles de la thyroïde, des glandes surrénales et de l'hypophyse et diabète) était de 24,0 % (86/358). L'incidence des troubles de la thyroïde était de 21 % (74/358). Des troubles de la thyroïde de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 12,3 % (44/358) et 0,3 % (1/358) des patients, respectivement. Une hypophysite est survenue chez 1,4 % (5/358) des patients. Des cas de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 0,6 % (2/358) et 0,8 % (3/358) des patients, respectivement. Des cas d'hypopituitarisme de grade 2 sont survenus chez 0,3 % des patients (1/358). Des cas d'insuffisance surrénale de grade 2 et de grade 3 sont survenus chez 1,7 % (6/358) et 1,4 % (5/358) des patients, respectivement. Aucun cas de diabète sucré, y compris de diabète sucré de type 1, n'a été signalé. Aucune endocrinopathie de grade 5 n'a été signalée.

Le délai médian d'apparition de ces endocrinopathies était de 2,8 mois (intervalle : de 0,4 à 13,4). Sept patients (2,0 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En tout, 7 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 2,0 semaines (intervalle : de 0,1 à 4,4). Une résolution est survenue chez 30 patients (35,3 %). Le délai de résolution variait de 1,4 à 72,4+ semaines.

OPDIVO à 360 mg en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine dans le traitement du CPNPC résécable :

Chez les patients atteints d'un CPNPC résécable recevant le nivolumab à 360 mg en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine, l'incidence des endocrinopathies (troubles de la thyroïde et diabète) était de 5,7 % (10/176). L'incidence des troubles de la thyroïde était de 5,1 % (9/176). Des troubles de la thyroïde de grade 2 ont été signalés chez 0,6 % (1/176) des patients. Un cas de diabète sucré (de grade 1) a été signalé chez 0,6 % (1/176) des patients.

Le délai médian d'apparition de ces endocrinopathies était de 6,1 semaines (intervalle : de 3,1 à 10,7). Aucun patient n'a dû cesser définitivement le traitement. Aucun patient n'a reçu de corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone). Une résolution est survenue chez 7 patients (70,0 %). Le délai médian de résolution a été de 10,5 semaines (intervalle : de 0,9 à 169,1+).

OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg contre le MPM :

Chez les patients atteints d'un mésothéliome pleural malin traités par le nivolumab à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, l'incidence des endocrinopathies (troubles de la thyroïde, des glandes surrénales et de l'hypophyse et de l'hypophyse) était de 17,3 % (52/300). L'incidence des troubles de la thyroïde était de 14 % (43/300). Des troubles de la thyroïde de grade 2 ont été signalés chez 6,3 % (19/300) des patients. Une hypophysite est survenue chez 2 % des patients (6/300). Des cas de grade 2 ont été signalés chez 1,3 % (4/300) des patients. Des cas d'hypopituitarisme de grade 2 et de grade 3 sont survenus chez 1,0 % (3/300) et 1,0 % (3/300) des patients, respectivement. Des cas d'insuffisance surrénale

de grade 2 et de grade 3 sont survenus chez 1,7 % (5/300) et 0,3 % (1/300) des patients, respectivement. Aucun cas de diabète sucré à médiation immunitaire n'a été signalé.

Le délai médian d'apparition de ces endocrinopathies était de 2,8 mois (intervalle : 0.5-20.8). Un patient (0,3 %) a dû cesser définitivement le traitement. En tout, 5 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 1,0 semaine (intervalle : 0.1-5.3). Une résolution est survenue chez 17 patients (32,7 %). Le délai de résolution variait de 0,3 à 144,1+ semaines.

OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg contre le CRC :

Chez les patients atteints d'un CCR recevant OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, l'incidence des endocrinopathies (troubles de la thyroïde, des glandes surrénales et de l'hypophyse, et diabète) était de 31,9 % (38/119). L'incidence des troubles de la thyroïde était de 25,2 % (30/119). Des troubles de la thyroïde de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 13,4 % (16/119) et 3,4 % (4/119) des patients, respectivement. Une hypophysite est survenue chez 3,4 % des patients (4/119). Des cas de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 1,7 % (2/119) et 1,7 % (2/119) des patients, respectivement. Des cas d'hypopituitarisme de grade 2 sont survenus chez 0,8 % des patients (1/119). Aucun effet de grade 3 n'a été signalé. Une insuffisance surrénale de grade 2 et de grade 3 (y compris une insuffisance corticosurrénale secondaire) est survenue chez 5,9 % (7/119) et 1,7 % (2/119) des patients, respectivement. Aucun cas de diabète sucré n'a été signalé. Aucune endocrinopathie de grade 5 n'a été signalée. Le délai médian d'apparition de ces endocrinopathies était de 2,6 mois (intervalle : de 0,7 à 27,2). Aucun patient n'a dû cesser définitivement le traitement. En tout, 7 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 2,29 semaines (intervalle : de 0,3 à 4,0). Une résolution est survenue chez 3 patients (33 %). Le délai de résolution variait de 1,3 à 126,7+ semaines.

OPDIVO à 240 mg ou à 360 mg en association avec une chimiothérapie contre le cancer de l'estomac ou de la jonction œsogastrique ou l'adénocarcinome œsophagien :

Chez les patients atteints d'un cancer de l'estomac ou de la jonction œsogastrique ou d'un adénocarcinome œsophagien recevant le nivolumab à 240 mg ou à 360 mg en association avec une chimiothérapie, l'incidence des endocrinopathies (troubles de la thyroïde, des glandes surrénales et de l'hypophyse et diabète) était de 13,7 % (107/782). L'incidence des troubles de la thyroïde était de 12,3 % (96/782). Des troubles de la thyroïde de grade 2 ont été signalés chez 6 % (47/782) des patients. Aucun cas de trouble de la thyroïde de grade 3 n'a été signalé. Des cas d'hypophysite de grade 3 sont survenus chez 0,1 % des patients (1/782). Des cas d'hypopituitarisme de grade 2 et de grade 3 sont survenus chez 0,3 % (2/782) et 0,3 % (2/782) des patients, respectivement. Des cas d'insuffisance surrénale de grade 2 et de grade 3 sont survenus chez 0,4 % (3/782) et 0,1 % (1/782) des patients, respectivement. Des cas de diabète sucré de grade 2 et de grade 3, y compris de type 1, ont été signalés chez 0,3 % (2/782) des patients. Aucun cas d'endocrinopathie de grade 4 ou 5 n'a été signalé.

Le délai médian d'apparition de ces endocrinopathies était de 3,5 mois (intervalle : de 0,5 à 28,6). En tout, 3 patients (0,4 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En outre, 6 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 0,86 semaine (intervalle : de 0,3 à 2,3). Il y a eu

résolution chez 46 patients (43 %) le délai médian de résolution a été de 72,1 semaines (intervalle : de 0,4 à 139,1+) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg contre le carcinome épidermoïde de l'œsophage :

Chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage recevant OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, l'incidence des endocrinopathies (troubles de la thyroïde, des glandes surrénales et de l'hypophyse) était de 27,3 % (88/322). L'incidence des troubles de la thyroïde était de 21,7 % (70/322). Des troubles de la thyroïde de grade 2 ont été signalés chez 9,3 % (30/322) des patients. Des cas d'hypophysite sont survenus chez 3,4 % (11/322) des patients. Des cas de grade 2 ont été signalés chez 1,2 % (4/322) des patients. Des cas d'hypopituitarisme de grade 2 et de grade 3 sont survenus chez 1,6 % (5/322) et 1,6 % (5/322) des patients, respectivement. Des cas d'insuffisance surrénale de grade 2 et de grade 3 (y compris une insuffisance corticosurrénale secondaire) sont survenus chez 2,8 % (9/322) et 2,2 % (7/322) des patients, respectivement. Cinq cas de diabète sucré (y compris de diabète de type 1 et de diabète fulminant de type 1) ont été signalés.

Le délai médian d'apparition de ces endocrinopathies était de 8,21 semaines (intervalle : de 1,9 à 72,9). En tout, 11 patients (3,4 %) ont dû cesser définitivement le traitement. Huit patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 1,4 semaines (intervalle : de 0,6 à 5,9). Il y a eu résolution chez 25 patients (28,4 %). Le délai de résolution a été de 0,4+ à 154,0+ semaines.

OPDIVO à 240 mg en association avec une chimiothérapie contre le carcinome épidermoïde de l'œsophage :

Chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage recevant OPDIVO à 240 mg en association avec une chimiothérapie, l'incidence des endocrinopathies (troubles de la thyroïde, des glandes surrénales et de l'hypophyse) était de 11,6 % (36/310). L'incidence des troubles de la thyroïde était de 9,7 % (30/310). Des troubles de la thyroïde de grade 2 ont été signalés chez 4,2 % (13/310) des patients. Des cas d'insuffisance surrénale de grade 2 et de grade 3 sont survenus chez 1,6 % (5/310) et 0,3 % (1/310) des patients, respectivement. Des cas de diabète sucré, y compris de diabète de type 1 et de diabète fulminant de type 1 (1 cas de grade 3 et 1 cas de grade 4), et d'acidocétose diabétique (1 cas de grade 4) ont été signalés.

Le délai médian d'apparition de ces endocrinopathies était de 13,0 semaines (intervalle : de 5,0 à 100,0). En tout, 2 patients (0,6 %) ont dû cesser définitivement le traitement. Un patient a reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 1,3 semaines. Il y a eu résolution chez 10 patients (28,6 %). Le délai de résolution a été de 4,1 à 125,6+ semaines.

Réactions indésirables gastro-intestinales à médiation immunitaire

OPDIVO en monothérapie :

Chez les patients traités par OPDIVO en monothérapie, l'incidence des réactions gastro-intestinales, y compris la diarrhée, la colite, les mouvements intestinaux fréquents, la colite auto-immune, l'entérite, l'entérocolite d'origine immunitaire, la colite ulcéreuse, l'entérocolite et l'entéropathie auto-immune, était de 14,9 % (746/5 018) [colite : 1,2 %]. La majorité des cas étaient de grade 1 ou 2 et ont été signalés chez 9,5 % (478/5 018) et 3,9 % (196/5 018) des

patients, respectivement. Des cas de grade 3 et grade 4 ont été signalés chez 1,4 % (71/5 018) et <0,1 (1/5 018) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 5 n'a été signalé dans ces études.

Le délai médian d'apparition a été de 8,1 semaines (intervalle : de 0,1 à 115,6). En tout, 104 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 2,4 semaines (intervalle : de 0,1 à 30,7). Chez 5 patients (< 0,1 %) présentant un effet de grade 1, 16 patients (0,3 %) présentant un effet de grade 2, 34 patients (0,7 %) présentant un effet de grade 3 et 1 patient (< 0,1 %) présentant un effet de grade 4, le traitement par OPDIVO a dû être cessé définitivement. Il y a eu résolution chez 662 patients (89,7 %); le délai médian de résolution a été de 3,0 semaines (intervalle : de 0,1 à 124,4+).

OPDIVO 1 mg/kg en association avec l'ipilimumab 3 mg/kg en mélanome :

Chez les patients atteints de mélanome recevant OPDIVO à 1 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 3 mg/kg, l'incidence de la diarrhée et de la colite a été de 46,7 % (209/448) [colite : 13,1 %, entérocolite : 0,3 %]. Des cas de grade 2, de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 13,6 % (61/448), 15,8 % (71/448) et 0,4 % (2/448) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 5 n'a été signalé.

Le délai médian d'apparition était de 1,2 mois (intervalle : de 0,0 à 22,6). Au total, 73 patients (16,3 %) ont dû cesser définitivement le traitement par OPDIVO en association avec l'ipilimumab. En outre, 96 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 4,4 semaines (intervalle : de 0,1 à 130,1). Une résolution est survenue chez 186 patients (89 %); le délai médian de résolution était de 3,0 semaines (intervalle : de 0,1 à 159,4+).

OPDIVO 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab 1 mg/kg en adénocarcinome rénal :

Chez les patients atteints d'adénocarcinome rénal recevant OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, l'incidence de diarrhée et de colite était de 28,2 % (154/547) [colite : 3,7 %, entérocolite : 0,2 %, colite ulcéreuse : 0,2 %]. Des cas de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 10,4 % (57/547) et 4,9 % (27/547) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 4 ou 5 n'a été signalé.

Le délai médian d'apparition était de 1,2 mois (intervalle : de 0,0 à 24,7). Au total, 22 patients (4,0 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En outre, 40 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 3,1 semaines (intervalle : de 0,1 à 99,6). Une résolution est survenue chez 140 patients (92 %); le délai médian de résolution était de 2,4 semaines (intervalle : de 0,1 à 103,0+).

OPDIVO à 240 mg toutes les 2 semaines en association avec le cabozantinib à 40 mg dans le traitement de l'adénocarcinome rénal :

Chez les patients atteints d'un adénocarcinome rénal traités par OPDIVO à 240 mg toutes les 2 semaines en association avec le cabozantinib à 40 mg, l'incidence de diarrhée, de colite, de selles fréquentes ou d'entérite était de 57,5 % (184/320) [colite : 0,9 %, selles fréquentes : 0,6 %]. Des cas de grade 2, de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 25,0 % (80/320),

5,3 % (17/320) et 0,6 % (2/320) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 5 n'a été signalé.

Le délai médian d'apparition a été de 2,8 mois (intervalle : de 0 à 17,4). Trois patients (0,9 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En tout, 15 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 1,4 semaine (intervalle : de 0,1 à 8,6). Une résolution est survenue chez 127 patients (69,4 %); le délai médian de résolution était de 11,14 semaines (intervalle : de 0,1 à 109,1+).

OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg pour le traitement du CPNPC :

Chez les patients atteints de CPNPC recevant OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, l'incidence de diarrhée et de colite était de 18,2 % (105/576) [colite : 2,3 % et entérocolite : 0,5 %]. Des cas de grade 2, de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 7,5 % (43/576), 2,1 % (12/576) et 0,3 % (2/576) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 5 n'a été signalé.

Le délai médian d'apparition a été de 2,0 mois (intervalle : de 0,0 à 22,5). Dix-huit (3,1 %) patients ont dû cesser définitivement le traitement. En tout, 38 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 1,6 semaine (intervalle : de 0,1 à 11,1). Il y a eu résolution chez 98 patients (94 %); le délai médian de résolution a été de 2,1 semaines (intervalle : de 0,1 à 149,3+).

OPDIVO à 360 mg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg et un doublet de chimiothérapie à base de platine dans le traitement du CPNPC :

Chez les patients atteints de CPNPC traités par le nivolumab à 360 mg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg et un doublet de chimiothérapie, l'incidence de diarrhée ou de colite était de 22,3 % (80/358) [colite : 3,4 % et colite ulcéreuse : 0,3 %]. Des cas de grade 2, de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 7 % (25/358), 5 % (18/358) et 0,3 % (1/358) des patients, respectivement. Un cas de diarrhée de grade 5 a été signalé.

Le délai médian d'apparition était de 1,2 mois (intervalle : de 0,0 à 12,4). Quinze patients (4,2 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En tout, 16 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 3,0 semaines (intervalle : de 0,1 à 7,3). Il y a eu résolution chez 70 patients (87,5 %); le délai médian de résolution a été de 1,4 semaine (intervalle : de 0,1 à 76,9+).

OPDIVO à 360 mg en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine dans le traitement du CPNPC résécable :

Chez les patients atteints d'un CPNPC résécable recevant le nivolumab à 360 mg en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine, l'incidence de diarrhée était de 5,7 % (10/176). Des cas de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 0,6 % (1/176) des patients pour chaque grade, respectivement.

Le délai médian d'apparition était de 1,0 semaine (intervalle : de 0,3 à 4,9). Aucun patient n'a dû cesser définitivement le traitement. Aucun patient n'a reçu de corticostéroïdes à fortes

doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone). Il y a eu résolution chez tous les patients (100 %). Le délai médian de résolution a été de 0,7 semaine (intervalle : de 0,1 à 1,3).

OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg contre le MPM :

Chez les patients atteints d'un mésothéliome pleural malin traités par le nivolumab à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, l'incidence de diarrhée ou de colite était de 22,0 % (66/300) [colite : 3,3 % et entérocolite : 0.3%]. Des cas de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 7,3 % (22/300) et 5,3 % (16/300) des patients, respectivement.

Le délai médian d'apparition était de 3,9 mois (intervalle : 0,0-21,7). Quinze patients (5,0 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En tout, 22 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 2,3 semaines (intervalle : 0,4-7,4). Une résolution est survenue chez 62 patients (93,9 %); le délai médian de résolution était de 3,1 semaines (intervalle : 0,1-100,0+).

OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg contre le CRC :

Chez les patients atteints d'un CCR recevant OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, l'incidence de diarrhée et de colite était de 25,2 % (30/119). Des cas de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 5,0 % (6/119) et 3,4 % (4/119) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 4 ou 5 n'a été signalé.

Le délai médian d'apparition était de 2,2 mois (intervalle : de 0,1 à 30,6). Deux (1,7 %) patients ont dû cesser définitivement le traitement. En tout, 4 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 2,64 semaines (intervalle : de 2,0 à 6,0). Il y a eu résolution chez 28 patients (97 %); le délai médian de résolution a été de 1,43 semaine (intervalle : de 0,1 à 77,4+).

OPDIVO à 240 mg ou à 360 mg en association avec une chimiothérapie contre le cancer de l'estomac ou de la jonction œsogastrique ou l'adénocarcinome œsophagien :

Chez les patients atteints d'un cancer de l'estomac ou de la jonction œsogastrique ou d'un adénocarcinome œsophagien recevant le nivolumab à 240 mg ou à 360 mg en association avec une chimiothérapie, l'incidence de diarrhée ou de colite était de 33,5 % (262/782) [colite : 1,7 %]. Des cas de grade 2, de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 10,2 % (80/782), 4,9 % (38/262) et 0,6 % (5/782) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 5 n'a été signalé.

Le délai médian d'apparition était de 1 mois (intervalle : de 0 à 21,5). Au total, 22 patients (2,8 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En outre, 21 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 1,71 semaine (intervalle : de 0,1 à 47,4). Une résolution est survenue chez 228 patients (87,4 %). Le délai médian de résolution était de 1,6 semaine (intervalle : de 0,1 à 117,6+) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg contre le carcinome épidermoïde de l'œsophage :

Chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage recevant OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, l'incidence de diarrhée ou de colite était de 11,8 % (38/322) [colite : 1,9 %]. Des cas de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 3,7 % (12/322) et 1,6 % (5/322) des patients, respectivement.

Le délai médian d'apparition était de 9,14 semaines (intervalle : de 0,6 à 50,3). Au total, 4 patients (1,2 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En outre, 4 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 0,9 semaine (intervalle : de 0,6 à 7,4). Il y a eu résolution chez 36 patients (94,7 %). Le délai médian de résolution était de 2,9 semaines (intervalle : de 0,3 à 79,1+).

OPDIVO à 240 mg en association avec une chimiothérapie contre le carcinome épidermoïde de l'œsophage :

Chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage recevant OPDIVO à 240 mg en association avec une chimiothérapie, l'incidence de diarrhée ou de colite était de 20,6 % (64/310) [colite : 1,9 %]. Des cas de grade 2, de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 7,4 % (23/310), 1,9 % (6/310) et 0,3 % (1/310) des patients, respectivement.

Le délai médian d'apparition était de 5,1 semaines (intervalle : de 0,3 à 53,1). Au total, 6 patients (1,9 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En outre, 2 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 3,1 semaines (intervalle : de 0,3 à 52,7). Il y a eu résolution chez 58 patients (90,6 %). Le délai médian de résolution était de 1,5 semaines (intervalle : de 0,1 à 65,9+).

Réactions indésirables hépatiques à médiation immunitaire

OPDIVO en monothérapie :

Chez les patients traités par OPDIVO en monothérapie, l'incidence des réactions hépatiques, y compris les résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique, était de 7,8 % (391/5 018) [hépatite : 0,2 % et hépatite à médiation immunitaire : < 0,1 %]. La majorité des cas étaient de grade 1 ou 2 et ont été signalés chez 4,2 % (210/5 018) et 1,7 % (85/5 018) des patients, respectivement. Des cas de grade 3 et 4 ont été signalés chez 1,6 % (81/5 018) et 0,3 % (15/5 018) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 5 n'a été signalé dans ces études.

Le délai médian d'apparition a été de 10,1 semaines (intervalle : de 0,1 à 132,0). En tout, 80 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 2,6 semaines (intervalle : de 0,1 à 22,1). Chez certains patients présentant des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique (grade 1 : 1 patient [< 0,1 %]; grade 2 : 11 patients [0,2 %]; grade 3 : 32 patients [0,6 %] et grade 4 : 9 patients [0,2 %]), le traitement par OPDIVO a dû être cessé définitivement. Il y a eu résolution chez 312 patients (80,8 %); le délai médian de résolution a été de 6,1 semaines (intervalle : de 0,1 à 126,4+).

OPDIVO 1 mg/kg en association avec l'ipilimumab 3 mg/kg en mélanome :

Chez les patients atteints de mélanome recevant OPDIVO à 1 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 3 mg/kg, l'incidence des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique était de 29,5 % (132/448) [hépatite : 4,5 %]. Des cas de grade 2, de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 6,7 % (308/448), 15,4 % (69/448) et 1,8 % (8/448) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 5 n'a été signalé.

Le délai médian d'apparition était de 1,4 mois (intervalle : de 0,0 à 30,1). Au total, 41 patients (9,2 %) ont dû cesser définitivement le traitement par OPDIVO en association avec

l'ipilimumab. En outre, 60 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 3,8 semaines (intervalle : de 0,1 à 138,1). Une résolution est survenue chez 124 patients (94 %); le délai médian de résolution était de 5,1 semaines (intervalle : de 0,1 à 106,9).

OPDIVO 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab 1 mg/kg en adénocarcinome rénal :

Chez les patients atteints d'adénocarcinome rénal recevant OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, l'incidence des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique était de 18,5 % (101/547) [hépatite : 1,3 %]. Des cas de grade 2, de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 4,8 % (26/547), 6,6 % (36/547) et 1,6 % (9/547) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 5 n'a été signalé.

Le délai médian d'apparition était de 2,0 mois (intervalle : de 0,4 à 26,8). Au total, 24 patients (4,4 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En outre, 35 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 4,0 semaines (intervalle : de 0,1 à 9,7). Une résolution est survenue chez 86 patients (85 %); le délai médian de résolution était de 6,1 semaines (intervalle : de 0,1+ à 82,9+).

OPDIVO à 240 mg toutes les 2 semaines en association avec le cabozantinib à 40 mg dans le traitement de l'adénocarcinome rénal :

Chez les patients atteints d'un adénocarcinome rénal traités par OPDIVO à 240 mg toutes les 2 semaines en association avec le cabozantinib à 40 mg, l'incidence des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique était de 40,0 % (128/320) [hépatite : 1,9 %; hépatite auto-immune : 0,6 %]. Des cas de grade 2, de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 15 % (48/320), 9,7 % (31/320) et 0,6 % (2/320) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 5 n'a été signalé.

Le délai médian d'apparition a été de 1,9 mois (intervalle : de 0,0 à 20,3). Au total, 10 patients (3,1 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En tout, 30 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 2,1 semaines (intervalle : de 0,3 à 81,1). Une résolution est survenue chez 99 patients (77,3 %); le délai médian de résolution était de 9,14 semaines (intervalle : de 0,1 à 65,7+).

OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg pour le traitement du CPNPC :

Chez les patients atteints de CPNPC recevant OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 15,8 % (91/576) [hépatite : 2,1 %]. Des cas de grade 2, de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 2,8 % (16/576), 7,5 % (43/576) et 0,7 % (4/576) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 5 n'a été signalé.

Le délai médian d'apparition a été de 2,4 mois (intervalle : de 0,2 à 20,3). Dix-sept patients (3,0 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En tout, 39 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 2,0 semaines (intervalle : de 0,3 à 11,3). Il y a eu résolution chez 82 patients (90 %); le délai médian de résolution a été de 5,3 semaines (intervalle : de 0,4 à 155,1+).

OPDIVO à 360 mg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg et un doublet de chimiothérapie à base de platine dans le traitement du CPNPC :

Chez les patients atteints de CPNPC recevant le nivolumab à 360 mg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg et un doublet de chimiothérapie, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 13,4 % (48/358) [hépatite : 1,7 %]. Des cas de grade 2, de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 3,1 % (11/358), 3,4 % (12/358) et 1,1 % (4/358) des patients, respectivement. Un cas d'hépatite de grade 4 s'est par la suite aggravé, entraînant une issue fatale, et un cas d'hépatotoxicité de grade 3 a été d'issue fatale.

Le délai médian d'apparition était de 2,4 mois (intervalle : de 0,3 à 15,7). Douze patients (3,4 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En tout, 14 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 2,9 semaines (intervalle : de 0,1 à 9,6). Une résolution est survenue chez 37 patients (80,4 %); le délai médian de résolution était de 5,0 semaines (intervalle : de 0,3+ à 45,0+).

OPDIVO à 360 mg en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine dans le traitement du CPNPC résécable :

Chez les patients atteints d'un CPNPC résécable recevant le nivolumab à 360 mg en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine, l'incidence des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique était de 7,4 % (13/176). Tous les cas signalés étaient de grade 1.

Le délai médian d'apparition était de 1,3 semaine (intervalle : de 1,0 à 6,9). Aucun patient n'a dû cesser définitivement le traitement. Aucun patient n'a reçu de corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone). Une résolution est survenue chez 13 patients (100 %). Le délai médian de résolution a été de 2,4 semaines (intervalle : de 0,7 à 21,1).

OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg contre le MPM :

Chez les patients atteints d'un mésothéliome pleural malin traités par le nivolumab à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, l'incidence des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique était de 12,0 % (36/300) [hépatite à médiation immunitaire : 1,3 %, hépatite : 1,0 %]. Des cas de grade 2, de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 1,7 % (5/300), 4,3 % (13/300) et 1,0 % (3/300) des patients, respectivement.

Le délai médian d'apparition était de 1,8 mois (intervalle : 0,5-20,3). Onze patients (3,7 %) a dû cesser définitivement le traitement. En tout, 15 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 3,3 semaines (intervalle : 0,1-61,0). Une résolution est survenue chez 31 patients (86,1 %); le délai médian de résolution était de 4,1 semaines (intervalle : 1,0-78,3+).

OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg contre le CRC :

Chez les patients atteints d'un CCR recevant OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 23,5 % (28/119). Des cas de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 3,4 % (4/119) et 11,8 % (14/119) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 4 ou 5 n'a été signalé. Le délai

médian d'apparition était de 2,2 mois (intervalle : de 0,3 à 15,2). Six (5 %) patients ont dû cesser définitivement le traitement. En tout, 12 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 3,07 semaines (intervalle : de 0,4 à 52,7). Il y a eu résolution chez 22 patients (79 %); le délai médian de résolution a été de 9,43 semaines (intervalle : de 0,3 à 130,7+).

OPDIVO à 240 mg ou à 360 mg en association avec une chimiothérapie contre le cancer de l'estomac ou de la jonction œsogastrique ou l'adénocarcinome œsophagien :

Chez les patients atteints d'un cancer de l'estomac ou de la jonction œsogastrique ou d'un adénocarcinome œsophagien recevant le nivolumab à 240 mg ou à 360 mg en association avec une chimiothérapie, l'incidence des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique était de 26 % (203/782) [hépatite : 0,3 %]. Des cas de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 9 % (70/782) et 3,7 % (29/782) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 4 ou 5 n'a été signalé.

Le délai médian d'apparition était de 1,8 mois (intervalle : de 0 à 14,1). En tout, 9 patients (1,2 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En outre, 18 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 3 semaines (intervalle : de 0,7 à 100,6). Une résolution est survenue chez 156 patients (78 %). Le délai médian de résolution était de 10,1 semaines (intervalle : de 0,4 à 150,6+) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg contre le carcinome épidermoïde de l'œsophage:

Chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage recevant OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, l'incidence des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique était de 13,0 % (42/322) [hépatite : 1,2 % et hépatite à médiation immunitaire : 0,6 %]. Des cas de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 2,8 % (9/322) et 4,3 % (14/322) des patients, respectivement.

Le délai médian d'apparition était de 7,86 semaines (intervalle : de 0,3 à 84,1). En tout, 9 patients (2,8 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En outre, 9 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 3,6 semaines (intervalle : de 1,0 à 8,0). Une résolution est survenue chez 37 patients (88,1 %). Le délai médian de résolution était de 5,1 semaines (intervalle : de 1,1 à 30,9+).

OPDIVO à 240 mg en association avec une chimiothérapie contre le carcinome épidermoïde de l'œsophage:

Chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage recevant OPDIVO à 240 mg en association avec une chimiothérapie, l'incidence des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique était de 10,3 % (32/310) [hépatite : 0 % et hépatite à médiation immunitaire : 0 %]. Des cas de grade 2, de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 1,9 % (6/310), 1,9 % (6/310) et 0,3 % (1/310) des patients, respectivement.

Le délai médian d'apparition était de 7,9 semaines (intervalle : de 0,3 à 84,1). En tout, 3 patients (1,0 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En outre, 1 patient a reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée

médiane de 1,7 semaines. Une résolution est survenue chez 28 patients (90,3 %). Le délai médian de résolution a été de 2,4 semaines (intervalle : de 0,4 à 24,0+).

Réactions indésirables pulmonaires à médiation immunitaire

Lors des essais cliniques, des cas mortels de pneumonite à médiation immunitaire sont survenus chez 5 patients lors d'une étude de détermination de la dose chez des patients recevant OPDIVO à 1 mg/kg (2 patients), à 3 mg/kg (2 patients) et à 10 mg/kg (1 patient). Un patient présentant une embolie pulmonaire de grade 3 et une pneumonite de grade 3 est ultérieurement décédé dans le cadre de l'essai clinique sur l'épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou. Chez les patients atteints de CPNPC recevant OPDIVO à 3 mg/kg toutes les 2 semaines en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg toutes les 6 semaines, quatre sont décédés d'une pneumonite.

OPDIVO en monothérapie :

Chez les patients traités par OPDIVO en monothérapie, l'incidence des réactions pulmonaires, y compris la pneumonite, la pneumopathie interstitielle, l'infiltration pulmonaire, les pneumopathies à médiation immunitaire et les pneumopathies auto-immunes, était de 3,3 % (164/5 018). La majorité des cas étaient de grade 1 ou 2 et ont été signalés chez 0,9 % (47/5 018) et 1,6 % (79/5 018) des patients, respectivement. Des cas de grade 3 et 4 ont été signalés chez 0,7 % (35/5 018) et < 0,1 % (1/5 018) des patients, respectivement. Des cas de grade 5 ont été signalés chez < 0,1 % (2/5 018) des patients.

Le délai médian d'apparition a été de 15,1 semaines (intervalle : de 0,7 à 85,1). En tout, 104 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 3,1 semaines (intervalle : de 0,1 à 13,1). Chez 9 patients (0,2 %) présentant un effet de grade 1, 29 patients (0,6 %) présentant un effet de grade 2, 29 patients (0,6 %) présentant un effet de grade 3, 2 patients (< 0,1 %) présentant un effet de grade 4 et 1 patient (< 0,1 %) présentant un effet de grade 5, le traitement par OPDIVO a dû être cessé définitivement. Il y a eu résolution chez 111 patients (67,7 %); le délai médian de résolution a été de 7,0 semaines (intervalle : de 0,1+ à 109,1+).

OPDIVO 1 mg/kg en association avec l'ipilimumab 3 mg/kg en mélanome :

Chez les patients atteints de mélanome recevant OPDIVO à 1 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 3 mg/kg, l'incidence de la pneumonite, y compris de la pneumopathie interstitielle, était de 7,8 % (35/448). Des cas de grade 2, de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 4,7 % (21/448), 1,1 % (5/448) et 0,2 % (1/448) des patients, respectivement. Un des cas de pneumonite de grade 3 s'est aggravé sur une période de 11 jours et a entraîné le décès du patient.

Le délai médian d'apparition était de 2,3 mois (intervalle : de 0,7 à 6,7). Au total, 9 patients (2,0 %) ont dû cesser définitivement le traitement par OPDIVO en association avec l'ipilimumab. En outre, 22 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 4,2 semaines (intervalle : de 0,7 à 106,6). Une résolution est survenue chez 33 patients (94,3 %); le délai médian de résolution était de 6,1 semaines (intervalle : de 0,3 à 35,1).

OPDIVO 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab 1 mg/kg en adénocarcinome rénal :

Chez les patients atteints d'adénocarcinome rénal recevant OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, l'incidence de pneumonite, y compris de pneumopathie interstitielle, était de 6,2 % (34/547). Des cas de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 3,1 % (17/547) et 1,1 % (6/547) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 4 ou 5 n'a été signalé dans cette étude.

Le délai médian d'apparition était de 2,6 mois (intervalle : de 0,25 à 20,6). Au total, 12 patients (2,2 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En outre, 20 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 2,4 semaines (intervalle : de 0,6 à 14,0). Une résolution est survenue chez 31 patients (91 %); le délai médian de résolution était de 6,1 semaines (intervalle : de 0,7 à 85,9+).

OPDIVO à 240 mg toutes les 2 semaines en association avec le cabozantinib à 40 mg dans le traitement de l'adénocarcinome rénal :

Chez les patients atteints d'un adénocarcinome rénal traités par OPDIVO à 240 mg toutes les 2 semaines en association avec le cabozantinib à 40 mg, l'incidence de pneumonite, y compris de pneumopathie interstitielle, était de 5,3 % (17/320). Des cas de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 1,9 % (6/320) et 1,6 % (5/320) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 4 ou 5 n'a été signalé dans cette étude.

Le délai médian d'apparition était de 5,5 mois (intervalle : de 2,8 à 17,1). Au total, 3 patients (0,9 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En tout, 8 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 2,2 semaines (intervalle : de 0,4 à 7,9). Une résolution est survenue chez 12 patients (70,6 %); le délai médian de résolution était de 6,36 semaines (intervalle : de 0,1+ à 36,9+).

OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg pour le traitement du CPNPC :

Chez les patients atteints de CPNPC recevant OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, l'incidence de pneumonite, y compris de pneumopathie interstitielle, était de 8,0 % (48/576). Des cas de grade 2, de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 4,0 % (23/576), 3,0 % (17/576) et 0,3 % (2/576) des patients, respectivement. Des cas de pneumonite de grade 5 ont été signalés chez 4 patients (4/576).

Le délai médian d'apparition a été de 3,6 mois (intervalle : de 0,9 à 23,7). Vingt-sept patients (4,7 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En tout, 43 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 2,9 semaines (intervalle : de 0,3 à 22,1). Il y a eu résolution chez 41 patients (85 %); le délai médian de résolution a été de 6,0 semaines (intervalle : de 0,7 à 109,4+).

OPDIVO à 360 mg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg et un doublet de chimiothérapie à base de platine dans le traitement du CPNPC :

Chez les patients atteints de CPNPC recevant le nivolumab à 360 mg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg et un doublet de chimiothérapie, l'incidence de pneumonite, y compris de pneumopathie interstitielle, était de 5,3 % (19/358). Des cas de grade 2, de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 2,2 % (8/358), 1,1 % (4/358) et 0,6 % (2/358) des patients, respectivement. Un cas de pneumonite de grade 4 a été d'issue fatale.

Le délai médian d'apparition était de 4,2 mois (intervalle : de 0,1 à 12,1). Huit patients (2,2 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En tout, 13 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 3,0 semaines (intervalle : de 0,1 à 6,0). Une résolution est survenue chez 14 patients (74 %); le délai médian de résolution était de 4,3 semaines (intervalle : de 0,7 à 27,9+).

OPDIVO à 360 mg en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine dans le traitement du CPNPC résecable :

Chez les patients atteints d'un CPNPC résecable recevant le nivolumab à 360 mg en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine, l'incidence de pneumonite, y compris de pneumopathie interstitielle, était de 1,1 % (2/176). Les deux cas étaient de grade 2.

Le délai médian d'apparition était de 10,4 semaines (intervalle : de 10,3 à 10,6). Aucun patient n'a dû cesser définitivement le traitement. Un patient a reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 2,9 semaines. Une résolution est survenue chez 2 patients (100 %). Le délai médian de résolution a été de 16,1 semaines (intervalle : de 5,7 à 26,6).

OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg contre le MPM :

Chez les patients atteints d'un mésothéliome pleural malin traités par le nivolumab à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, l'incidence de pneumonite, y compris de pneumopathie interstitielle, était de 6,7 % (20/300). Des cas de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 5,3 % (16/300) et 0,7 % (2/300) des patients, respectivement. Un cas de pneumonite a été d'issue fatale.

Le délai médian d'apparition était de 1,8 mois (intervalle : 0,3-20,8). Sept patients (2,3 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En tout, 14 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 4,5 semaines (intervalle : de 0,9 à 9,1). Une résolution est survenue chez 16 patients (80 %); le délai médian de résolution était de 6,1 semaines (intervalle : de 1,1 à 113,1+).

OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg contre le CRC :

Chez les patients atteints d'un CCR recevant OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, l'incidence de pneumonite était de 5,9 % (7/119). Des cas de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 2,5 % (3/119) et 0,8 % (1/119) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 4 ou 5 n'a été signalé dans cette étude. Le délai médian d'apparition était de 2,7 mois (intervalle : de 0,9 à 25,5). Un (0,8 %) patient a dû cesser définitivement le traitement. Trois patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 2,14 semaines (intervalle : de 1,7 à 12,3). Il y a eu résolution chez 6 patients (86 %); le délai médian de résolution a été de 5,43 semaines (intervalle : de 1,0 à 110,3+).

OPDIVO à 240 mg ou à 360 mg en association avec une chimiothérapie contre le cancer de l'estomac ou de la jonction œsogastrique ou l'adénocarcinome œsophagien :

Chez les patients atteints d'un cancer de l'estomac ou de la jonction œsogastrique ou d'un adénocarcinome œsophagien recevant le nivolumab à 240 mg ou à 360 mg en association avec une chimiothérapie, l'incidence de pneumonite, y compris de pneumopathie interstitielle,

était de 5,1 % (40/782). Des cas de grade 2, de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 2,3 % (18/782), 1,4 % (11/782) et 0,4 % (3/782) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 5 n'a été signalé.

Le délai médian d'apparition était de 5,5 mois (intervalle : de 0,4 à 22,3). En tout, 15 patients (1,9 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En outre, 36 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 2,36 semaines (intervalle : de 0,1 à 11,1). Une résolution est survenue chez 28 patients (70 %). Le délai médian de résolution était de 10,1 semaines (intervalle : de 0,3+ à 121,3+) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg contre le carcinome épidermoïde de l'œsophage:

Chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage recevant OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, l'incidence de pneumonite, y compris de pneumopathie interstitielle, était de 8,1 % (26/322). Des cas de grade 2, de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 2,2 % (7/322), 1,6 % (5/322) et 1,2 % (4/322) des patients, respectivement.

Le délai médian d'apparition était de 32,2 semaines (intervalle : de 5,0 à 85,1). En tout, 11 patients (3,4 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En outre, 4 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 0,9 semaine (intervalle : de 0,1 à 1,9). Une résolution est survenue chez 17 patients (65,4 %). Le délai médian de résolution était de 12,1 semaines (intervalle : de 0,1 à 119,3+).

OPDIVO à 240 mg en association avec une chimiothérapie contre le carcinome épidermoïde de l'œsophage:

Chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage recevant OPDIVO à 240 mg en association avec une chimiothérapie, l'incidence de pneumonite, y compris de pneumopathie interstitielle, était de 5,8 % (18/310). Des cas de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 3,2 % (10/310) et 0,6 % (2/310) des patients, respectivement.

Le délai médian d'apparition était de 31,2 semaines (intervalle : de 5,0 à 85,1). En tout, 10 patients (3,2 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En outre, 5 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 2,3 semaines (intervalle : de 0,4 à 11,6). Une résolution est survenue chez 12 patients (66,7 %). Le délai médian de résolution était de 12,1 semaines (intervalle : de 1,0 à 39,9+).

Réactions indésirables rénales à médiation immunitaire

OPDIVO en monothérapie :

Chez les patients traités par OPDIVO en monothérapie, l'incidence des réactions rénales, y compris la néphrite, la lésion rénale aiguë et l'insuffisance rénale, était de 2,4 % (122/5 018) [néphrite auto-immune : < 0,1 %, néphrite à médiation immunitaire : < 0,1 %, néphrite tubulo-interstitielle : < 0,1 %]. La majorité des cas étaient de grade 1 ou 2 et ont été signalés chez 1,4 % (69/5 018) et 0,7 % (33/5 018) des patients, respectivement. Des cas de grade 3 et 4 ont

été signalés chez 0,4 % (18/5 018) et < 0,1 % (2/5 018) des patients, respectivement. Aucun cas de néphrite ou d'insuffisance rénale de grade 5 n'a été signalé dans ces études.

Le délai médian d'apparition a été de 12,1 semaines (intervalle : de 0,1 à 79,1). En tout, 27 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 2,3 semaines (intervalle : de 0,1 à 67,0). Chez certains patients atteints de néphrite ou d'insuffisance rénale (grade 2 : 8 patients [0,2 %]; grade 3 : 5 patients [< 0,1 %] et grade 4 : 2 patient [< 0,1 %]), le traitement par OPDIVO a dû être cessé définitivement. Il y a eu résolution chez 80 patients (68,4 %); le délai médian de résolution a été de 8,1 semaines (intervalle : de 0,3 à 79,1+).

OPDIVO 1 mg/kg en association avec l'ipilimumab 3 mg/kg en mélanome :

Chez les patients atteints de mélanome recevant OPDIVO à 1 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 3 mg/kg, l'incidence de la néphrite et de l'insuffisance rénale était de 5,1 % (23/448) [néphrite : 0,6 %, néphrite tubulo-interstitielle : 0,3 %]. Des cas de grade 2, de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 1,6 % (7/448), 0,9 % (4/448) et 0,7 % (3/448) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 5 n'a été signalé.

Le délai médian d'apparition était de 2,6 mois (intervalle : de 0,5 à 14,7). Au total, 5 patients (1,1 %) ont dû cesser définitivement le traitement par OPDIVO en association avec l'ipilimumab. En outre, 4 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 2,5 semaines (intervalle : de 0,1 à 6,9). Une résolution est survenue chez 21 patients (91,3 %); le délai médian de résolution était de 2,14 semaines (intervalle : de 0,1 à 125,1+).

OPDIVO 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab 1 mg/kg en adénocarcinome rénal :

Chez les patients atteints d'adénocarcinome rénal recevant OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, l'incidence de néphrite et d'insuffisance rénale était de 8,8 % (48/547) [néphrite : <0,9 %, néphrite tubulo-interstitielle : 0,2 %]. Des cas de grade 2, de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 4,4 % (24/547), 0,7 % (4/547) et 0,5 % (3/547) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 5 n'a été signalé.

Le délai médian d'apparition était de 2,1 mois (intervalle : de 0,0 à 16,1). Au total, 7 patients (1,3 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En outre, 13 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 2,1 semaines (intervalle : de 0,6 à 25,7). Une résolution est survenue chez 37 patients (77 %); le délai médian de résolution était de 13,2 semaines (intervalle : de 0,1+ à 106,0+).

OPDIVO à 240 mg toutes les 2 semaines en association avec le cabozantinib à 40 mg dans le traitement de l'adénocarcinome rénal :

Chez les patients atteints d'un adénocarcinome rénal traités par OPDIVO à 240 mg toutes les 2 semaines en association avec le cabozantinib à 40 mg, l'incidence de néphrite, de néphrite à médiation immunitaire, d'insuffisance rénale, de lésion rénale aiguë et de hausse de la créatinine ou de l'azote uréique dans le sang était de 9,7 % (31/320) [néphrite : 0,6 %; néphrite à médiation immunitaire : 0,3 %]. Des cas de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 3,4 % (11/320) et 1,3 % (4/320) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 4 ou 5 n'a été signalé.

Le délai médian d'apparition était de 3,2 mois (intervalle : de 0,5 à 19,8). Un patient (0,3 %) a dû cesser définitivement le traitement. En tout, 3 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 1 semaine (intervalle : de 1,0 à 3,1). Une résolution est survenue chez 21 patients (70 %); le délai médian de résolution était de 3,5 semaines (intervalle : de 0,6 à 83,9+).

OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg pour le traitement du CPNPC :

Chez les patients atteints de CPNPC recevant OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, l'incidence de néphrite ou d'insuffisance rénale était de 4,3 % (25/576) [néphrite : 0,3 % et néphrite tubulo-interstitielle : 0,2 %]. Des cas de grade 2, de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 1,4 % (8/576), 0,5 % (3/576) et 0,2 % (1/576) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 5 n'a été signalé.

Le délai médian d'apparition a été de 4,9 mois (intervalle : de 0,5 à 21,2). Deux patients (0,3 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En tout, 5 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 3,3 semaines (intervalle : de 1,1 à 5,1). Il y a eu résolution chez 23 patients (92 %); le délai médian de résolution a été de 2,4 semaines (intervalle : de 0,3 à 152,4+).

OPDIVO à 360 mg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg et un doublet de chimiothérapie à base de platine dans le traitement du CPNPC :

Chez les patients atteints de CPNPC traités par le nivolumab à 360 mg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg et un doublet de chimiothérapie, l'incidence de néphrite ou d'insuffisance rénale était de 7 % (25/358) [néphrite : 0,3 %]. Des cas de grade 2, de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 2,2 % (8/358), 1,7 % (6/358) et 0,6 % (2/358) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 5 n'a été signalé.

Le délai médian d'apparition était de 2,4 mois (intervalle : de 0,0 à 11,8). Cinq patients (1,4 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En tout, 6 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 1,7 semaine (intervalle : de 0,7 à 7,9). Il y a eu résolution chez 14 patients (56 %); le délai médian de résolution a été de 6,3 semaines (intervalle : de 0,1+ à 82,9+).

OPDIVO à 360 mg en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine dans le traitement du CPNPC résécable :

Chez les patients atteints d'un CPNPC résécable recevant le nivolumab à 360 mg en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine, l'incidence d'insuffisance rénale, y compris de lésion rénale aiguë, était de 7,4 % (13/176). Des cas de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 1,1 % (2/176) et 0,6 % (1/176) des patients, respectivement.

Le délai médian d'apparition était de 1,3 semaine (intervalle : de 0,9 à 9,1). Deux patients (1,1 %) ont dû cesser définitivement le traitement. Aucun patient n'a reçu de corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone). Il y a eu résolution chez 10 patients (76,9 %). Le délai médian de résolution a été de 2,9 semaines (intervalle : de 0,7 à 140,7+).

OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg contre le MPM :

Chez les patients atteints d'un mésothéliome pleural malin traités par le nivolumab à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, l'incidence d'insuffisance rénale était de 5,0 %

(15/300) [néphrite : 0 %]. Des cas de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 2,0 % (6/300) et 1,3 % (4/300) des patients, respectivement.

Le délai médian d'apparition était de 3,6 mois (intervalle : de 0,5 à 14,4). Quatre patients (1,3 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En tout, 6 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 2,9 semaines (intervalle : de 0,9 à 8,4). Une résolution est survenue chez 12 patients (80,0 %); le délai médian de résolution était de 6,1 semaines (intervalle : de 0,9 à 126,4+).

OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg contre le CRC :

Chez les patients atteints d'un CCR recevant OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, l'incidence de néphrite ou d'insuffisance rénale était de 5,9 % (7/119). Des cas de grade 4 ont été signalés chez 1,7 % (2/119) des patients. Aucun cas de grade 2, 3 ou 5 n'a été signalé. Le délai médian d'apparition était de 4,2 mois (intervalle : de 0,3 à 11,8). Deux (1,7 %) patients ont dû cesser définitivement le traitement. Deux patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 7,36 semaines (intervalle : de 4,4 à 10,3). Il y a eu résolution chez 6 patients (86 %); le délai médian de résolution a été de 6,71 semaines (intervalle : de 2,7 à 27,3).

OPDIVO à 240 mg ou à 360 mg en association avec une chimiothérapie contre le cancer de l'estomac ou de la jonction œsogastrique ou l'adénocarcinome œsophagien :

Chez les patients atteints d'un cancer de l'estomac ou de la jonction œsogastrique ou d'un adénocarcinome œsophagien recevant le nivolumab à 240 mg ou à 360 mg en association avec une chimiothérapie, l'incidence de néphrite ou d'insuffisance rénale était de 3,3 % (26/782) [néphrite : 0,1 %]. Des cas de grade 2, de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 1 % (8/782), 0,6 % (5/782) et 0,1 % (1/782) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 5 n'a été signalé.

Le délai médian d'apparition était de 2,9 mois (intervalle : de 0,4 à 13,7). En tout, 9 patients (1,2 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En outre, 4 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 2,07 semaines (intervalle : de 0,4 à 4,4). Une résolution est survenue chez 19 patients (73,1 %). Le délai médian de résolution était de 3,1 semaines (intervalle : de 0,1 à 42,4+) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg contre le carcinome épidermoïde de l'œsophage:

Chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage recevant OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, l'incidence d'insuffisance rénale était de 2,5 % (8/322) [néphrite : 0 % et néphrite tubulo-interstitielle : 0,3 %]. Des cas de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 0,9 % (3/322) et 0,6 % (2/322) des patients, respectivement.

Le délai médian d'apparition était de 10,14 semaines (intervalle : de 0,7 à 60,7). En tout, 2 patients (0,6 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En outre, 3 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 2,4 semaines (intervalle : de 1,7 à 2,6). Une résolution est survenue chez

5 patients (62,5 %). Le délai médian de résolution était de 9,6 semaines (intervalle : de 0,7 à 142,3+).

OPDIVO à 240 mg en association avec une chimiothérapie contre le carcinome épidermoïde de l'œsophage :

Chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage recevant OPDIVO à 240 mg en association avec une chimiothérapie, l'incidence d'insuffisance rénale était de 23,9 % (74/310) [néphrite : 0 % et néphrite tubulo-interstitielle : 0 %]. Des cas de grade 2, de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 10,6 % (33/310), 1,9 % (6/310) et 0,3 % (1/310) des patients, respectivement.

Le délai médian d'apparition était de 10,1 semaines (intervalle : de 0,7 à 60,7). En tout, 27 patients (8,7 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En outre, 4 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 3,1 semaines (intervalle : de 1,4 à 3,7). Une résolution est survenue chez 42 patients (56,8 %). Le délai médian de résolution était de 17,1 semaines (intervalle : de 0,4 à 128,1+).

Réactions indésirables cutanées à médiation immunitaire :

OPDIVO en monothérapie :

Chez les patients traités par OPDIVO en monothérapie, l'incidence des réactions cutanées, y compris le rash, le prurit et les autres réactions cutanées à médiation immunitaire, était de 29,1 % (1 459/5 018). La majorité des cas étaient de grade 1 et ont été signalés chez 22,1 % des patients (1 111/5 018). Des cas de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 5,7 % (285/5 018) et 1,3 % (63/5 018) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 4 ou 5 n'a été signalé dans ces études.

Le délai médian d'apparition était de 6,4 semaines (intervalle : de 0,1 à 121,1). En tout, 47 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 2,1 semaines (intervalle : de 0,1 à 53,6). Chez certains patients présentant un rash (grade 1 : 5 patients [$< 0,1$ %]; grade 2 : 13 patients [0,3 %] et grade 3 : 17 patients [0,3 %]), le traitement par OPDIVO a dû être cessé définitivement. Il y a eu résolution chez 934 patients (64,5 %); le délai médian de résolution a été de 20,1 semaines (intervalle : de 0,1 à 192,7+).

OPDIVO 1 mg/kg en association avec l'ipilimumab 3 mg/kg en mélanome :

Chez les patients atteints de mélanome recevant OPDIVO à 1 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 3 mg/kg, l'incidence du rash était de 65,0 % (291/448). Des cas de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 20,3 % (91/448) et 7,6 % (34/448) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 4 ou 5 n'a été signalé.

Le délai médian d'apparition était de 0,5 mois (intervalle : de 0,0 à 19,4). Au total, 4 patients (0,9 %) ont dû cesser définitivement le traitement par OPDIVO en association avec l'ipilimumab. En outre, 21 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 1,6 semaine (intervalle : de 0,3 à 17,0). Une résolution est survenue chez 191 patients (66 %); le délai médian de résolution était de 11,4 semaines (intervalle : de 0,1 à 150,1+).

OPDIVO 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab 1 mg/kg en adénocarcinome rénal :

Chez les patients atteints d'adénocarcinome rénal recevant OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, l'incidence de rash était de 48,8 % (267/547). Des cas de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 13,7 % (75/547) et 3,7 % (20/547) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 4 ou 5 n'a été signalé.

Le délai médian d'apparition était de 0,9 mois (intervalle : 0,0 à 17,9). Au total, 8 patients (1,5 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En outre, 19 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 2,3 semaines (intervalle : de 0,1 à 100,3). Une résolution est survenue chez 192 patients (72 %); le délai médian de résolution était de 11,6 semaines (intervalle : de 0,1 à 126,7+).

OPDIVO à 240 mg toutes les 2 semaines en association avec le cabozantinib à 40 mg dans le traitement de l'adénocarcinome rénal :

Chez les patients atteints d'un adénocarcinome rénal traités par OPDIVO à 240 mg toutes les 2 semaines en association avec le cabozantinib à 40 mg, l'incidence de rash était de 62,2 % (199/320). Des cas de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 22,5 % (72/320) et 10,6 % (34/320) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 4 ou 5 n'a été signalé.

Le délai médian d'apparition était de 1,4 mois (intervalle : de 0,0 à 21,2). Quatre patients (1,3 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En tout, 15 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 1,1 semaine (intervalle : de 0,6 à 42,1). Une résolution est survenue chez 131 patients (65,8 %); le délai médian de résolution était de 17,7 semaines (intervalle : de 0,1 à 106,6+).

OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg pour le traitement du CPNPC :

Chez les patients atteints de CPNPC recevant OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, l'incidence de rash était de 34,0 % (196/576). Des cas de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 10,6 % (61/576) et 4,2 % (24/576) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 4 ou 5 n'a été signalé.

Le délai médian d'apparition était de 1,0 mois (intervalle : de 0,0 à 17,9). Quatre patients (0,7 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En tout, 28 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 1,2 semaine (intervalle : de 0,1 à 7,9). Il y a eu résolution chez 148 patients (76 %); le délai médian de résolution a été de 9,9 semaines (intervalle : de 0,1 à 165,0+).

OPDIVO à 360 mg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg et un doublet de chimiothérapie à base de platine dans le traitement du CPNPC :

Chez les patients atteints de CPNPC traités par le nivolumab à 360 mg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg et un doublet de chimiothérapie à base de platine, l'incidence de rash était de 37,7 % (135/358). Des cas de grade 2, de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 11,5 % (41/358), 4,2 % (14/358) et 0,3 % (1/358) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 5 n'a été signalé.

Le délai médian d'apparition était de 0,8 mois (intervalle : de 0,0 à 19,1). Quatre patients (1,1 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En tout, 14 patients ont reçu des

corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 1,0 semaine (intervalle : de 0,1 à 3,9). Une résolution est survenue chez 96 patients (71,6 %); le délai médian de résolution était de 9,4 semaines (intervalle : de 0,1+ à 84,1+).

OPDIVO à 360 mg en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine dans le traitement du CPNPC résécable :

Chez les patients atteints d'un CPNPC résécable recevant le nivolumab à 360 mg en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine, l'incidence de rash était de 22,2 % (39/176). Des cas de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 5,7 % (10/176) et 2,3 % (4/176) des patients, respectivement.

Le délai médian d'apparition était de 1,3 semaine (intervalle : de 0,1 à 6,3). Deux patients (1,1 %) ont dû cesser définitivement le traitement. Trois patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 0,14 semaine (intervalle : de 0,1 à 0,1). Une résolution est survenue chez 36 patients (92,3 %). Le délai médian de résolution a été de 3,0 semaines (intervalle : de 0,3 à 142,7+).

OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg contre le MPM :

Chez les patients atteints d'un mésothéliome pleural malin traités par le nivolumab à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, l'incidence de rash était de 36,0 % (108/300). Des cas de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 10,3 % (31/300) et 3,0 % (9/300) des patients, respectivement.

Le délai médian d'apparition était de 1,6 mois (intervalle : de 0,0 à 22,3). Deux patients (0,7 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En tout, 9 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 2,0 semaines (intervalle : de 0,9 à 53,6). Une résolution est survenue chez 71 patients (66,4 %); le délai médian de résolution était de 12,1 semaines (intervalle : de 0,4 à 146,4+).

OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg contre le CRC :

Chez les patients atteints d'un CCR recevant OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, l'incidence d'éruption cutanée (rash) était de 35,3 % (42/119). Des cas de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 11,8 % (14/119) et 4,2 % (5/119) des patients, respectivement. Aucun cas de grade 4 ou 5 n'a été signalé. Le délai médian d'apparition était de 1,4 mois (intervalle : de 0,1 à 15,9). Aucun patient n'a dû cesser définitivement le traitement. En tout, 4 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 1,86 semaine (intervalle : de 1,1 à 3,3). Il y a eu résolution chez 32 patients (76 %); le délai médian de résolution a été de 11,50 semaines (intervalle : de 0,4 à 187,4+).

OPDIVO à 240 mg ou à 360 mg en association avec une chimiothérapie contre le cancer de l'estomac ou de la jonction œsogastrique ou l'adénocarcinome œsophagien :

Chez les patients atteints d'un cancer de l'estomac ou de la jonction œsogastrique ou d'un adénocarcinome œsophagien recevant le nivolumab à 240 mg ou à 360 mg en association avec une chimiothérapie, l'incidence de rash était de 27,4 % (214/782). Des cas de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 7 % (55/782) et 3,3 % (26/782) des patients, respectivement.

Aucun cas de grade 4 ou 5 n'a été signalé.

Le délai médian d'apparition était de 2,2 mois (intervalle : de 0,0 à 22,4). En tout, 11 patients (1,4 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En outre, 14 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 1 semaine (intervalle : de 0,1 à 7,3). Une résolution est survenue chez 124 patients (57,9 %). Le délai médian de résolution était de 23,4 semaines (intervalle : de 0,1 à 153,6+) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg contre le carcinome épidermoïde de l'œsophage:

Chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage recevant OPDIVO à 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg, l'incidence de rash était de 34,2 % (110/322). Des cas de grade 2, de grade 3 et de grade 4 ont été signalés chez 12,1 % (39/322), 3,7 % (12/322) et 0,3 % (1/322) des patients, respectivement.

Le délai médian d'apparition était de 5,93 semaines (intervalle : de 0,1 à 61,1). En tout, 3 patients (0,9 %) ont dû cesser définitivement le traitement. En outre, 8 patients ont reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 1,3 semaine (intervalle : de 0,1 à 9,9). Une résolution est survenue chez 77 patients (70,0 %). Le délai médian de résolution était de 11,4 semaines (intervalle : de 0,3 à 146,6+).

OPDIVO à 240 mg en association avec une chimiothérapie contre le carcinome épidermoïde de l'œsophage:

Chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage recevant OPDIVO à 240 mg en association avec une chimiothérapie, l'incidence de rash était de 17,1 % (53/310). Des cas de grade 2 et de grade 3 ont été signalés chez 4,5 % (14/310) et 0,3 % (1/310) des patients, respectivement.

Le délai médian d'apparition était de 5,9 semaines (intervalle : de 0,1 à 61,1). Aucun patient n'a dû cesser définitivement le traitement. En outre, 1 patient a reçu des corticostéroïdes à fortes doses (au moins 40 mg d'équivalent prednisone) pendant une durée médiane de 1,1 semaine. Une résolution est survenue chez 40 patients (75,5 %). Le délai médian de résolution était de 8,1 semaines (intervalle : de 0,1 à 157,0+).

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

L'innocuité et l'efficacité d'OPDIVO n'ont pas été établies chez les enfants; par conséquent, aucune indication n'a été approuvée par Santé Canada chez les enfants. Dans l'étude CA209744, 31 enfants (âgés de 9 à < 18 ans) atteints du lymphome hodgkinien classique récidivant/réfractaire ont reçu OPDIVO en association avec le brentuximab védotine. Le schéma posologique administré était le suivant : brentuximab védotine (1,8 mg/kg) le jour 1 du cycle 1 et OPDIVO (3 mg/kg) le jour 8 du cycle 1; à partir du cycle 2, les deux médicaments étaient administrés le même jour, toutes les 3 semaines pendant 4 cycles. Les effets indésirables (tous grades et toutes causes confondus) les plus fréquemment signalés au cours du traitement par OPDIVO en association avec brentuximab védotine ont été les nausées

(14/31 [45,2 %]), l'hypersensibilité (7/31 [22,6 %]), la douleur abdominale, la diarrhée, la pyrexie (6/31 [19,4 %] chacune), les réactions à la perfusion (5/31 [16,1 %]), les vomissements, la fatigue, les infections des voies respiratoires supérieures, le rash, la douleur osseuse, la diminution de l'appétit et l'hypertension (3/31 [9,7 %] chacun). Les effets indésirables graves (toutes causes confondues) signalés au cours du traitement par OPDIVO en association avec le brentuximab védotine ont été les suivants : hypersensibilité (2/31 [6,5 %]) ainsi qu'un seul cas (1/31 [3,2 %]) de temps de céphaline activée, d'augmentation du taux de phosphore sanguin, d'orthopnée, de kyste synovial et de complication d'un accès vasculaire chacun. En raison des données limitées chez les enfants, l'innocuité d'OPDIVO chez les enfants n'a pas été établie.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

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

| Essai sur OPDIVO | Classe de système organique |
|--|---|
| Mélanome non résecable ou métastatique : CHECKMATE-066 | <p>Les effets indésirables additionnels suivants ont été signalés chez moins de 1 % des patients traités par OPDIVO 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.</p> <p><u>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</u> : psoriasis, rosacée.</p> <p><u>Troubles gastro-intestinaux</u> : stomatite, colite.</p> <p><u>Troubles du système nerveux</u> : étourdissements, syndrome de Guillain-Barré.</p> <p><u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u> : diabète sucré, acidocétose diabétique.</p> <p><u>Troubles endocriniens</u> : hypophysite.</p> <p><u>Troubles de la vue</u> : uvéite.</p> <p><u>Troubles vasculaires</u> : hypertension.</p> |
| Mélanome non résecable ou métastatique : CHECKMATE-067 | <p>Les effets indésirables additionnels suivants ont été signalés chez moins de 1 % des patients traités par OPDIVO à raison de 3 mg/kg en monothérapie toutes les 2 semaines ou l'association OPDIVO à 1 mg/kg et ipilimumab à 3 mg/kg toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses, suivis d'OPDIVO 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.</p> <p><i>OPDIVO + Ipilimumab :</i></p> <p><u>Troubles gastro-intestinaux</u> : perforation intestinale.</p> <p><u>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</u> : pseudopolyarthrite rhizomélisque, syndrome de Sjogren, spondylarthropathie.</p> <p><u>Troubles du système nerveux</u> : névrite, paralysie du nerf péronier, syndrome de Guillain-Barré, encéphalite.</p> <p><u>Troubles rénaux et urinaires</u> : insuffisance rénale, néphrite.</p> |

| | |
|--|--|
| | <p><u>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</u> : épanchement pleural. <u>Troubles cardiaques</u> : fibrillation auriculaire.</p> <p><i>OPDIVO</i> :</p> <p><u>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</u> : myopathie, polymyosite. <u>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</u> : épanchement pleural. <u>Troubles cardiaques</u> : fibrillation auriculaire.</p> |
| <p>Mélanome non résecable ou métastatique : CHECKMATE-037</p> | <p><u>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</u> : alopecie, urticaire, érythème polymorphe. <u>Troubles endocriniens</u> : thyroïdite. <u>Troubles rénaux et urinaires</u> : néphrite tubulo-interstitielle. <u>Troubles cardiaques</u> : arythmie ventriculaire.</p> |
| <p>Mélanome en traitement adjuvant : CHECKMATE-238</p> | <p>Les autres réactions indésirables importantes sur le plan clinique ayant été signalées chez moins de 1 % des patients traités par OPDIVO 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.</p> <p><u>Troubles endocriniens</u> : diabète fulminant de type 1</p> |
| <p>Mélanome en traitement adjuvant : CHECKMATE-76K</p> | <p>Les autres réactions indésirables importantes sur le plan clinique ayant été signalées chez moins de 1 % des patients traités par OPDIVO 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.</p> <p>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.</p> |
| <p>CPNPC métastatique : déjà traité</p> <p>CHECKMATE-017 et CHECKMATE-057</p> | <p>Les autres effets indésirables liés au médicament importants sur le plan clinique ayant été signalés chez moins de 1 % des patients traités par OPDIVO 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.</p> |

| | |
|--|--|
| | <p><u>Troubles gastro-intestinaux</u> : pancréatite.</p> <p><u>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</u> : pseudopolyarthrite rhizomélique.</p> <p><u>Troubles endocriniens</u> : hyperglycémie.</p> <p><u>Troubles oculaires</u> : vision trouble.</p> <p><u>Néoplasmes bénins, malins et non précisés</u> : lymphadénite histiocytaire nécrosante (maladie de Kikuchi).</p> <p><u>Épreuves de laboratoire</u> : hausse des taux de lipase et d'amylase.</p> <p><u>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</u> : épanchement pleural.</p> <p><u>Infections et infestations</u> : pneumonie.</p> |
| <p>Essai sur le CPNPC : jamais traité CHECKMATE-227</p> | <p>Les autres effets indésirables liés au médicament importants sur le plan clinique ayant été signalés chez moins de 1 % des patients traités par l'association OPDIVO et ipilimumab au cours de l'étude CHECKMATE-227 sont énumérés ci-dessous. Les effets indésirables présentés dans une autre partie de ce document ont été exclus.</p> <p><u>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</u> : rhabdomyolyse, myosite (y compris polymyosite) et pseudopolyarthrite rhizomélique.</p> <p><u>Troubles du système nerveux</u> : encéphalite auto-immune.</p> <p><u>Troubles cardiaques</u> : fibrillation auriculaire et myocardite.</p> <p><u>Troubles oculaires</u> : vision trouble et uvéite.</p> <p><u>Troubles cutanés</u> : urticaire, alopecie et vitiligo.</p> <p><u>Troubles du système immunitaire</u> : hypersensibilité.</p> |
| <p>Essai sur le CPNPC : jamais traité CHECKMATE-9LA</p> | <p>Les autres effets indésirables liés au médicament important sur le plan clinique ayant été signalés chez moins de 1 % des patients traités par OPDIVO en association avec l'ipilimumab et un doublet de chimiothérapie à base de platine au cours de l'étude CHECKMATE-9LA sont énumérés ci-dessous.</p> <p><u>Troubles sanguins et lymphatiques</u> : éosinophilie.</p> <p><u>Troubles cardiaques</u> : arythmie (y compris tachycardie, fibrillation auriculaire et bradycardie).</p> <p><u>Troubles endocriniens</u> : hypopituitarisme, hypoparathyroïdie.</p> <p><u>Troubles oculaires</u> : vision trouble, épisclérite.</p> <p><u>Troubles généraux et réactions au point d'administration</u> : frissons, douleur thoracique.</p> <p><u>Épreuves de laboratoire</u> : hausse de la bilirubine totale, hausse de la gamma-glutamyltransférase.</p> |

| | |
|--|---|
| | <p><u>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</u> : faiblesse musculaire, spasmes musculaires, pseudopolyarthrite rhizomélique.</p> <p><u>Troubles du système nerveux</u> : polyneuropathie, neuropathie auto-immune (y compris parésie du nerf facial et du nerf moteur oculaire externe), encéphalite.</p> <p><u>Troubles rénaux et urinaires</u> : néphrite.</p> <p><u>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</u> : épanchement pleural.</p> <p><u>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</u> : psoriasis, syndrome de Stevens-Johnson, vitiligo.</p> <p><u>Troubles vasculaires</u> : hypertension.</p> |
| <p>Traitement néoadjuvant du CPNPC résécable : CHECKMATE-816</p> | <p>Les autres réactions indésirables liées au médicament important sur le plan clinique ayant été signalées chez moins de 1 % des patients traités par OPDIVO en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine lors de l'étude CHECKMATE-816 sont énumérées ci-dessous.</p> <p><u>Troubles du système nerveux</u> : paresthésie.</p> <p><u>Troubles oculaires</u> : sécheresse oculaire.</p> <p><u>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</u> : sécheresse de la peau.</p> <p><u>Épreuves de laboratoire</u> : hausse du taux de phosphatase alcaline</p> |
| <p>Mésothéliome pleural malin non résécable : CHECKMATE-743</p> | <p>Les autres réactions indésirables reliées au médicament jugé cliniquement importantes ayant été signalées chez moins de 1 % des patients au cours de l'étude CHECKMATE-743 ont été mentionnées précédemment dans d'autres études cliniques sur OPDIVO; elles sont présentées dans une autre partie de ce document (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).</p> |
| <p>Adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique : déjà traité CHECKMATE-025</p> | <p>Les autres effets indésirables liés au médicament importants sur le plan clinique ayant été signalés chez moins de 1 % des patients traités par OPDIVO 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.</p> <p><u>Troubles du système immunitaire</u> : réaction anaphylactique.</p> <p><u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u> : acidocétose diabétique.</p> <p><u>Troubles rénaux et urinaires</u> : néphrite tubulo-interstitielle.</p> <p><u>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</u> : hémoptysie.</p> |
| <p>Adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique jamais traité</p> | <p>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 OPDIVO et ipilimumab au cours de l'étude CHECKMATE-214 sont énumérés ci-dessous. Les effets</p> |

| | |
|--|--|
| CHECKMATE-214 | <p>indésirables présentés dans une autre partie de ce document ont été exclus.</p> <p><u>Infections et infestations</u> : méningite aseptique. <u>Troubles du système nerveux</u> : myasthénie grave.</p> |
| <p>Adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique jamais traité CHECKMATE-9ER</p> | <p>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 OPDIVO en association avec le cabozantinib durant l'étude CHECKMATE-9ER sont énumérés ci-dessous. Les effets indésirables présentés dans une autre partie de ce document ont été exclus.</p> <p><u>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</u> : acouphènes. <u>Troubles gastro-intestinaux</u> : perforation de l'intestin grêle, glossodynie, hémorroïdes. <u>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</u> : ostéonécrose de la mâchoire, fistule. <u>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</u> : ulcère cutané. <u>Troubles vasculaires</u> : thrombose.</p> |
| <p>Épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou récurrent ou métastatique : CHECKMATE-141</p> | <p>Les autres effets indésirables liés au médicament importants sur le plan clinique ayant été signalés chez moins de 1 % des patients traités par OPDIVO 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.</p> <p><u>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</u> : urticaire. <u>Troubles oculaires</u> : vision trouble. <u>Infections et infestations</u> : bronchite. <u>Troubles endocriniens</u> : hypophysite. <u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u> : hyperglycémie, hypercalcémie. <u>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</u> : dyspnée, embolie pulmonaire, pneumonie par aspiration.</p> |
| <p>LHc : CHECKMATE-205 et CHECKMATE-039</p> | <p>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-205 et CHECKMATE-039 sont énumérés ci-dessous. Les effets indésirables présentés dans une autre partie de ce document ont été exclus.</p> <p><u>Troubles cardiaques</u> : épanchement péricardique. <u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u> : intolérance au glucose.</p> |

| | |
|---|---|
| | <u>Néoplasmes bénins, malins et non précisés</u> : syndrome myélodysplasique. |
| 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 | <p>Les effets indésirables suivants ont été signalés chez moins de 1 % des patients atteints d'un CCR caractérisé par une IM-E traités par OPDIVO 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.</p> <p><u>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</u> : psoriasis, urticaire.</p> <p><u>Troubles généraux et réactions au point d'administration</u> : douleur thoracique.</p> <p><u>Troubles gastro-intestinaux</u> : pancréatite.</p> <p><u>Troubles endocriniens</u> : insuffisance corticosurrénale secondaire.</p> <p><u>Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs</u> : arthrite, myosite, myosite nécrosante.</p> <p><u>Troubles du système nerveux</u> : paresthésie.</p> <p><u>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</u> : toux.</p> <p><u>Infections et infestations</u> : infection des voies respiratoires supérieures.</p> <p><u>Troubles vasculaires</u> : bouffées de chaleur, hypertension, hypotension.</p> <p><u>Troubles oculaires</u> : sécheresse oculaire.</p> |
| Traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique ayant été réséqué : CHECKMATE-577 | <p>Les autres effets indésirables liés au médicament importants sur le plan clinique ayant été signalés chez moins de 1 % des patients traités par OPDIVO au cours de l'étude CHECKMATE-577 sont énumérés ci-dessous.</p> <p><u>Troubles cardiaques</u> : myocardite.</p> |
| Cancer de l'estomac, cancer de la jonction œsogastrique ou adénocarcinome œsophagien (jamais traités) : CHECKMATE-649 | <p>Les autres effets indésirables liés au médicament importants sur le plan clinique ayant été signalés chez moins de 1 % des patients traités par OPDIVO en association avec une chimiothérapie au cours de l'étude CHECKMATE-649 sont énumérés ci-dessous.</p> <p><u>Troubles sanguins et lymphatiques</u> : éosinophilie.</p> <p><u>Troubles cardiaques</u> : tachycardie, myocardite.</p> <p><u>Troubles endocriniens</u> : hypopituitarisme, insuffisance surrénale, hypophysite, diabète sucré.</p> <p><u>Troubles de la vue</u> : uvéite.</p> <p><u>Troubles gastro-intestinaux</u> : pancréatite.</p> <p><u>Troubles hépatobiliaires</u> : hépatite.</p> <p><u>Infections et infestations</u> : infection des voies respiratoires supérieures.</p> |

| | |
|--|--|
| | <p><u>Troubles du système nerveux</u> : syndrome de Guillain-Barré.</p> <p><u>Troubles rénaux et urinaires</u> : insuffisance rénale, néphrite.</p> |
| <p>Carcinome urothélial (CU) :</p> <p>CHECKMATE-274</p> | <p>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 OPDIVO à 240 mg en monothérapie toutes les 2 semaines dans le cadre de l'étude CHECKMATE-274.</p> <p><u>Troubles cardiaques</u> : myocardite.</p> <p><u>Troubles gastro-intestinaux</u> : masse pancréatique, pancréatite.</p> <p><u>Troubles hépatobiliaires</u> : calcification hépatique.</p> <p><u>Troubles du système nerveux</u> : démyélinisation et syndrome myasthénique.</p> |
| <p>Carcinome épidermoïde de l'œsophage non résécable ou métastatique :</p> <p>CHECKMATE-648</p> | <p>Les autres effets indésirables liés au médicament importants sur le plan clinique ayant été signalés chez moins de 1 % des patients traités par OPDIVO en association avec l'ipilimumab ou une chimiothérapie au cours de l'étude CHECKMATE 648 sont énumérés ci-dessous.</p> <p><i>OPDIVO + ipilimumab</i></p> <p>Troubles cardiaques : myocardite</p> <p>Troubles de la vue : uvéite</p> <p>Troubles gastro-intestinaux : hémorragie gastro intestinale</p> <p>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : arthrite, myosite</p> <p>Troubles du système nerveux : encéphalite</p> <p><i>OPDIVO + chimiothérapie</i></p> <p>Troubles cardiaques : tachycardie</p> <p>Troubles de la vue : uvéite</p> <p>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : rhabdomyolyse, myosite, faiblesse musculaire</p> <p>Troubles du système nerveux: paresthésie</p> <p>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, hyperpigmentation cutanée</p> <p>Trouble systémique : paresthésie</p> <p>Troubles vasculaires : thrombose</p> |

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

L'incidence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre de l'étude CHECKMATE-066 est présentée au Tableau 31.

Tableau 31 : 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

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

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

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

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

Le

Tableau **32** présente certaines anomalies des constantes biologiques par rapport au départ observées chez ≥ 10 % des patients recevant OPDIVO ou ipilimumab au cours de l'étude CHECKMATE-067.

Tableau 32 : Certaines anomalies des constantes biologiques par rapport au départ observées chez ≥ 10 % des patients traités par OPDIVO en monothérapie ou en association avec ipilimumab et dont l'incidence était supérieure à celle observée chez les patients du groupe ipilimumab (différence entre les groupes ≥ 5 % [tous grades] ou ≥ 2 % [grades 3-4]) (étude CHECKMATE-067)

| Analyse | Pourcentage (%) de patients ^a | | | | | |
|--|--|------------|------------------|------------|----------------------|------------|
| | OPDIVO + ipilimumab (n = 313) | | OPDIVO (n = 313) | | ipilimumab (n = 311) | |
| | Tous grades | Grades 3-4 | Tous grades | Grades 3-4 | Tous grades | Grades 3-4 |
| Baisse de l'hémoglobine ^b | 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 : OPDIVO + YERVOY (intervalle : de 75 à 297); OPDIVO en monothérapie (intervalle : de 81 à 307) et YERVOY (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.

L'incidence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre de l'étude CHECKMATE-037 est présentée au Tableau 33.

Tableau 33 : Anomalies des constantes biologiques (étude CHECKMATE-037)

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

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

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

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

L'incidence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre de l'étude CHECKMATE-238 est présentée au Tableau 34.

Tableau 34 : Anomalies des constantes biologiques par rapport au départ observées chez ≥ 10 % des patients de l'étude CHECKMATE-238

| Test | Nombre (%) de patients chez qui on a observé une dégradation des résultats des analyses de laboratoire par rapport au départ | | | | | |
|--|--|------------|------------|----------------|------------|------------|
| | OPDIVO | | | Ipilimumab | | |
| | 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.

La fréquence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre de l'étude CHECKMATE-76K est présentée au Tableau 35.

Tableau 35 : Anomalies des constantes biologiques par rapport au départ observées chez ≥ 10 % des patients de l'étude CHECKMATE 76K

| Test | Nombre (%) de patients chez qui on a observé une dégradation des résultats des analyses de laboratoire par rapport au départ | | | | | |
|---|--|------------|------------|----------------|------------|------------|
| | OPDIVO | | | Placebo | | |
| | 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 : OPDIVO (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.

L'incidence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre des études CHECKMATE-017 et CHECKMATE-057 est présentée au Tableau 36.

Tableau 36 : Anomalies des constantes biologiques par rapport au départ observées chez ≥ 10 % des patients (études CHECKMATE-017 et CHECKMATE-057)

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

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

L'incidence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre de l'étude CHECKMATE-227 est présentée au Tableau 37.

Tableau 37 : Anomalies des constantes biologiques par rapport au départ observées chez > 15 % des patients recevant l'association OPDIVO et ipilimumab (CHECKMATE-227)

| 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 | | | |
|--|--|------------|---|------------|
| | OPDIVO et ipilimumab | | Doublet de chimiothérapie à base de platine | |
| | Grades 1-4 | Grades 3-4 | Grades 1-4 | Grades 3-4 |
| Hématologie | | | | |
| Anémie | 46 | 3,6 | 78 | 14 |
| Lymphopénie | 46 | 5,2 | 60 | 15,4 |
| Biochimie | | | | |
| Hyponatrémie | 41 | 11,6 | 26 | 4,9 |
| Hausse du taux d'AST | 39 | 5,4 | 26 | 0,4 |
| Hausse du taux d'ALT | 36 | 7,0 | 27 | 0,7 |
| Hausse du taux de lipase | 35 | 13,9 | 14 | 3,4 |
| Hausse du taux de phosphatase alcaline | 34 | 3,8 | 20 | 0,2 |
| Hypocalcémie | 28 | 1,7 | 18 | 1,3 |
| Hausse du taux d'amylase | 28 | 9,3 | 18 | 1,9 |
| Hyperkaliémie | 27 | 3,4 | 22 | 0,4 |
| Hausse du taux de créatinine | 22 | 0,9 | 17 | 0,2 |
| Hypomagnésémie | 21 | 0,6 | 28 | 0,8 |
| Hypokaliémie | 15 | 4,0 | 10 | 2,3 |

^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 OPDIVO et ipilimumab (intervalle : de 494 à 556 patients) et groupe chimiothérapie (intervalle : de 469 à 542 patients).

L'incidence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre de l'étude CHECKMATE-9LA est présentée au Tableau 38.

Tableau 38: Anomalies des constantes biologiques par rapport au départ observées chez > 15 % des patients recevant OPDIVO en association avec l'ipilimumab et un doublet de chimiothérapie à base de platine (CHECKMATE-9LA)

| Anomalie des constantes biologiques | Pourcentage de patients présentant une hausse des résultats des analyses de laboratoire par rapport au départ ^a | | | |
|--|--|------------|---|------------|
| | OPDIVO et ipilimumab 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 | 70 | 9,2 | 74 | 16,4 |
| Lymphopénie | 41 | 5,8 | 40 | 10,8 |
| Neutropénie | 41 | 14,7 | 42 | 14,8 |
| Leucopénie | 36 | 9,8 | 40 | 9,0 |
| Thrombocytopénie | 23 | 4,3 | 24 | 5,1 |
| Biochimie | | | | |
| Hyperglycémie | 45 | 7,1 | 42 | 2,6 |
| Hyponatrémie | 37 | 10,7 | 28 | 6,9 |
| Hausse du taux d'ALT | 34 | 4,3 | 24 | 1,2 |
| Hypomagnésémie | 32 | 1,2 | 36 | 0,9 |
| Hausse du taux de lipase | 31 | 11,9 | 10 | 2,2 |
| Hausse du taux de phosphatase alcaline | 31 | 1,2 | 26 | 0,3 |
| Hausse du taux d'amylase | 30 | 6,7 | 19 | 1,3 |
| Hausse du taux d'AST | 30 | 3,5 | 22 | 0,3 |
| Hypocalcémie | 28 | 1,4 | 23 | 1,8 |
| Hausse du taux de créatinine | 26 | 1,2 | 23 | 0,6 |
| Hyperkaliémie | 22 | 1,7 | 21 | 2,7 |
| Hypokaliémie | 15 | 3,5 | 10 | 1,2 |

^a Chaque donnée sur l'incidence est fondée sur le nombre de patients pour qui on disposait d'une valeur au départ et d'au moins une valeur mesurée au cours de l'étude. Groupe OPDIVO en association avec l'ipilimumab et un doublet de chimiothérapie à base de platine (intervalle : de 197 à 347 patients) et groupe doublet de chimiothérapie à base de platine (intervalle : de 191 à 335 patients).

L'incidence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre de l'étude CHECKMATE-816 est présentée au [Tableau 39](#).

Tableau 39 : Anomalies des constantes biologiques par rapport au départ^a observées chez > 15 % des patients recevant OPDIVO en association avec un doublet de chimiothérapie à base de platine (CHECKMATE-816)

| Anomalie des constantes biologiques | OPDIVO 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 OPDIVO 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).

L'incidence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre de l'étude CHECKMATE-743 est présentée au

Tableau 40.

Tableau 40 : Anomalies des constantes biologiques – Aggravation par rapport à la valeur initiale survenant chez > 15 % des patients recevant l'association OPDIVO et ipilimumab dans l'étude CHECKMATE-743

| Analyse | Nombre (%) de patients chez qui on a observé une dégradation des résultats des analyses de laboratoire par rapport à la valeur initiale ^a | | | |
|--|--|------------|----------------|------------|
| | OPDIVO | | Chimiothérapie | |
| | Grades 1-4 | Grades 3-4 | Grades 1-4 | Grades 3-4 |
| Hématologie | | | | |
| Anémie | 42,8 | 2,4 | 75,4 | 14,5 |
| Lymphopénie | 43,2 | 8,4 | 57,2 | 13,8 |
| Biochimie | | | | |
| Hausse du taux d'ALT | 36,6 | 7,1 | 15,3 | 0,4 |
| Hausse du taux de phosphatase alcaline | 30,8 | 3,1 | 11,6 | 0 |
| Hausse du taux d'AST | 37,8 | 7,1 | 16,5 | 0 |
| Hausse du taux de créatinine | 20,4 | 0,3 | 20,3 | 0,4 |
| Hausse du taux d'amylase | 26,3 | 5,4 | 13,2 | 0,9 |
| Hausse du taux de lipase | 34,2 | 12,8 | 9,2 | 0,8 |
| Hyponatrémie | 31,8 | 8,1 | 21,0 | 2,9 |
| Hypomagnésémie | 18,1 | 0 | 31,0 | 1,1 |
| Hypocalcémie | 28,6 | 0,3 | 17,3 | 0 |
| Hyperkaliémie | 29,7 | 4,1 | 16,4 | 0,7 |
| Hyperglycémie | 52,3 | 2,8 | 34,4 | 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 : groupe OPDIVO en association avec l'ipilimumab (intervalle : de 109 à 297 patients) et groupe chimiothérapie (intervalle : de 90 à 276 patients).

L'incidence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre de l'étude CHECKMATE-025 est présentée au Tableau 41.

Tableau 41 : Anomalies des constantes biologiques signalées dans l'étude CHECKMATE-025

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

L'incidence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre de l'étude CHECKMATE-214 est présentée au Tableau 42.

Tableau 42 : Anomalies des constantes biologiques par rapport au départ observées chez > 15 % des patients recevant l'association OPDIVO 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 | | | |
|--|--|------------|------------|------------|
| | OPDIVO 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 OPDIVO et ipilimumab (intervalle : de 490 à 538 patients) et groupe sunitinib (intervalle : de 485 à 523 patients).

L'incidence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre de l'étude CHECKMATE-9ER est présentée au Tableau 43.

Tableau 43: Anomalies des constantes biologiques par rapport au départ observées chez > 15 % des patients recevant l'association OPDIVO 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 | | | |
|--|--|------------|------------|------------|
| | OPDIVO 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 OPDIVO et cabozantinib (intervalle : de 170 à 317 patients) et groupe sunitinib (intervalle : de 173 à 311 patients).

L'incidence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre de l'étude CHECKMATE-141 est présentée au Tableau 44.

Tableau 44 : Anomalies des constantes biologiques par rapport au départ observées chez ≥ 10 % des patients traités par OPDIVO (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 : ≥ 5 % [tous les grades] ou ≥ 2 % [grades 3-4]) (étude CHECKMATE-141)

| Anomalie des constantes biologiques | Pourcentage de patients présentant une hausse des résultats des analyses de laboratoire par rapport au départ ^a | | | |
|--|--|------------|---------------------------------------|------------|
| | OPDIVO | | Choix de l'investigateur ^b | |
| | 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 OPDIVO (intervalle de 186 à 225 patients) et groupe du choix de l'investigateur (intervalle de 92 à 104 patients).

^b Cétuximab, méthotrexate ou docetaxel.

L'incidence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre des études CHECKMATE-205 et CHECKMATE-039 est présentée au Tableau 45.

Tableau 45 : Anomalies des constantes biologiques par rapport au départ observées chez ≥ 10 % des patients dans les essais CHECKMATE-205 et CHECKMATE-039

| | Pourcentage (%) de patients ^a | |
|--|--|------------|
| | Grades 1-4 | Grades 3-4 |
| Hématologie | | |
| Leucopénie | 38,1 | 4,5 |
| Thrombocytopénie | 36,6 | 3,0 |
| Neutropénie | 36,6 | 5,3 |
| Lymphopénie | 32,1 | 11,3 |
| Anémie ^b | 26,4 | 2,6 |
| Biochimie | | |
| Hyperglycémie | 36,2 | 0 |
| Hausse du taux de phosphatase alcaline | 20,0 | 1,5 |
| Hausse du taux d'AST | 32,5 | 2,6 |
| Hausse du taux d'ALT | 31,3 | 3,4 |
| Hausse du taux de lipase | 21,8 | 8,6 |
| Hyponatrémie | 19,9 | 1,1 |
| Hypomagnésémie | 16,8 | 0,4 |
| Hausse du taux de créatinine | 16,2 | 0,8 |
| Hypokaliémie | 15,8 | 1,9 |
| Hypocalcémie | 15,4 | 0,8 |
| Hyperkaliémie | 15,0 | 1,5 |
| Hypoglycémie | 14,5 | 0 |
| Augmentation de la bilirubine totale | 11,3 | 1,5 |

^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 : L'hyperglycémie et l'hypoglycémie sont fondées sur 69 patients chaque, et toutes autres analyses de laboratoire sont fondées sur un intervalle de 238 à 266 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'analyse de suivi après 5 ans, effectuée dans le cadre de l'étude CHECKMATE-205, révèle que l'incidence des anomalies des constantes biologiques correspond aux données précédemment déclarées pour les sujets des études CHECKMATE-205 et CHECKMATE-039 regroupés.

L'incidence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre de l'étude CHECKMATE-142 est présentée au Tableau 46.

Tableau 46 : 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 (OPDIVO 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 | |
|--|--|------------|
| | OPDIVO + 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) |

- 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 OPDIVO 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 47.

Tableau 47 : Anomalies des constantes biologiques par rapport au départ^a observées chez ≥ 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 | | | |
|--|--|------------|------------|------------|
| | OPDIVO | | 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 OPDIVO (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.

L'incidence des anomalies des constantes biologiques dans le cadre de l'étude CHECKMATE-649 est présentée au Tableau 48.

Tableau 48 : Anomalies des constantes biologiques par rapport au départ observées chez > 10 % des patients recevant OPDIVO 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 | | | |
|-------------------------------------|--|------------|---|------------|
| | OPDIVO 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 OPDIVO 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 49.

Tableau 49 : Anomalies des constantes biologiques par rapport au départ^a observées chez ≥ 10 % des patients de l'étude CHECKMATE-274

| Anomalie des constantes biologiques | OPDIVO (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'α-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 OPDIVO (intervalle : de 322 à 348 patients) et groupe placebo (intervalle : de 312 à 341 patients).

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

Tableau 50.

Tableau 50 : Aggravation des anomalies des constantes biologiques par rapport au départ observée chez ≥ 15 % des patients recevant OPDIVO en association avec l'ipilimumab ou OPDIVO en association avec une chimiothérapie (CHECKMATE-648)

| Analyse | Pourcentage (%) de patients ^a | | | | | |
|--|--|------------|---------------------------------------|------------|-----------------------------|------------|
| | OPDIVO + ipilimumab (n = 322) | | OPDIVO + cisplatine et 5-FU (n = 310) | | Cisplatine + 5-FU (n = 304) | |
| | 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 OPDIVO en association avec l'ipilimumab (intervalle : de 59 à 307 patients), groupe OPDIVO 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 mise en marché

Les effets suivants ont été observés au cours de l'utilisation d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab 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.

Endocrinopathies : 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.

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.

9.4 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, 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 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 OPDIVO.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions avec des tests de laboratoire n'ont pas été établies.

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

10.2 Pharmacodynamie

Les analyses du lien entre la dose/l'exposition et l'efficacité et l'innocuité n'ont révélé aucune différence cliniquement significative quant à l'innocuité et à l'efficacité du nivolumab administré à raison de 240 mg toutes les 2 semaines ou de 480 mg toutes les 4 semaines ou encore de 3 mg/kg toutes les 2 semaines.

10.3 Pharmacocinétique

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

OPDIVO en monothérapie : la pharmacocinétique du nivolumab est linéaire dans l'intervalle posologique de 0,1 à 20 mg/kg. Les paramètres pharmacocinétiques de l'analyse non compartimentale correspondant à une dose de 3 mg/kg sont résumées dans le

Tableau 51.

Tableau 51 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques relatifs à OPDIVO, selon l'analyse non compartimentale, en lien avec plusieurs types de tumeurs^a

| | C_{max} (µg/mL) Moyenne géométrique [N] (% CV) | T_{max} (h) Médiane [N] (min.-max.) | t_½ (jour) Moyenne [N] (ÉT) | ASC_{0-inf} (µg*h/mL) Moyenne géométrique [N] (% CV) | CL (mL/h) Moyenne géométrique [N] (% CV) | Vz (L) Moyenne [N] (ÉT) |
|--|---|---|---|---|---|--|
| Dose unique^d moyenne (3 mg/kg) | 60 [5] (27,6) | 3,1 [5] (1,0-5,0) | 17 [5] (4,70) | 15 813 [5] (44) | 15,6 ^b [5] (42,66) | 9,23 ^b [5] (39,50) |
| Doses multiples^e (3 mg/kg toutes les 2 sem.) Neuvième dose | 132 [7] (19,8) | 4 [7] (1,0-8,0) | 27,5 ^c [5] (8,42) | 30640 ^f [5] (17.5) | 10,3 [5] (18,1) | 7.64 ^g [5] (ND) |

Abréviations : ASC_{0-inf} = aire sous la courbe de la concentration sérique p/r au temps de zéro à l'infini, CL = clairance corporelle totale, C_{max} = concentration sérique maximale observée, ND = non déterminé, t_½ = demi-vie terminale apparente, T_{max} = délai d'obtention de la C_{max}, Vz = volume de distribution calculé en divisant la dose par le produit de l'ASC_{0-inf} et de Lz, où Lz est la constante de vitesse terminale.

- Les différents types de tumeurs solides évalués au moyen de l'analyse non compartimentale réalisée dans le cadre de l'étude à dose unique comprenaient le mélanome malin, le cancer du poumon non à petites cellules et le cancer de la prostate. Les différents types de tumeurs solides évalués au moyen de l'analyse non compartimentale réalisée dans le cadre de l'étude à doses multiples comprenaient le mélanome malin et le cancer du poumon non à petites cellules.
- Valeur normalisée pour un poids corporel médian de 81,9 kg, d'après un effectif de n = 6.
- t_½ résultante
- Étude MDX1106-01
- Étude MDX1106-03
- L'ASC(tau) à la 9^e dose correspond approximativement à l'ASC_{éq} et à l'ASC_{0-inf}; éq = état d'équilibre, tau = 2 semaines.
- Vz(calculé) = dose/((ASC(tau) à la 9^e dose)* Lz), où Lz = ln(2)/t_½.

Absorption :

Le nivolumab est administré par voie intraveineuse et est donc immédiatement et complètement biodisponible.

Distribution :

Le volume de distribution du nivolumab à l'état d'équilibre est d'environ 8,0 L.

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 :

Dans les modèles pharmacocinétiques de population respectifs, la clairance (CL) géométrique moyenne estimée du nivolumab était de 9,5 mL/h à l'état d'équilibre et sa demi-vie terminale ($t_{1/2}$) estimée était de 26,7 jours.

OPDIVO en association avec l'ipilimumab : Lorsque le nivolumab a été administré à raison de 1 mg/kg toutes les 3 semaines en association avec l'ipilimumab à 3 mg/kg toutes les 3 semaines, dans les modèles pharmacocinétiques de population respectifs, le paramètre de la clairance du nivolumab a augmenté de 35 %, alors qu'il n'y a eu aucun effet sur le paramètre de la clairance de l'ipilimumab.

Lorsque le nivolumab a été administré à raison de 3 mg/kg toutes les 2 semaines en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg toutes les 6 semaines, dans les modèles pharmacocinétiques de population respectifs, le paramètre de la clairance du nivolumab n'a pas changé, comparativement au nivolumab administré seul (< 20 %), et le paramètre de la clairance de l'ipilimumab a augmenté de 30 % par rapport à l'ipilimumab administré seul.

OPDIVO en association avec l'ipilimumab et une chimiothérapie à base de platine : Dans les modèles pharmacocinétiques de population respectifs, lorsque le nivolumab a été administré à raison de 360 mg toutes les 3 semaines en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg toutes les 6 semaines et une chimiothérapie, le paramètre de la clairance du nivolumab a diminué d'environ 10 %, alors que le paramètre de la clairance de l'ipilimumab a augmenté d'environ 22 %.

Populations et états pathologiques particuliers

Une analyse pharmacocinétique de population a suggéré que les effets de l'âge et de la race sur le paramètre de la clairance du nivolumab ne sont pas cliniquement significatifs.

Enfants :

Dans une analyse pharmacocinétique de population qui incluait 31 enfants (âgés de 9 à <18 ans), les valeurs de la C_{min} prévue par modélisation ont été comparables chez les enfants et les adultes atteints de LHC traités par le nivolumab à raison de 3 mg/kg toutes les 3 semaines (voir [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants](#)). L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

Insuffisance hépatique :

Aucune étude clinique n'a été menée dans le but précis d'évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du nivolumab. OPDIVO n'a pas été évalué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (taux de bilirubine totale > 1,5 à 3,0 fois la LSN peu importe le taux d'AST) ou grave (taux de bilirubine totale > 3 fois la LSN peu importe le taux d'AST) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Insuffisance rénale :

Aucune étude clinique n'a été menée dans le but précis d'évaluer l'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du nivolumab. Il n'existe pas suffisamment de données pour permettre de tirer une conclusion dans le cas des patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

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

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

Caractéristiques du produit :

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

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

14 ESSAIS CLINIQUES

Tableau 52 : Résumé des essais cliniques sur OPDIVO

| Indication | Essai |
|--|------------------------------------|
| Mélanome non résecable ou métastatique | CHECKMATE-066 (première intention) |
| | CHECKMATE-067 (première intention) |

| | |
|---|--|
| | CHECKMATE-069 (première intention) |
| | CHECKMATE-037 (deuxième/troisième intention) |
| Traitement adjuvant du mélanome | CHECKMATE-238 CHECKMATE-76K |
| Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique (déjà traité) | CHECKMATE-017 (deuxième intention) |
| | CHECKMATE-063 (deuxième intention) |
| | CHECKMATE-057 (deuxième intention) |
| Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique (jamais traité) | CHECKMATE-227 (première intention) |
| | CHECKMATE-9LA (première intention) |
| Traitement néoadjuvant du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) résécable | CHECKMATE-816 |
| Mésothéliome pleural malin non résécable | CHECKMATE-743 (première intention) |
| Adénocarcinome rénal métastatique Adénocarcinome rénal au stade avancé (déjà traité) | CHECKMATE-025 (deuxième intention) |
| Adénocarcinome rénal métastatique Adénocarcinome rénal au stade avancé (jamais traité) | CHECKMATE-214 (première intention) |
| Adénocarcinome rénal métastatique Adénocarcinome rénal au stade avancé (jamais traité) | CHECKMATE-9ER (première intention) |
| Épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou récurrent ou métastatique | CHECKMATE-141 |
| Lymphome hodgkinien classique (LHc) | Études CHECKMATE-205 et CHECKMATE-039 |
| 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 |
| Traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique entièrement réséqué | CHECKMATE-577 |
| Cancer de l'estomac, cancer de la jonction œsogastrique ou adénocarcinome œsophagien (jamais traités) | CHECKMATE-649 (première intention) |
| Traitement adjuvant du carcinome urothélial (CU) | CHECKMATE-274 |
| Traitement du carcinome épidermoïde de l'œsophage non résécable ou métastatique | CHECKMATE-648 (première intention) |

14.1 Essais cliniques par indication

Mélanome non résecable ou métastatique

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

Dans l'étude CHECKMATE066, un total de 418 patients ont été répartis aléatoirement dans un rapport de 1:1 pour recevoir soit OPDIVO administré par voie intraveineuse sur 60 minutes à raison de 3 mg/kg toutes les 2 semaines (n = 210), soit la dacarbazine à raison de 1 000 mg/m² toutes les 3 semaines (n = 208). La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction de l'expression de PD-L1 et du stade métastatique (stade M). Les patients atteints d'un mélanome à gène *BRAF* de type sauvage et qui n'ont reçu aucun traitement antérieur ont été inscrits à l'étude. Les patients pouvaient avoir reçu un traitement adjuvant ou néoadjuvant antérieur pour leur mélanome, mais ce traitement devait avoir pris fin au moins 6 semaines avant la répartition aléatoire. Les patients qui présentaient une maladie auto-immune évolutive, un mélanome oculaire ou des métastases cérébrales ou leptoméningées évolutives ont été exclus de l'étude.

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

Le traitement a été poursuivi tant qu'il présentait des bienfaits cliniques ou qu'il était toléré. La poursuite du traitement après l'évolution de la maladie était autorisée lorsque le médicament à l'étude apportait des bienfaits cliniques sans provoquer d'effets indésirables importants, selon l'évaluation de l'investigateur. Les caractéristiques initiales étaient bien équilibrées entre les groupes. Le Tableau 53 présente les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales.

Tableau 53: Caractéristiques initiales des patients de l'étude CHECKMATE-066

| | OPDIVO 3 mg/kg n = 210 | Dacarbazine 1 000 mg/m² n = 208 |
|---|---------------------------------------|---|
| Hommes | 58 % | 60 % |
| Femmes | 42 % | 40 % |
| Âge (médián) | 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, OPDIVO a produit une amélioration cliniquement et statistiquement significative de la survie globale par rapport à la dacarbazine chez des patients n'ayant jamais été traités qui présentaient un mélanome (non résecable ou métastatique) avancé à gène *BRAF* de type sauvage (RR = 0,42 [IC à 99,79 % : 0,25, 0,73]; $p < 0,0001$). La survie globale médiane n'a pas été atteinte dans le groupe traité par OPDIVO 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 54 et à la Figure 1.

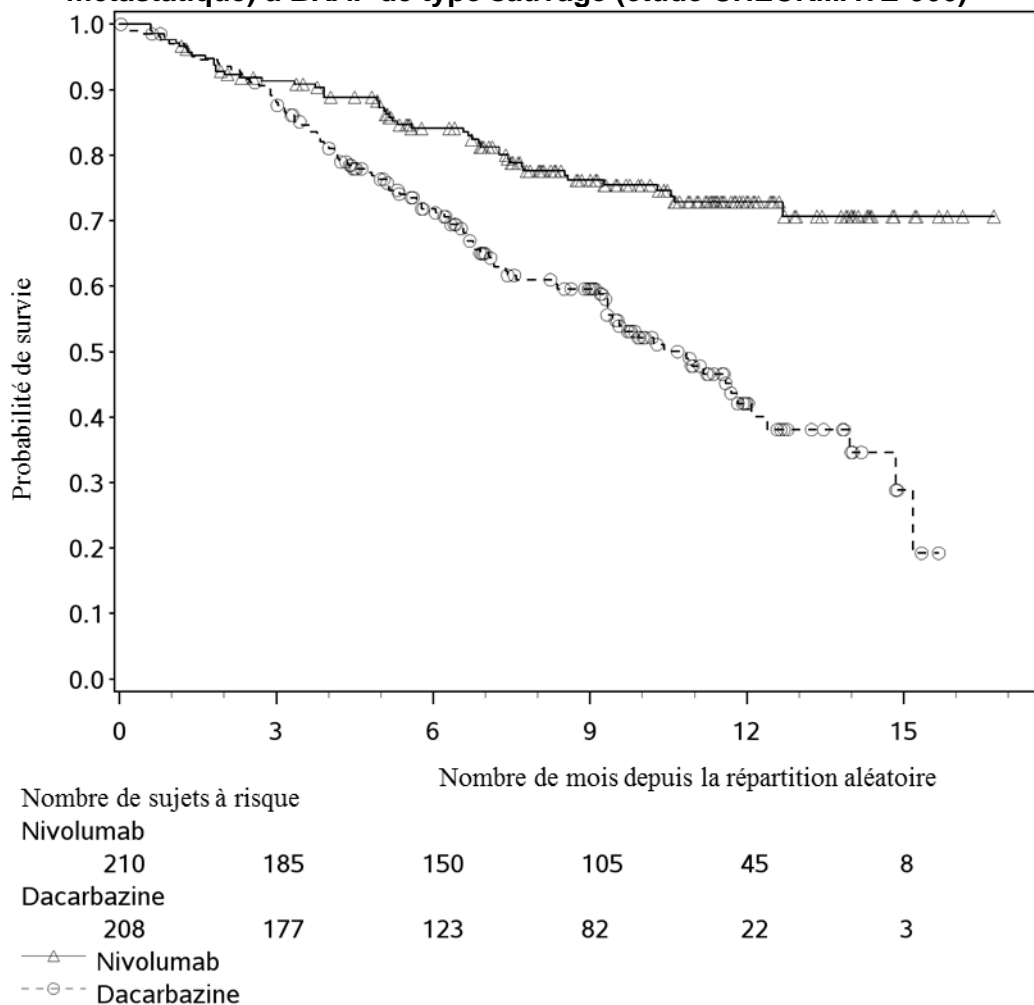
Tableau 54 : Efficacité d'OPDIVO dans l'étude CHECKMATE-066

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

Abréviation : IC = intervalle de confiance

- Selon le modèle de risques proportionnels de Cox ajusté en fonction de l'expression de PD-L1 et du stade M.
- L'IC à 99,79 % correspond à une valeur de p de 0,0021, soit la limite de signification statistique pour cette analyse intermédiaire.
- 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.
- Réponse complète et réponse partielle évaluées par l'investigateur selon les critères RECIST, v1.1.
- Valeur de p du test CMH pour la comparaison du TRO.

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale – Comparaison entre OPDIVO et la dacarbazine pour le traitement du mélanome avancé (non résectable 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 OPDIVO 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 OPDIVO (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 OPDIVO 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 OPDIVO.

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

L'étude CHECKMATE-067 était une étude multicentrique à double insu dans laquelle des patients atteints d'un mélanome non résectable ou métastatique ont été répartis au hasard

(selon un rapport de 1:1:1) pour recevoir OPDIVO (nivolumab) en association avec l'ipilimumab, OPDIVO 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 OPDIVO en monothérapie ont reçu le nivolumab à 3 mg/kg toutes les 2 semaines. Les patients qui n'avaient jamais reçu de traitement anticancéreux à action générale pour un mélanome non résecable ou métastatique ont été admis à cette étude, sans égard au taux d'expression de PD-L1. Les patients pouvaient avoir reçu un traitement adjuvant ou néoadjuvant antérieur, mais ce traitement devait avoir pris fin au moins 6 semaines avant la répartition aléatoire; en cas d'effets indésirables, on devait avoir observé un retour aux valeurs initiales ou une stabilisation. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction de l'expression de PD-L1 ($\geq 5\%$ ou $< 5\%$ sur la membrane des cellules tumorales), du statut mutationnel *BRAF* et du stade métastatique (stade M) selon le système de stadification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Étaient exclus les patients présentant des métastases cérébrales évolutives, des mélanomes oculaires ou uvéaux, des maladies 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 OPDIVO en monothérapie et OPDIVO en association avec l'ipilimumab à celles observées avec l'ipilimumab en monothérapie chez les sujets atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique n'ayant reçu aucun traitement antérieur. Le taux de réponse objective (TRO) était l'un des critères d'évaluation secondaires. L'essai n'était pas conçu pour évaluer si l'ajout de l'ipilimumab à OPDIVO améliore la SSP ou la SG par rapport à OPDIVO 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 $\geq 5\%$ 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 OPDIVO en association avec l'ipilimumab, les patients ont reçu un nombre médian de 4 doses d'OPDIVO (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 OPDIVO 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 Tableau 55, à la Figure 2 et à la Figure 3.

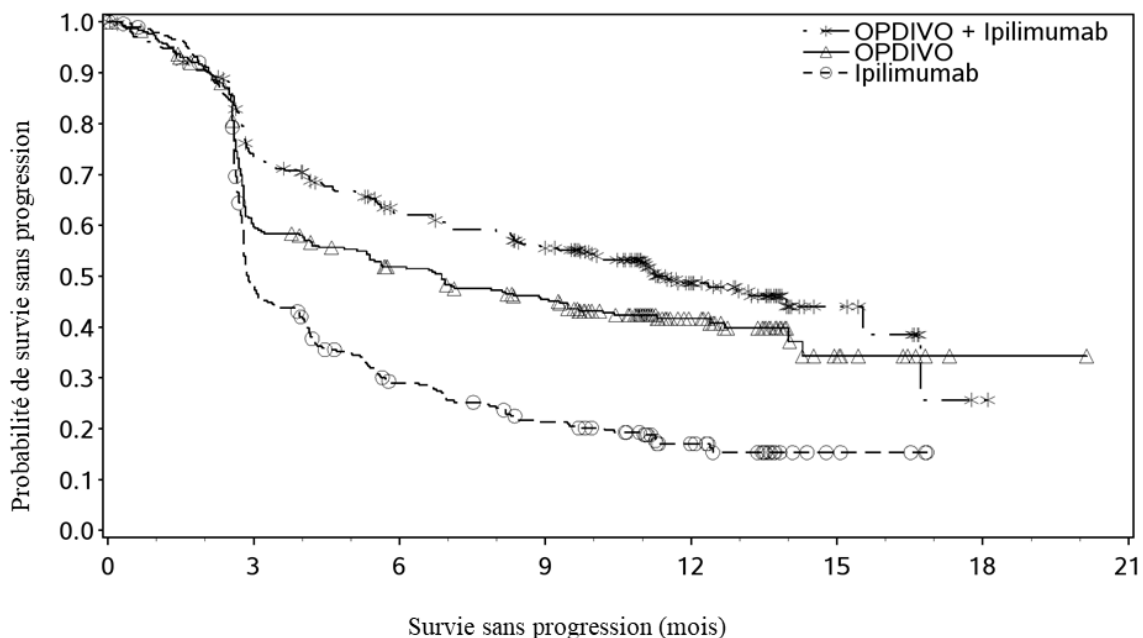
Tableau 55 : Résultats sur l'efficacité de l'étude CHECKMATE-067 (analyse en intention de traiter)

| | OPDIVO + ipilimumab (n = 314) | OPDIVO (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 | | | |
| (IC à 95 %) | 58 % (52,0, 63,2) | 44 % (38,1, 49,3) | 19 % (14,9, 23,8) |
| Valeur de $p^{i,j}$ | $p < 0,0001$ | $p < 0,0001$ | |
| Réponse complète (RC) | 11 % | 9 % | 2 % |
| Réponse partielle | 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} | | | |
| (IC à 95 %) | 50 % (44, 55) | 40 % (34, 46) | 14 % (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

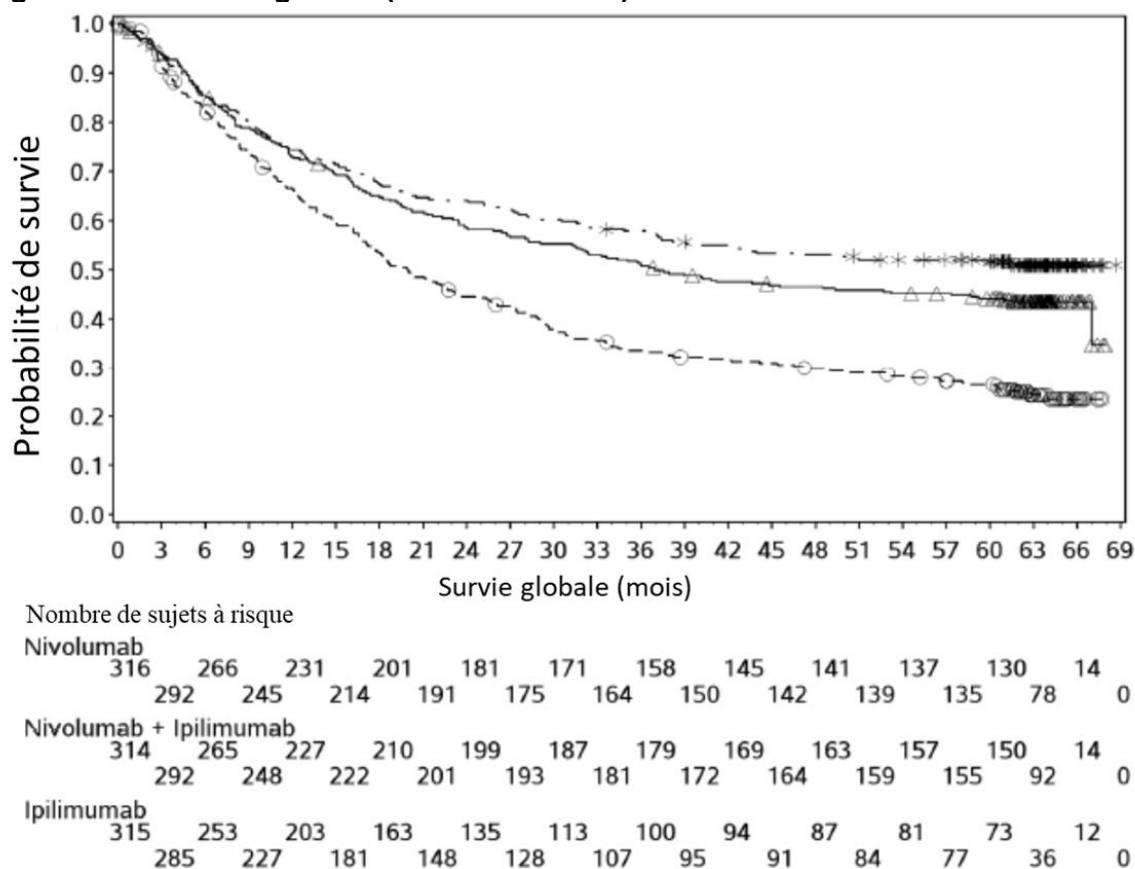
- Suivi minimal de 28 mois.
- Calculé à partir d'un modèle des risques proportionnels stratifié.
- D'après le test logarithmique par rangs stratifié.
- La valeur de p la plus élevée des deux est comparée au seuil alpha attribué de 0,04 pour la comparaison finale des traitements en regard de la SG selon la méthode de Hochberg.
- Suivi minimal de 9 mois.
- Selon le modèle de risques proportionnels de Cox ajusté en fonction de l'expression de PD-L1, du statut *BRAF* et du stade M.
- 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).
- 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.
- Une méthode d'analyse hiérarchique a été utilisée pour tenir compte du taux d'erreurs de type 1 de 0,01.
- D'après le test de Cochran-Mantel-Haenzel stratifié.
- 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 2 : Survie sans progression : mélanome non résecable ou métastatique (étude CHECKMATE-067) (analyse primaire en intention de traiter)



| Nombre de sujets à risque | | Survie sans progression (mois) | | | | | | | |
|---------------------------|--|--------------------------------|-----|-----|-----|----|----|---|---|
| OPDIVO + Ipilimumab | | 314 | 219 | 173 | 151 | 65 | 11 | 1 | 0 |
| OPDIVO | | 316 | 177 | 147 | 124 | 50 | 9 | 1 | 0 |
| Ipilimumab | | 315 | 137 | 77 | 54 | 24 | 4 | 0 | 0 |

Figure 3 Survie globale (étude CA209067)



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 OPDIVO en association avec l'ipilimumab. La SG médiane était de 36,9 mois dans le groupe OPDIVO 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 56 et le

Tableau 57 montrent les résultats sur le plan de la survie sans progression selon le statut mutationnel BRAF.

Tableau 56 : Survie sans progression selon le statut BRAF – OPDIVO en association avec l'ipilimumab comparativement à l'ipilimumab en monothérapie – Analyse exploratoire (CHECKMATE-067)

| | N | OPDIVO + ipilimumab | | Ipilimumab | | Rapport des risques non stratifié (IC à 95 %) |
|--------------|-----|---------------------|--|-------------------|----------------------|---|
| | | N ^{bre} | d'événements/ n ^{bre} de sujets (% de sujets) | SSPm (IC à 95 %) | N ^{bre} | |
| 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 |

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

Tableau 57 : Survie sans progression selon le statut *BRAF* – OPDIVO en monothérapie comparativement à l'ipilimumab en monothérapie – Analyse exploratoire (CHECKMATE-067)

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

Le Tableau 58 présente les taux de réponse objective en fonction du statut mutationnel *BRAF*.

Tableau 58 : Réponse objective selon le statut mutationnel *BRAF* [V600] – Analyse exploratoire (étude CHECKMATE-067)

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

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

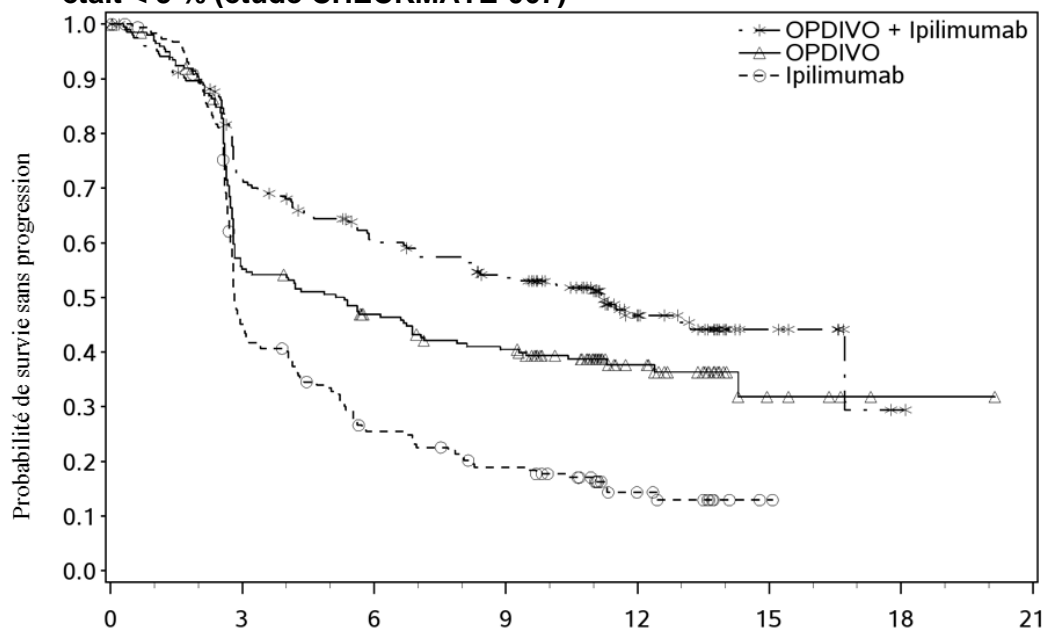
Efficacité de l'analyse de la SSP et du TRO selon l'expression de PD-L1 après un suivi minimal de 9 mois : Une expression quantifiable de PD-L1 a été mesurée rétrospectivement chez 89 % (278/314) des patients répartis au hasard pour recevoir OPDIVO en association avec

l'ipilimumab, 91 % (288/316) des patients répartis au hasard pour recevoir OPDIVO 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 OPDIVO en association avec l'ipilimumab, 59 % dans le groupe recevant OPDIVO 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 4 et à la Figure 5 présentent les résultats des analyses exploratoires de l'efficacité selon la SSP selon les taux d'expression de PD-L1 définis.

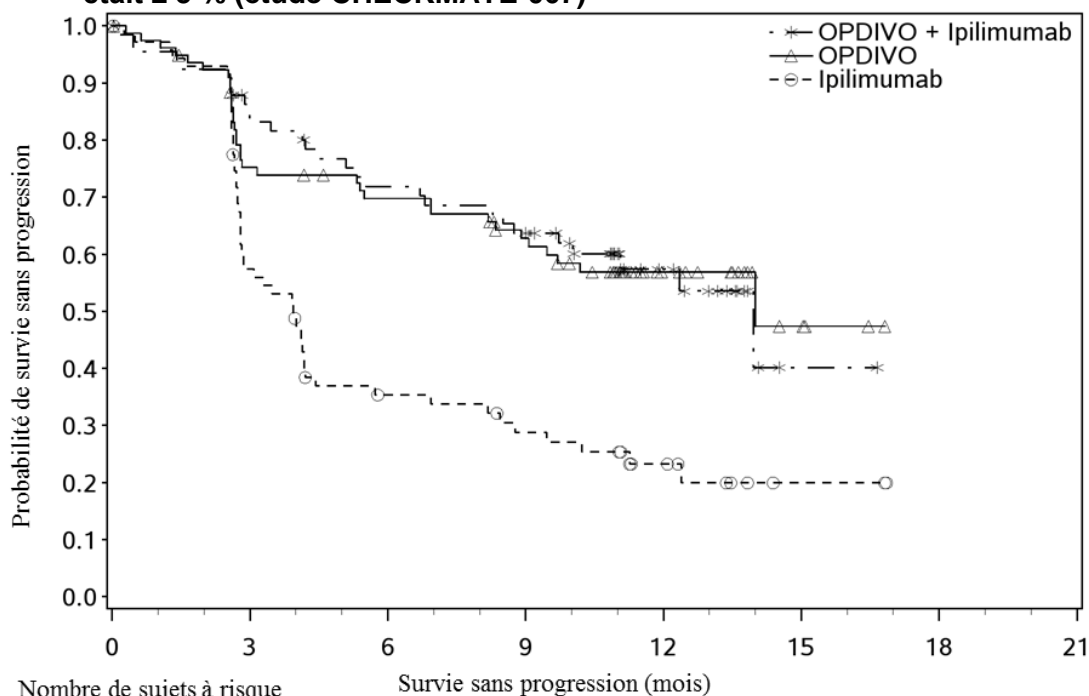
Dans cette étude, aucun seuil d'expression de PD-L1 clair n'a été établi pour prédire le bienfait du traitement en considérant les critères d'évaluation pertinents de la réponse tumorale, la SSP et la SG.

Figure 4 : Survie sans progression chez les patients dont le taux d'expression de PD-L1 était < 5 % (étude CHECKMATE-067)



| Nombre de sujets à risque | Survie sans progression (mois) | | | | | | | |
|---------------------------|--------------------------------|-----|-----|----|----|----|----|----|
| | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 |
| OPDIVO + Ipilimumab | 210 | 142 | 112 | 96 | 42 | 9 | 1 | 0 |
| OPDIVO | 208 | 108 | 88 | 74 | 31 | 5 | 1 | 0 |
| Ipilimumab | 202 | 82 | 44 | 31 | 12 | 1 | 0 | 0 |

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



| Nombre de sujets à risque | Survie sans progression (mois) | | | | | | | |
|---------------------------|--------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|
| | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 |
| OPDIVO + Ipilimumab | 68 | 53 | 44 | 39 | 16 | 1 | 0 | 0 |
| OPDIVO | 80 | 57 | 51 | 43 | 16 | 4 | 0 | 0 |
| Ipilimumab | 75 | 40 | 22 | 17 | 9 | 2 | 0 | 0 |

Le Tableau 59 présente les taux de réponse objective en fonction du taux d'expression de PD-L1.

Tableau 59 : Réponse objective – Analyse exploratoire (étude CHECKMATE-067) (analyse en intention de traiter)

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

Essai contrôlé chez des patients atteints d'un mélanome n'ayant jamais été traités (traitement de première intention – traitement d'association avec l'ipilimumab) : CHECKMATE-069

L'étude CHECKMATE-069 était une étude de phase II à répartition aléatoire et à double insu visant à comparer l'association OPDIVO et ipilimumab et l'ipilimumab en monothérapie chez 142 patients atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique). Les critères d'inclusion étaient comparables à ceux de l'étude CHECKMATE-067, et l'analyse primaire a porté sur les patients atteints de mélanome à gène *BRAF* de type sauvage (77 % des patients).

Le TRO évalué par les investigateurs était de 61 % (IC à 95 % : 48,9, 72,4) dans le groupe ayant reçu le traitement d'association (n = 72), contre 11 % (IC à 95 % : 3,0, 25,4) dans le groupe ayant reçu l'ipilimumab (n = 37).

Essai contrôlé chez des patients atteints d'un mélanome ayant déjà été traités par l'ipilimumab (traitement de deuxième intention) : CHECKMATE037

L'étude CHECKMATE037 était une étude multicentrique ouverte de phase III, dans le cadre de laquelle des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique ont été répartis au hasard (selon un rapport de 2:1) pour recevoir, soit OPDIVO 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/m² toutes les 3 semaines) ou encore de carboplatine (ASC 6 toutes les 3 semaines) et de paclitaxel (175 mg/m² toutes les 3 semaines). La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction du statut *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 OPDIVO 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 60 présente les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales.

Tableau 60 : Caractéristiques initiales des patients de l'étude CHECKMATE-037

| | OPDIVO 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 % |
| 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 <i>BRAF</i> | | |
| 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 OPDIVO 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 OPDIVO, 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 OPDIVO. 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 OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO 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 à OPDIVO (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 à OPDIVO (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 OPDIVO (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 à OPDIVO (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 à OPDIVO (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 adjuvant du mélanome

Étude de phase III à répartition aléatoire portant sur l'administration d'OPDIVO 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 OPDIVO (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 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 récurrence (SSR), définie comme le délai entre la date de la répartition aléatoire et la date de la première récurrence (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 récurrence locale, régionale ou à distance (selon la première éventualité) dans le cas des sujets au stade IV et jusqu'à une récurrence 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 OPDIVO 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 OPDIVO 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 intermédiaire sont présentés dans le Tableau 61 et à la Figure 6.

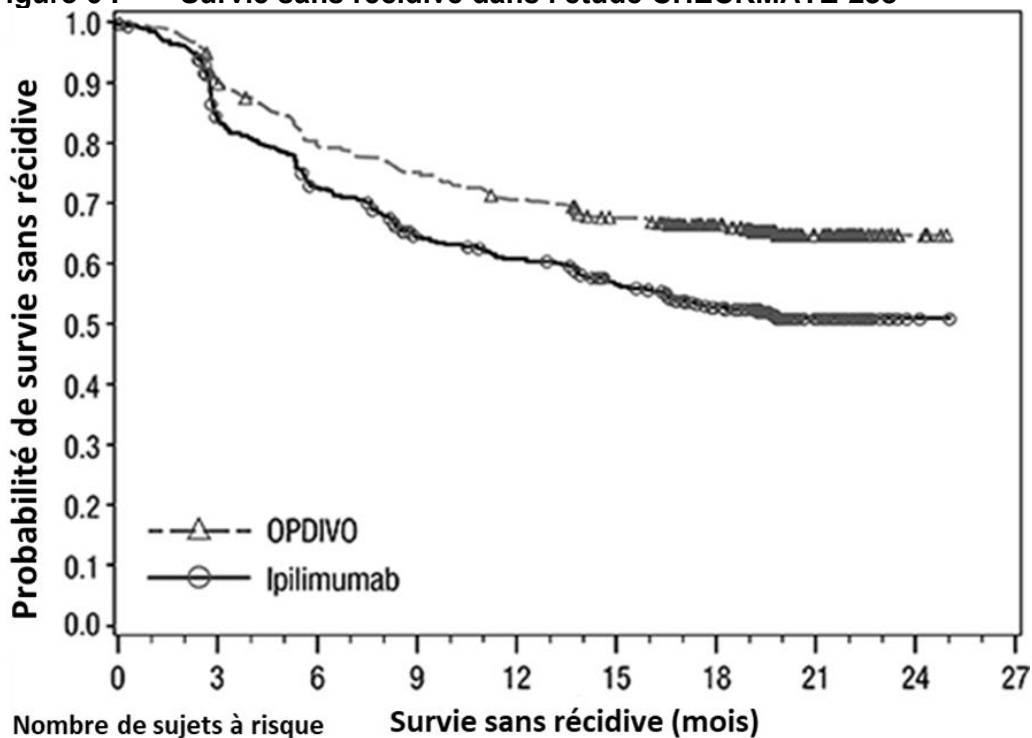
Tableau 61 : Résultats sur l'efficacité de l'étude CHECKMATE-238

| Survie sans récurrence | OPDIVO 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 %) |
| Récurrence locale | 30 (6,6 %) | 44 (9,7 %) |
| Récurrence 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.) |
| 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 6 : **Survie sans récurrence dans l'étude CHECKMATE-238**

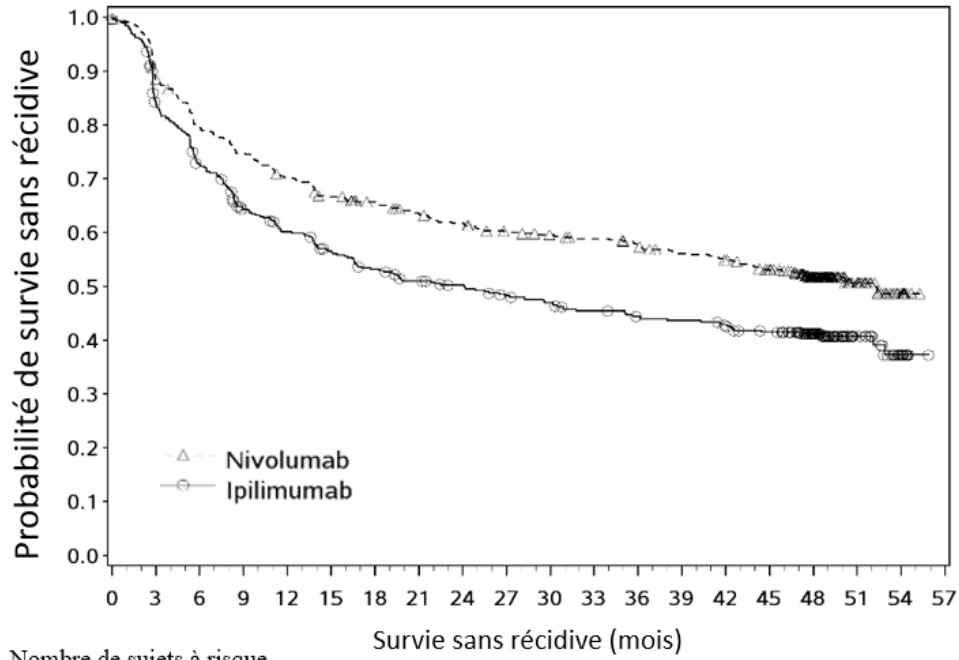


| | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 |
|-----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|
| OPDIVO | 453 | 399 | 353 | 332 | 311 | 291 | 249 | 71 | 5 | 0 |
| Ipilimumab à 10 mg/kg | 453 | 364 | 314 | 269 | 252 | 225 | 184 | 56 | 2 | 0 |

* 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 OPDIVO 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 OPDIVO et ipilimumab, respectivement (Figure 8). Après un suivi minimum de 48 mois, la SSR médiane était de 52,4 mois dans le groupe OPDIVO comparativement à 24,1 mois dans le groupe ipilimumab (RR : 0,71; IC à 95 % : 0,60, 0,86). Les taux de SSR à 48 mois étaient de 51,7 % et de 41,2 % dans les groupes OPDIVO et ipilimumab, respectivement (Figure 7).

Figure 7 : Survie sans récurrence dans l'étude CHECKMATE-238*



Nombre de sujets à risque

Nivolumab

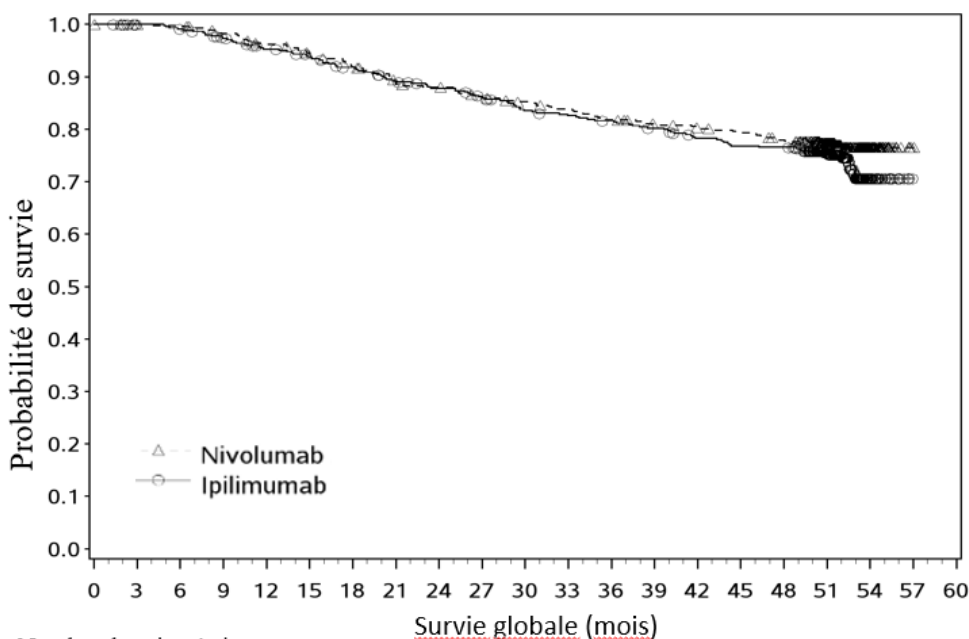
453 395 354 332 311 293 283 271 262 250 245 240 233 224 218 206 147 37 11 0

Ipilimumab

453 366 316 273 253 234 220 208 201 191 185 177 171 168 163 154 113 32 10 0

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

Figure 8 : Survie globale dans l'étude CHECKMATE-238*



Nombre de sujets à risque

| Survie globale (mois) | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 | 48 | 51 | 54 | 57 | 60 |
|-----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|
| Nivolumab 3 mg/kg | 453 | 450 | 447 | 438 | 427 | 416 | 405 | 388 | 383 | 373 | 366 | 359 | 350 | 341 | 337 | 332 | 324 | 237 | 45 | 1 | 0 |
| Ipilimumab 10 mg/kg | 453 | 447 | 442 | 430 | 416 | 407 | 395 | 382 | 373 | 363 | 350 | 345 | 340 | 333 | 322 | 316 | 315 | 218 | 40 | 0 | 0 |

* Analyse finale : 48 mois de suivi minimum

Étude de phase III à répartition aléatoire portant sur l'administration d'OPDIVO 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 OPDIVO (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 récurrence 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 8^e 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 8^e 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 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 récurrence (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 récurrence (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 OPDIVO 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 OPDIVO 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 62 et à la Figure 9.

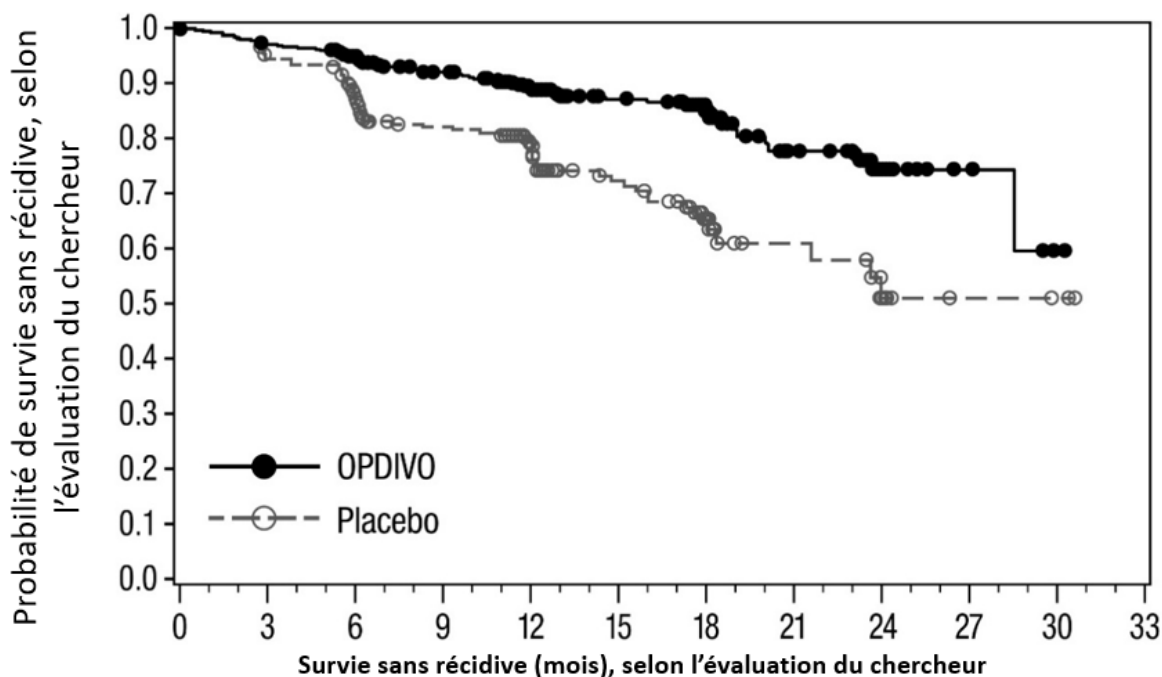
Tableau 62 : Résultats sur l'efficacité de l'étude CHECKMATE 76K

| | OPDIVO N = 526 | Placebo N = 264 |
|---|-------------------------------|-------------------------------|
| Survie sans récurrence | | |
| Nombre d'événements, n (%) | 66 (13 %) | 69 (26 %) |
| Rapport des risques ^a (IC à 95 %) | | 0,42 (0,30, 0,59) |
| Valeur de <i>p</i> ^b | | <i>p</i> < 0,0001 |
| Médiane (mois) (IC à 95 %) | Non atteinte (28,52, N.A.) | Non atteinte (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.

Figure 9: Survie sans récurrence dans l'étude CHECKMATE-76K



| Nombre de sujets à risque | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|---|
| OPDIVO à 480 mg toutes les 4 semaines | | | | | | | | | | | |
| 526 | 492 | 444 | 364 | 261 | 185 | 116 | 54 | 19 | 6 | 2 | 0 |
| Placebo toutes les 4 semaines | | | | | | | | | | | |
| 264 | 243 | 205 | 161 | 119 | 77 | 40 | 20 | 11 | 3 | 2 | 0 |

CPNPC 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 antérieure à base de platine. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir OPDIVO (n = 135) administré par voie intraveineuse à raison de 3 mg/kg toutes les 2 semaines ou le docetaxel (n = 137) administré par voie intraveineuse à raison de 75 mg/m² toutes les 3 semaines. Les patients qui ont participé à cette étude ont été choisis sans égard au statut PD-L1. Les patients présentant une maladie auto-immune, des troubles médicaux nécessitant un traitement immunosuppresseur à action générale, une pneumopathie interstitielle symptomatique ou des métastases cérébrales non traitées étaient exclus. Les patients présentant des métastases cérébrales traitées étaient admissibles si leur état neurologique était revenu à l'état initial au moins 2 semaines avant l'inscription à l'étude et s'ils ne prenaient plus de corticostéroïdes ou s'ils recevaient une dose stable ou décroissante inférieure à 10 mg d'équivalent prednisone par jour. Les premières

évaluations tumorales ont été effectuées 9 semaines après la répartition aléatoire, puis se sont poursuivies toutes les 6 semaines.

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

L'âge médian des patients de l'étude CHECKMATE-017 était de 63 ans (intervalle : de 39 à 85 ans); 44 % avaient ≥ 65 ans et 11 %, ≥ 75 ans. La majorité des patients étaient de race blanche (93 %) et de sexe masculin (76 %). Les caractéristiques initiales de la maladie étaient les suivantes : stade IIIb (19 %), stade IV (80 %) et métastases cérébrales (6 %). L'indice de performance ECOG au début de l'étude était de 0 (24 %) ou de 1 (76 %).

L'analyse provisoire prédéfinie a montré une amélioration statistiquement significative de la survie globale chez les patients répartis au hasard pour recevoir OPDIVO par rapport à ceux ayant reçu le docetaxel; 199 événements ont été observés (86 % du nombre d'événements prévu pour l'analyse finale) (Tableau 63 et Figure 10).

Tableau 63 : Résultats sur l'efficacité de l'étude CHECKMATE-017 (analyse en intention de traiter)

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

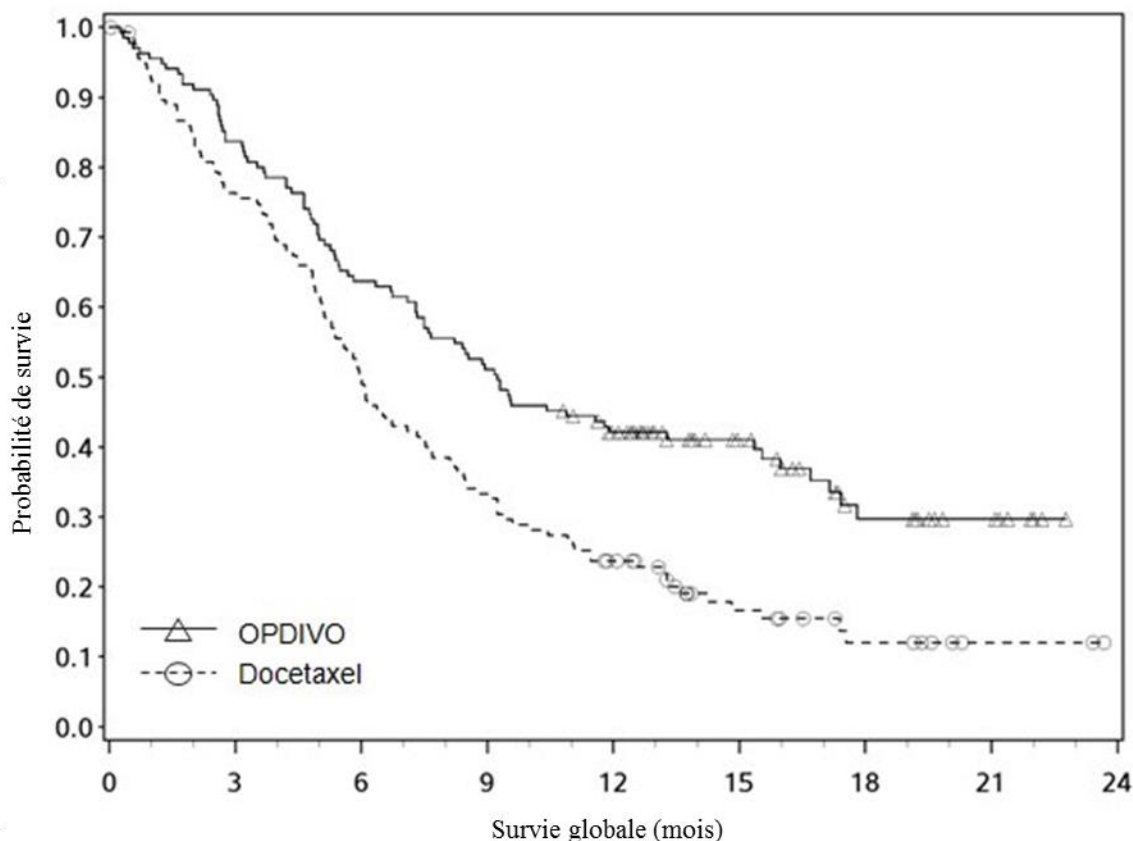
^a La valeur de p a été calculée à partir d'un test logarithmique par rangs stratifié en fonction de la région et de l'utilisation antérieure de paclitaxel; le seuil de signification pour l'efficacité selon la méthode d'O'Brien-Fleming est de 0,0315.

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

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

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

Figure 10 : Survie globale – Étude CHECKMATE-017



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

Les taux estimés de survie globale à 12 mois ont été respectivement de 42 % (IC à 95 % : 33,7, 50,3) pour OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO, 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 OPDIVO et

chez 79 % des patients du groupe docetaxel. Les taux d'expression de PD-L1 étaient équilibrés entre les deux groupes de traitement (OPDIVO 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 OPDIVO (n = 292) administré par voie intraveineuse à raison de 3 mg/kg toutes les 2 semaines ou le docetaxel (n = 290) administré par voie intraveineuse à raison de 75 mg/m² toutes les 3 semaines. Les patients qui ont participé à cette étude ont été choisis sans égard au statut PD-L1. Les patients présentant une maladie auto-immune, des troubles médicaux nécessitant un traitement immunosuppresseur à action générale, une pneumopathie interstitielle symptomatique ou des métastases cérébrales non traitées étaient exclus. Les patients présentant des métastases cérébrales traitées étaient admissibles si leur état neurologique était revenu à l'état initial au moins 2 semaines avant l'inscription à l'étude et s'ils ne prenaient plus de corticostéroïdes ou s'ils recevaient une dose stable ou décroissante inférieure à 10 mg d'équivalent prednisone par jour. Les premières évaluations tumorales ont été effectuées 9 semaines après la répartition aléatoire, puis se sont poursuivies toutes les 6 semaines. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la survie globale (SG). Les principaux critères d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient la survie sans progression

(SSP) et le taux de réponse objective (TRO) selon l'évaluation de l'investigateur. On a aussi évalué si l'expression de PD-L1 était un biomarqueur prédictif de l'efficacité.

L'âge moyen des patients de l'étude CHECKMATE-057 était de 62 ans (intervalle : de 21 à 85 ans); 42 % avaient ≥ 65 ans et 7 %, ≥ 75 ans. La majorité des patients étaient de race blanche (92 %) et de sexe masculin (55 %), et l'indice de performance ECOG au début de l'étude était de 0 (31 %) ou de 1 (69 %). Parmi les patients, 79 % avaient déjà fumé ou fumaient encore.

L'analyse provisoire prédéfinie a montré une amélioration statistiquement significative de la survie globale chez les patients répartis au hasard pour recevoir OPDIVO par rapport à ceux ayant reçu le docetaxel; 413 événements ont été observés (93 % du nombre d'événements prévu pour l'analyse finale) (Tableau 64 et Figure 11).

Tableau 64 : Résultats sur l'efficacité de l'étude CHECKMATE-057 (analyse en intention de traiter)

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

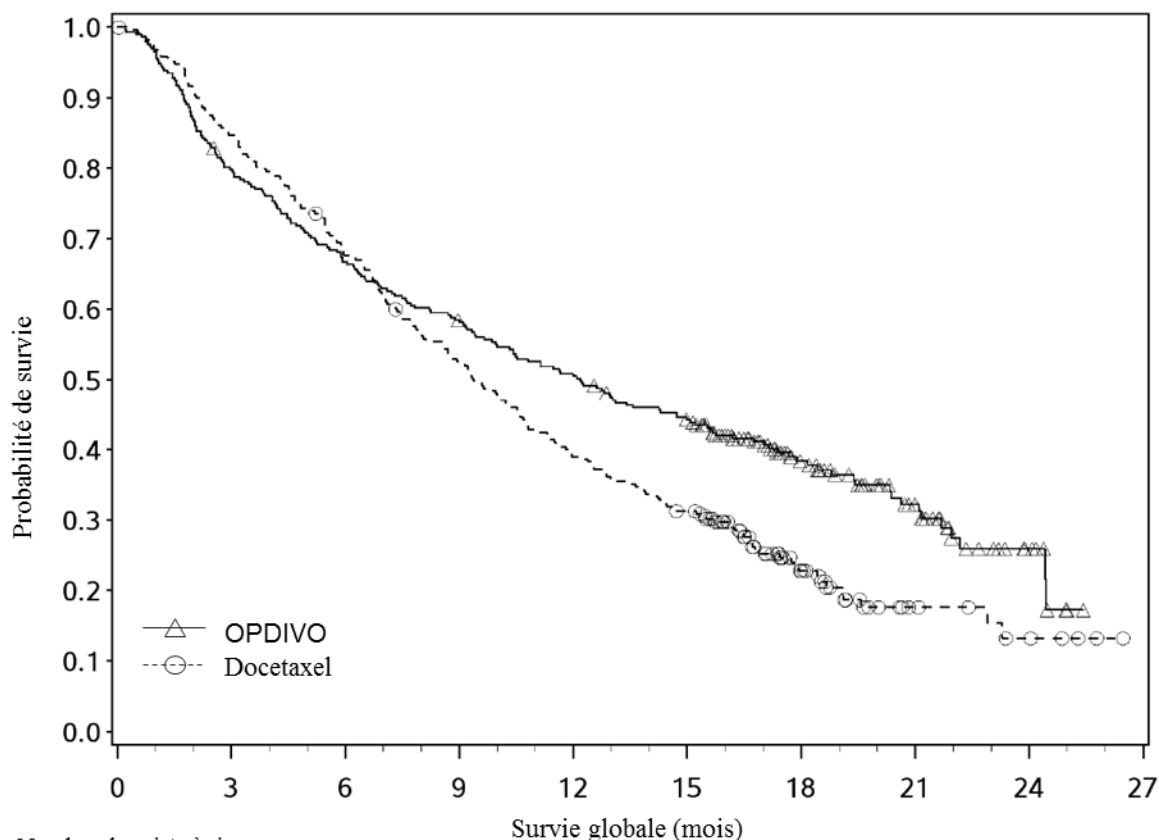
^a La valeur de p a été calculée à partir d'un test logarithmique par rangs stratifié en fonction du traitement d'entretien et du type de traitement antérieurs; le seuil de signification pour l'efficacité selon la méthode d'O'Brien-Fleming est de 0,0408.

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

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

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

Figure 11 : Survie globale – Étude CHECKMATE-057



Nombre de sujets à risque

OPDIVO

| | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|
| 292 | 232 | 194 | 169 | 146 | 123 | 62 | 32 | 9 | 0 |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|

Docetaxel

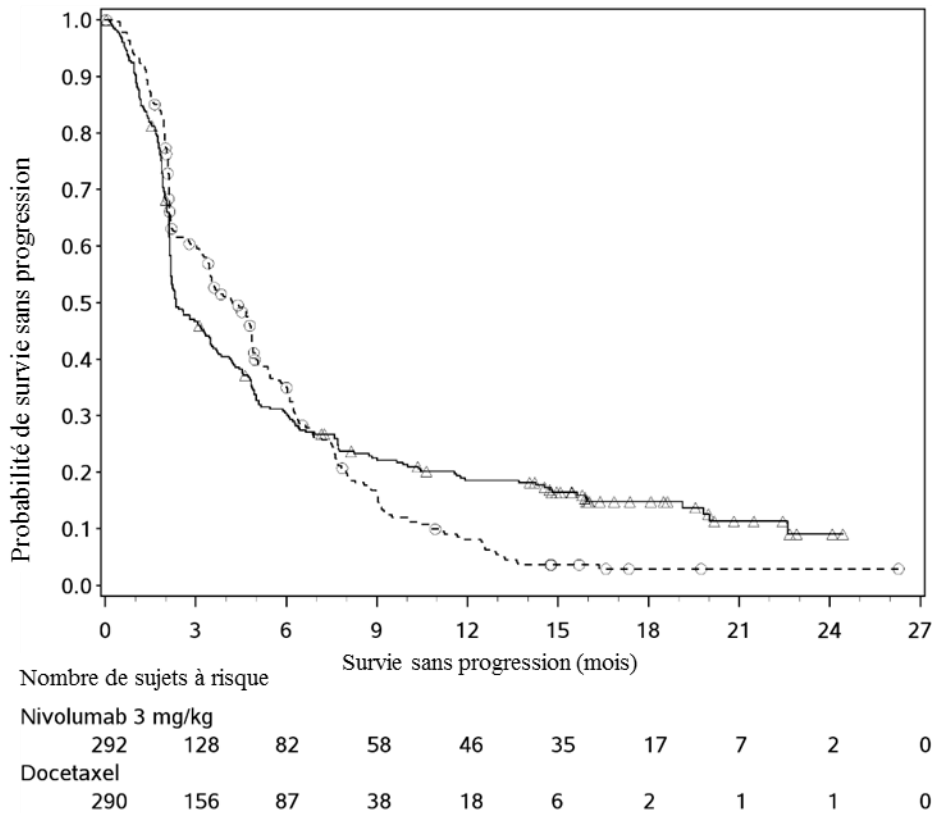
| | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|
| 290 | 244 | 194 | 150 | 111 | 88 | 34 | 10 | 5 | 0 |
|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|

Les taux estimés de survie globale à 12 mois ont été respectivement de 50,5 % (IC à 95 % : 44,6, 56,1) pour OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO, 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 OPDIVO par rapport à ceux ayant reçu le docetaxel (Tableau 64 et Figure 12). Il est possible que les bienfaits immédiats d'OPDIVO ne deviennent pas évidents au cours des premiers mois de

traitement par OPDIVO, comme le montre le croisement tardif des courbes de la SSP suivi par une séparation soutenue.

Figure 12 : Survie sans progression – Étude CHECKMATE-057



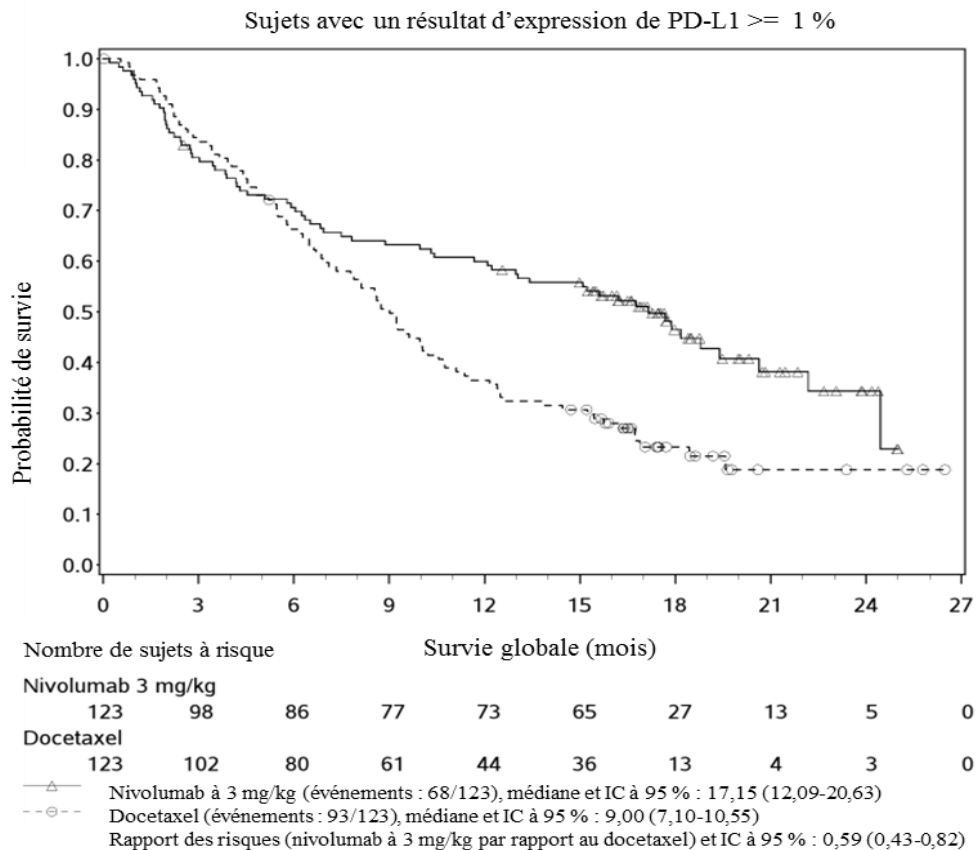
On a évalué l'expression de PD-L1 dans des spécimens de tumeur archivés après la fin de l'essai. Dans l'ensemble de la population à l'étude, 22 % des patients (127/582) présentaient des résultats non quantifiables. Parmi les 455 patients restants, la proportion de patients dans les sous-groupes déterminés 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 d'OPDIVO 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

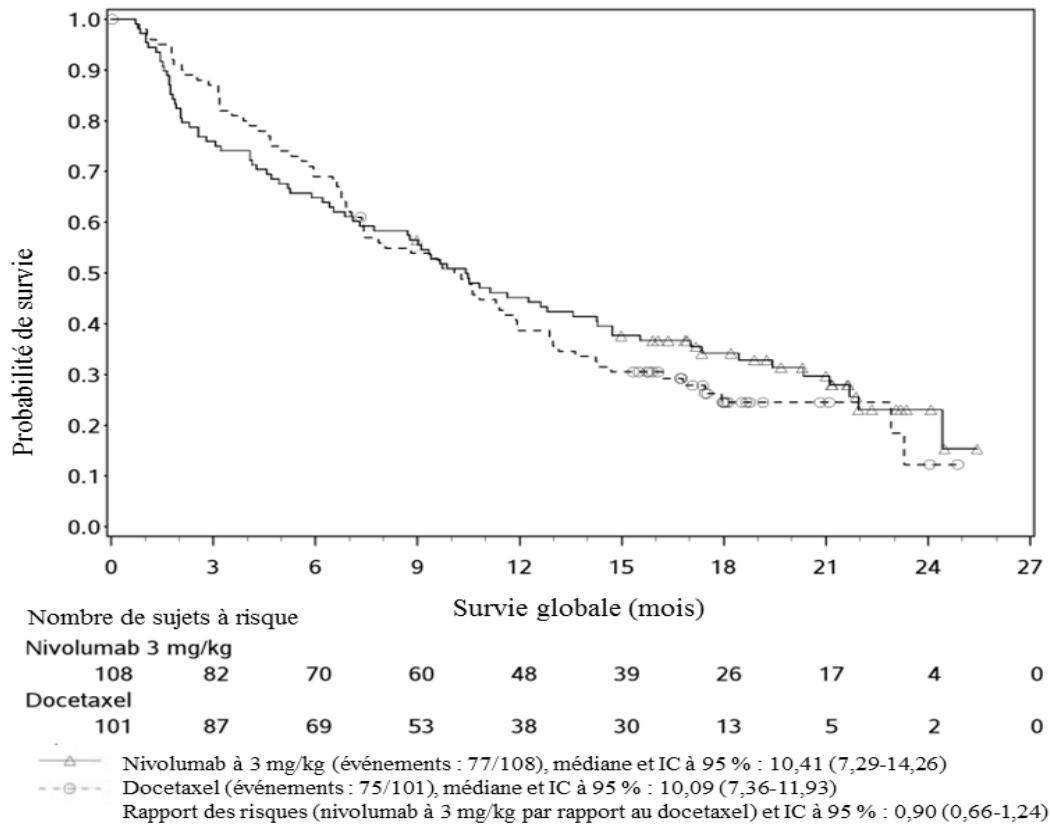
suggéré un signal d'association prédictive important sur le plan clinique. Chez les patients exprimant PD-L1, OPDIVO a démontré une amélioration de l'efficacité par rapport au docetaxel pour tous les paramètres d'efficacité (SG, TRO et SSP). En revanche, on n'a observé aucune différence significative de l'efficacité entre les groupes de traitement dans les sous-groupes de patients n'exprimant pas PD-L1. Comparativement à l'ensemble de la population à l'étude, aucune différence significative quant à l'innocuité n'a été observée en fonction du degré d'expression de PD-L1. Chez les patients chez qui l'expression de PD-L1 par la tumeur n'est pas mesurable ou considérée comme non quantifiable, il pourrait être prudent sur le plan clinique d'exercer une surveillance étroite des signes indiquant une progression sans équivoque au cours des premiers mois de traitement par OPDIVO.

La Figure 13 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 13 : Survie globale selon le degré d'expression de PD-L1 (1 %) – Étude CHECKMATE-057

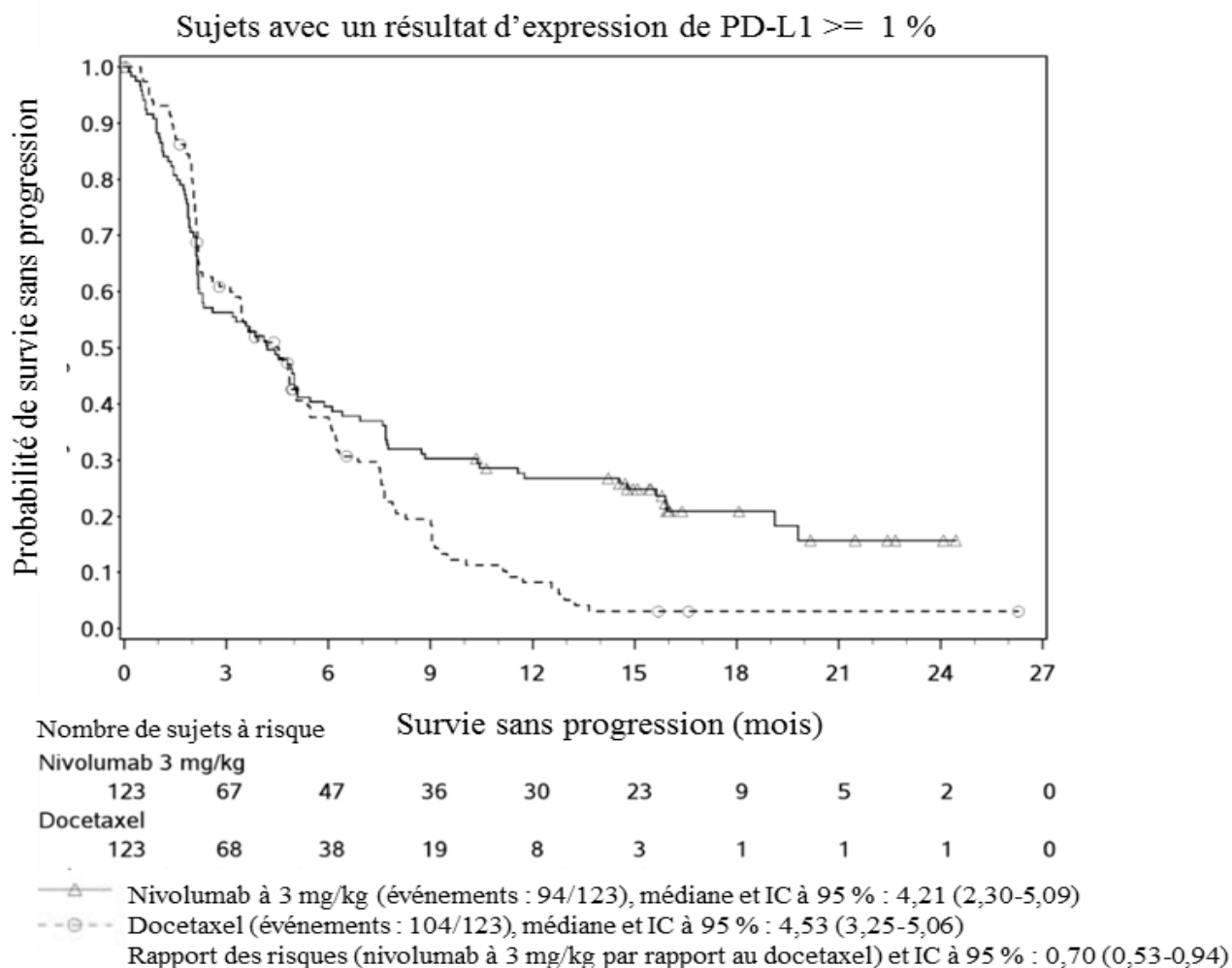


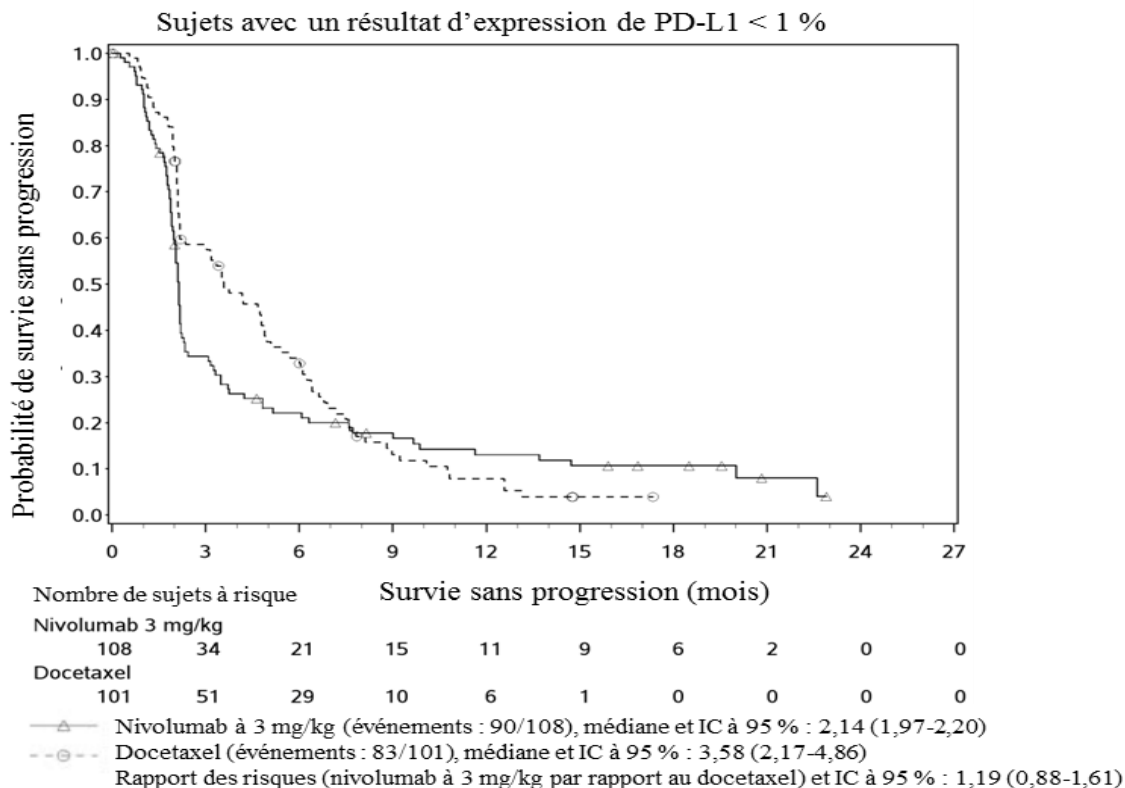
Sujets avec un résultat d'expression de PD-L1 < 1 %



La Figure 14 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 14 : Survie sans progression selon le degré d'expression de PD-L1 (1 %) – Étude CHECKMATE-057





Essai contrôlé portant sur le CPNPC métastatique n'ayant jamais été traité, en association avec l'ipilimumab (traitement de première intention) : CHECKMATE-227

CHECKMATE-227 était un essai ouvert à répartition aléatoire et à plusieurs parties mené auprès de patients atteints de CPNPC métastatique ou récurrent. L'étude comprenait des patients (âgés de 18 ans ou plus) atteints d'un CPNPC de stade IV ou récurrent confirmé par histologie (selon la version 7 de la classification de l'Association internationale pour l'étude du cancer du poumon [ASLC]), présentant un indice fonctionnel de 0 ou 1 et n'ayant jamais reçu de traitement anticancéreux (y compris des inhibiteurs de l'EGFR et de l'ALK) en raison d'une maladie métastatique. Les patients ont été admis à l'étude sans égard au statut PD-L1 de leur tumeur. Les patients présentant des mutations du gène *EGFR* ou des translocations du gène *ALK* connues sensibles à un traitement ciblé disponible par un inhibiteur, des métastases cérébrales non traitées, une méningite carcinomateuse, une maladie auto-immune active ou des troubles médicaux nécessitant une immunosuppression par voie générale 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. La répartition aléatoire a été stratifiée selon l'histologie de la tumeur (squameuse versus non squameuse).

Les résultats pour le principal critère d'évaluation de l'efficacité reposent sur la partie 1a de l'étude, qui se limitait aux patients dont les tumeurs présentaient un degré d'expression de PD-L1 ≥ 1 . 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.

L'évaluation du principal critère d'évaluation de l'efficacité reposait sur la comparaison entre le traitement par OPDIVO à 3 g/kg par voie intraveineuse sur 30 minutes toutes les 2 semaines en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg par voie intraveineuse sur 30 minutes toutes les 6 semaines et un doublet de chimiothérapie à base de platine administré toutes les 3 semaines pendant au maximum 4 cycles. Le doublet de chimiothérapie à base de platine se composait des agents suivants :

- pemetrexed (500 mg/m²) et cisplatine (75 g/m²), ou pemetrexed (500 mg/m²) et carboplatine (ASC 5 ou 6) dans les cas de CPNPC non squameux;
- ou gemcitabine (1 000 ou 1 250 mg/m²) et cisplatine (75 mg/m²), ou gemcitabine (1 000 mg/m²) et carboplatine (ASC 5) (la gemcitabine a été administrée aux jours 1 et 8 de chaque cycle) dans les cas de CPNPC squameux.

Le traitement à l'étude s'est poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, ou jusqu'à un maximum de 24 mois. Le traitement était 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 patients qui ont cessé le traitement d'association en raison d'un effet indésirable attribué à l'ipilimumab pouvaient poursuivre le traitement par OPDIVO en monothérapie. Des évaluations tumorales ont été effectuées toutes les 6 semaines à partir de la première dose du traitement à l'étude pendant les 12 premiers mois, puis toutes les 12 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'arrêt du traitement à l'étude. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la SG. Les autres critères d'évaluation de l'efficacité comprenaient la SSP, le TRO et la durée de la réponse, selon l'évaluation du comité d'examen central indépendant (CECI).

Dans la partie 1a, un total de 793 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir soit OPDIVO en association avec l'ipilimumab (n = 396), soit un doublet de chimiothérapie à base de platine (n = 397). L'âge médian était de 64 ans (intervalle : de 26 à 87 ans); 49 % des patients étaient âgés de ≥ 65 ans et 10 % des patients étaient âgés de ≥ 75 ans; 76 % étaient de race blanche et 65 % étaient des hommes. L'indice fonctionnel ECOG au début de l'étude était de 0 (34 %) ou de 1 (65 %); 50 % des patients présentaient un degré d'expression de PD-L1 ³ 50 %, 29 % étaient atteints d'une tumeur avec histologie squameuse et 71 % d'une tumeur avec histologie non squameuse, 10 % présentaient des métastases cérébrales et 85 % étaient d'anciens ou d'actuels fumeurs.

L'étude a révélé un bienfait statistiquement significatif au chapitre de la SG chez les patients dont les tumeurs présentaient un degré d'expression de PD-L1 ≥ 1 % qui ont été répartis aléatoirement pour recevoir OPDIVO en association avec l'ipilimumab, comparativement à ceux recevant un doublet de chimiothérapie à base de platine en monothérapie. Le suivi médian de la SG a été de 16,6 mois (intervalle : de 0,3 à 42,2 mois) pour OPDIVO en association avec l'ipilimumab et de 14,1 mois (intervalle : de 0,0 à 42,1 mois) pour le doublet de chimiothérapie à base de platine. Les résultats sur l'efficacité chez les patients dont les tumeurs présentaient un degré d'expression de PD-L1 ≥ 1 % sont présentés au Tableau 65 et à la Figure 15.

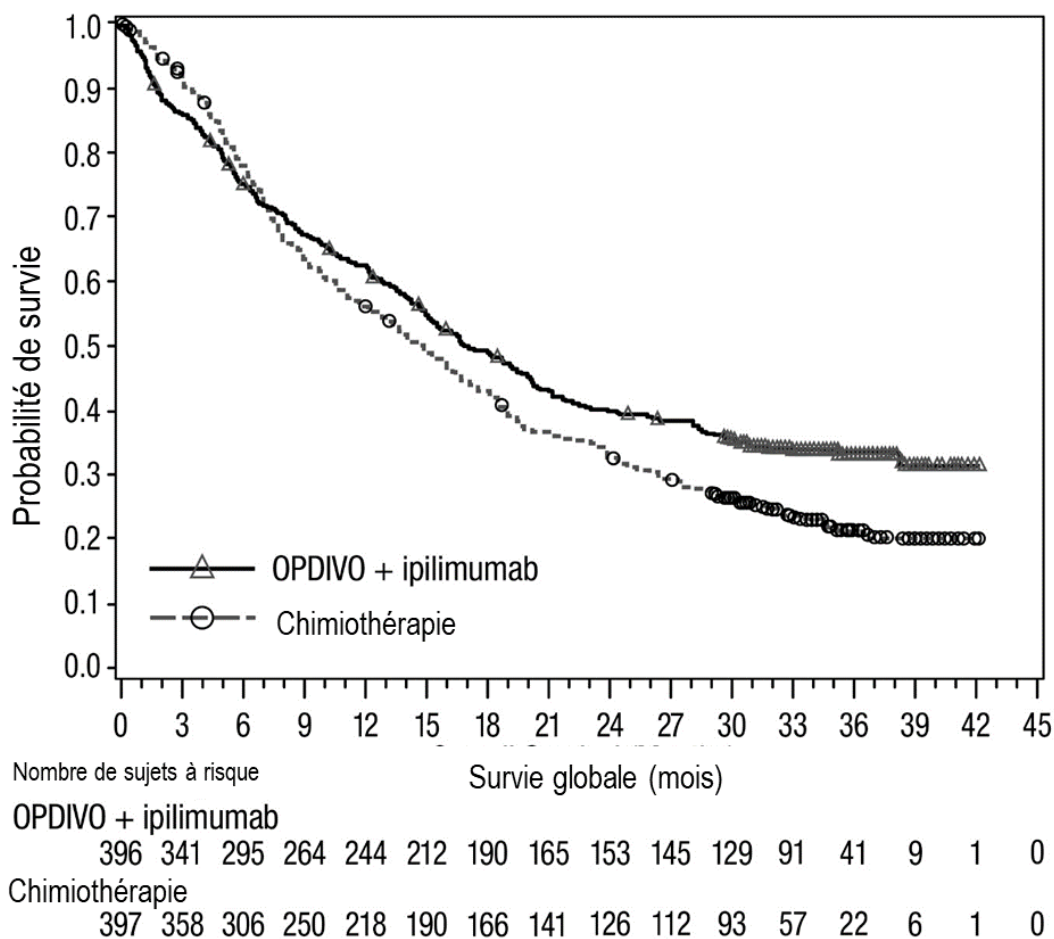
Tableau 65 : Résultats sur l'efficacité (PD-L1 ≥ 1 %) – CHECKMATE-227

| | OPDIVO et ipilimumab (n = 396) | Chimiothérapie (n = 397) |
|--|-----------------------------------|-----------------------------|
| Survie globale | | |
| Événements (%) | 258 (65,2) | 298 (75,1) |
| Médiane (mois) ^a (IC à 95 %) | 17,1 (15, 20,1) | 14,9 (12,7, 16,7) |
| Rapport des risques (IC à 95 %) ^b | 0,79 (0,67, 0,94) | |
| Valeur de p du log par rang stratifié | 0,0066 | |

^a Estimation de Kaplan-Meier.

^b Calculé à partir du modèle des risques proportionnels stratifiés de Cox.

Figure 15 : Survie globale (PD-L1 ≥ 1 %) – CHECKMATE-227



La SSP évaluée par le CECI a révélé un RR de 0,82 (IC à 95 % : 0,69, 0,97), la SSP médiane étant de 5,1 mois (IC à 95 % : 4,1, 6,3) dans le groupe recevant OPDIVO en association avec

l'ipilimumab et de 5,6 mois (IC à 95 % : 4,6, 5,8) dans le groupe recevant la chimiothérapie à base de platine. Le TRO confirmée évalué par le CECI était de 36 % dans le groupe recevant OPDIVO en association avec l'ipilimumab et de 30 % dans le groupe recevant un doublet de chimiothérapie à base de platine. La durée médiane de la réponse observée a été de 23,2 mois dans le groupe recevant OPDIVO en association avec l'ipilimumab et de 6,2 mois dans le groupe recevant un doublet de chimiothérapie à base de platine.

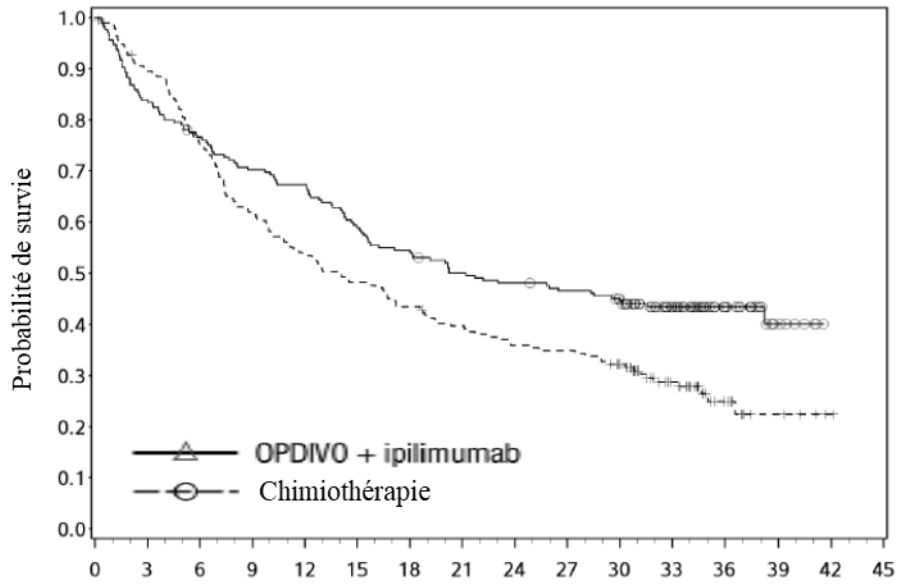
Dans la partie 1a, une analyse exploratoire de l'efficacité par sous-groupe fondée sur l'histologie a révélé une amélioration de la SG avec OPDIVO en association avec l'ipilimumab par rapport à un doublet de chimiothérapie à base de platine chez les patients atteints de CPNPC squameux (SG médiane de 14,8 mois p/r à 9,2 mois; RR = 0,69; IC à 95 % : 0,52, 0,92) et chez les patients atteints de CPNPC non squameux (SG médiane de 19,5 mois p/r à 17,2 mois; RR = 0,85; IC à 95 % : 0,69, 1,04).

Les résultats d'une analyse exploratoire fondée sur un taux d'expression de PD-L1 \geq 50 % et de 1 à 49 % sont présentés ci-dessous. Voir Tableau 66, Figure 16 et Figure 17.

Tableau 66 : Résultats relatifs à la survie globale selon le taux d'expression de PD-L1 – Étude CHECKMATE-227

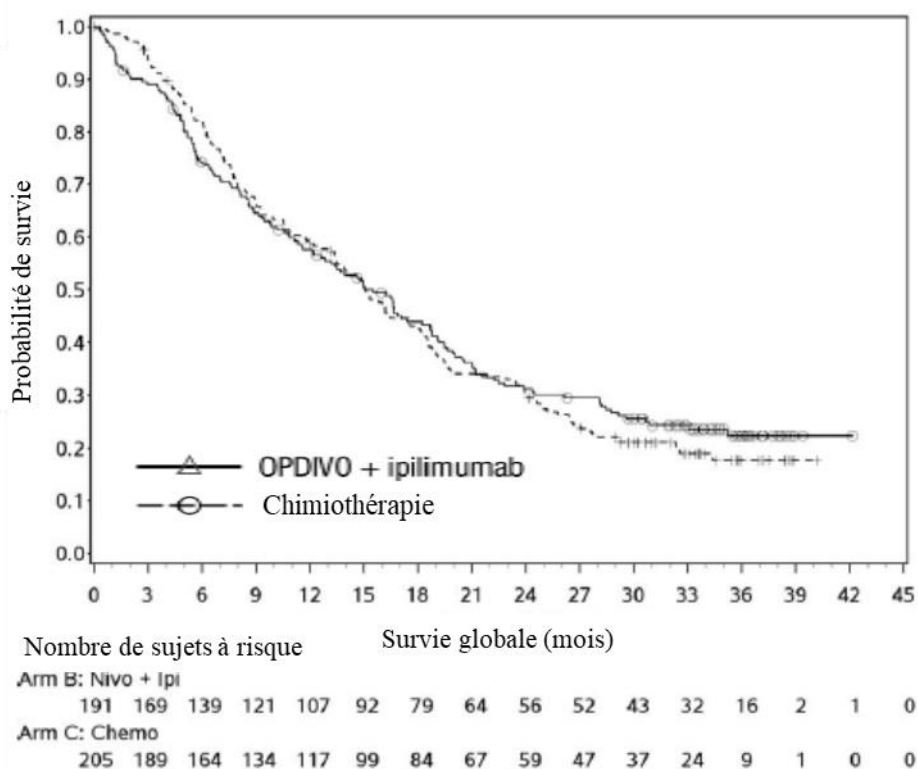
| <i>Critère d'évaluation</i> | <i>OPDIVO et ipilimumab (n = 205)</i> | | <i>Chimiothérapie (n = 192)</i> | |
|--|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| | | | | |
| | PD-L1 \geq 50 % | | PD-L1 de 1 à 49 % | |
| Nombre (%) de patients ayant subi un événement | 116 (56,6 %) | 137 (71,4 %) | 142 (74,3) | 161 (78,5) |
| Rapport des risques (IC à 95 %) | 0,70 (0,53, 0,93) | | 0,94 (0,73, 1,22) | |
| Médiane en mois (IC à 95 %) | 21,19 (15,51, 38,18) | 13,96 (10,05, 18,60) | 15,08 (12,16, 18,66) | 15,08 (13,34, 17,54) |

Figure 16 : Courbe de la survie globale en fonction du taux d'expression de PD-L1 ($\geq 50\%$) selon la méthode de Kaplan-Meier – Étude CHECKMATE-227



| | Nombre de sujets à risque | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|---------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| | Survie globale (mois) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Arm B: Nivo + Ipi | 205 | 172 | 156 | 143 | 137 | 120 | 111 | 101 | 97 | 93 | 86 | 59 | 25 | 7 | 0 | 0 |
| Arm C: Chemo | 192 | 169 | 142 | 116 | 101 | 91 | 82 | 74 | 67 | 65 | 56 | 33 | 13 | 5 | 1 | 0 |

Figure 17 : Courbe de la survie globale en fonction du taux d'expression de PD-L1 (de 1 à 49 %) selon la méthode de Kaplan-Meier – Étude CHECKMATE-227



Essai contrôlé chez des patients atteints d'un CPNPC métastatique n'ayant jamais été traités : CHECKMATE-9LA

CHECKMATE-9LA était un essai ouvert à répartition aléatoire mené chez des patients atteints de CPNPC métastatique ou récurrent. L'essai comprenait des patients (âgés de 18 ans ou plus) atteints d'un CPNPC de stade IV ou récurrent confirmé par histologie (selon la version 7 de la classification de l'Association internationale pour l'étude du cancer du poumon [IASLC]), présentant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1 et n'ayant reçu aucun traitement anticancéreux antérieur (y compris des inhibiteurs de l'EGFR et de l'ALK) en raison d'une maladie métastatique. Les patients ont été admis à l'étude sans égard au statut PD-L1 de leur tumeur. Les patients présentant des mutations du gène *EGFR* ou des translocations du gène *ALK* connues sensibles à un traitement ciblé disponible par un inhibiteur, des métastases cérébrales non traitées, une méningite carcinomateuse, une maladie auto-immune active ou des troubles médicaux nécessitant une immunosuppression par voie générale 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.

La répartition aléatoire a été stratifiée selon le degré d'expression tumorale de PD-L1 ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$), l'histologie (squameuse versus non squameuse) et le sexe (homme versus

femme). Les patients ont été répartis aléatoirement dans un rapport de 1:1 dans les groupes de traitement suivants :

- OPDIVO à 360 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines, ipilimumab à 1 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 6 semaines et doublet de chimiothérapie à base de platine par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pendant 2 cycles, suivis d'OPDIVO à 360 mg toutes les 3 semaines en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg toutes les 6 semaines.
- Doublet de chimiothérapie à base de platine par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pendant 4 cycles. Les patients atteints de CPNPC non squameux pouvaient recevoir un traitement d'entretien facultatif par le pemetrexed.

Le doublet de chimiothérapie à base de platine se composait des agents suivants : carboplatine (ASC 5 ou 6) et pemetrexed à 500 mg/m²; ou cisplatine à 75 mg/m² et pemetrexed à 500 mg/m² dans les cas de CPNPC non squameux; ou carboplatine (ASC 6) et paclitaxel à 200 mg/m² dans les cas de CPNPC squameux. Le traitement à l'étude a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, ou jusqu'à 2 ans en l'absence d'une progression de la maladie. 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 patients qui ont cessé le traitement d'association en raison d'un effet indésirable attribué à l'ipilimumab pouvaient poursuivre le traitement par OPDIVO seul. Des évaluations tumorales ont été effectuées toutes les 6 semaines à partir de la première dose du traitement à l'étude pendant les 12 premiers mois, puis toutes les 12 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'arrêt du traitement à l'étude. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la SG. Les autres critères d'évaluation de l'efficacité comprenaient la SSP, le TRO et la durée de la réponse, selon l'évaluation du comité d'examen central indépendant (CECI).

Au total, 719 patients ont été répartis au hasard pour recevoir OPDIVO en association avec l'ipilimumab et un doublet de chimiothérapie à base de platine (n = 361) ou un doublet de chimiothérapie à base de platine (n = 358). L'âge médian était de 65 ans (intervalle : de 26 à 86 ans); 51 % des patients étaient âgés de ≥65 ans et 10 % des patients étaient âgés de ≥75 ans. La majorité des patients étaient de race blanche (89 %) et de sexe masculin (70 %). L'indice fonctionnel ECOG au début de l'étude était de 0 (31 %) ou de 1 (68 %); 57 % des patients présentaient des tumeurs ayant un degré d'expression de PD-L1 ≥1 % et 37 %, un degré d'expression de PD-L1 < 1 %; 31 % étaient atteints d'une tumeur avec histologie squameuse et 69 %, d'une tumeur avec histologie non squameuse; 17 % présentaient des métastases cérébrales et 86 % étaient d'anciens ou d'actuels fumeurs.

L'étude a révélé un bienfait statistiquement significatif au chapitre de la SG, de la SSP et du TRO chez les patients répartis aléatoirement pour recevoir OPDIVO en association avec l'ipilimumab et 2 cycles d'un doublet de chimiothérapie à base de platine, comparativement à 4 cycles d'un doublet de chimiothérapie à base de platine en monothérapie. Le suivi médian pour la SG était de 10,4 mois (intervalle : de 0,0 à 21,4 mois) pour OPDIVO en association avec l'ipilimumab et 2 cycles d'un doublet de chimiothérapie à base de platine et 9,1 mois (intervalle : de 0,1 à 20,2 mois) pour le doublet de chimiothérapie à base de platine. Lors de l'analyse provisoire prédéfinie, 351 événements ont été observés (87 % du nombre

d'événements prévu pour l'analyse finale). Les résultats de cette analyse sont présentés au Tableau 67 et à la Figure 18.

Tableau 67 : Résultats sur l'efficacité – Étude CHECKMATE-9LA

| | OPDIVO et ipilimumab et doublet de chimiothérapie à base de platine (n = 361) | Doublet de chimiothérapie à base de platine (n = 358) |
|---|--|--|
| Survie globale | | |
| Événements (%) | 156 (43,2) | 195 (54,5) |
| Médiane (mois) (IC à 95 %) | 14,1 (13,24, 16,16) | 10,7 (9,46, 12,45) |
| Rapport des risques (IC à 96,71 %) ^a | 0,69 (0,55, 0,87) | |
| Valeur de <i>p</i> du log par rang stratifié ^b | 0,0006 | |
| Survie sans progression selon le CECI | | |
| Événements (%) | 232 (64,3) | 249 (69,6) |
| Médiane (mois) ^d (IC à 95 %) | 6,83 (5,55, 7,66) | 4,96 (4,27, 5,55) |
| Rapport des risques (IC à 97,48 %) ^a | 0,70 (0,57, 0,86) | |
| Valeur de <i>p</i> du log par rang stratifié ^c | 0,0001 | |
| Taux de réponse global selon le CECI (%)^e | | |
| (IC à 95 %) | 136 (37,7) (32,7, 42,9) | 90 (25,1) (20,7, 30,0) |
| Valeur de <i>p</i> pour le test de CMH stratifié ^f | 0,0003 | |
| Réponse complète (%) | 7 (1,9) | 3 (0,8) |
| Réponse partielle (%) | 129 (35,7) | 87 (24,3) |
| Durée de la réponse selon le CECI | | |
| Médiane (mois) (IC à 95 %) ^d | 10,02 (8,21, 13,01) | 5,09 (4,34, 7,00) |

^a Calculé à partir du modèle des risques proportionnels stratifiés de Cox.

^b Valeur de *p* comparée avec le seuil alpha attribué de 0,0329 pour cette analyse provisoire

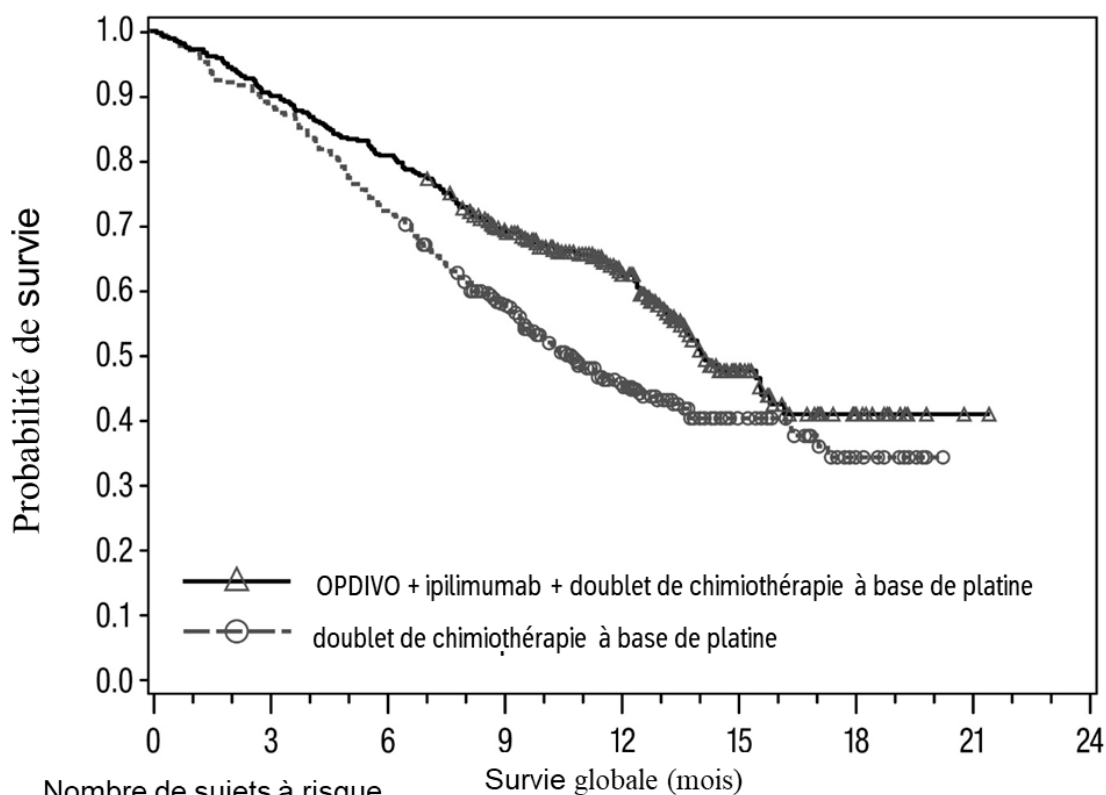
^c Valeur de *p* comparée avec le seuil alpha attribué de 0,0252 pour cette analyse provisoire.

^d Estimation de Kaplan-Meier.

^e Proportion présentant une réponse complète ou partielle; intervalle de confiance basé sur la méthode de Clopper et Pearson.

^f Valeur de *p* comparée avec le seuil alpha attribué de 0,025 pour cette analyse provisoire.

Figure 18 : Survie globale – CHECKMATE-9LA



Les analyses de sous-groupes prédéfinies de la SG ont montré une amélioration de la SG avec OPDIVO en association avec l'ipilimumab et un doublet de chimiothérapie à base de platine comparativement au doublet de chimiothérapie à base de platine chez les patients présentant un cancer squameux ou non squameux à l'histologie et indépendamment de l'expression de PD-L1 (< 1 % vs à ≥ 1 %).

Une analyse de suivi exploratoire a été menée pour l'étude CHECKMATE-9LA, selon un suivi minimal de 24,4 mois pour la SG et de 23,3 mois pour la SSP et le TRO. Les résultats pour la SG, la SSP et le TRO sont demeurés constants par rapport aux résultats de l'analyse provisoire prédéterminée. La SG médiane, après un suivi additionnel, était de 15,80 mois pour les patients traités par OPDIVO en association avec l'ipilimumab et un doublet de chimiothérapie à base de platine, par rapport à 10,96 mois chez les patients recevant un doublet de chimiothérapie à base de platine, ce qui se traduit par un rapport de risque de 0,72. Les résultats relatifs à la SG pour OPDIVO en association avec l'ipilimumab et un doublet de chimiothérapie à base de platine, comparativement au doublet de chimiothérapie à base de platine en monothérapie, sont demeurés constants par rapport aux résultats de l'analyse

provisoire prédéterminée chez les patients présentant un cancer squameux ou non squameux à l'histologie et indépendamment de l'expression de PD-L1 ($< 1\%$ vs $\geq 1\%$).

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 :

- OPDIVO 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/m² ou à 200 mg/m² et de carboplatine ASC 5 ou ASC 6 (toute histologie); de pemetrexed à 500 mg/m² et de cisplatine à 75 mg/m² (histologie non squameuse); ou de gemcitabine à 1 000 mg/m² ou à 1 250 mg/m² et de cisplatine à 75 mg/m² (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/m² ou à 30 mg/m² et de cisplatine à 75 mg/m²; ou de docetaxel à 60 mg/m² ou à 75 mg/m² et de cisplatine à 75 mg/m² (toute histologie). Les facteurs de stratification pour la répartition aléatoire étaient le degré d'expression de PD-L1 de la tumeur ($\geq 1\%$ 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 récurrence 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 OPDIVO 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 OPDIVO 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 68 et à la Figure 19.

Tableau 68: Résultats sur l'efficacité – Étude CHECKMATE-816

| | OPDIVO 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 <i>p</i> 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 <i>p</i> du test logarithmique par rangs stratifié ^f | < 0,0001 | |

^a Estimation de Kaplan-Meier.

^b Selon un modèle de risques proportionnels de Cox stratifié.

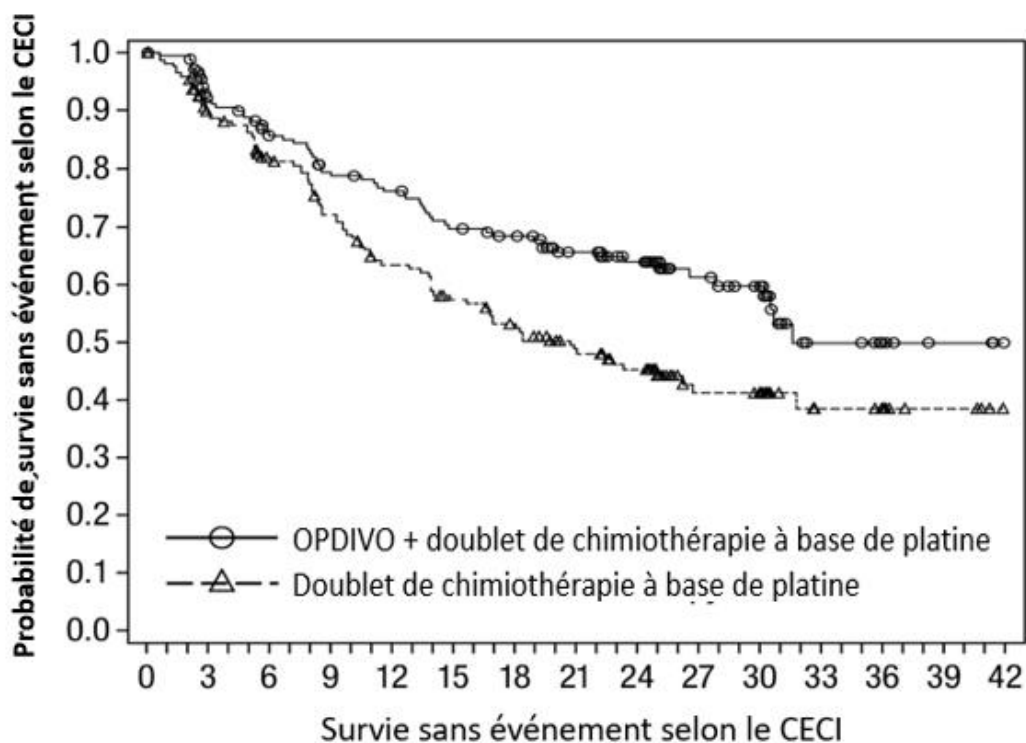
^c D'après un test logarithmique par rangs stratifié. Seuil de signification statistique : valeur de *p* < 0,0262.

^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.

Figure 19: **Survie sans événement – CHECKMATE-816**



Nombre de sujets à risque

OPDIVO + doublet de chimiothérapie à base de platine

179 151 136 124 118 107 102 87 74 41 34 13 6 3 0

Doublet de chimiothérapie à base de platine

179 144 126 109 94 83 75 61 52 26 24 13 11 4 0

Les bienfaits en matière de SSE du traitement par OPDIVO 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 69.

Tableau 69 : SSE selon le stade et l'expression de PD-L1

| | PD-L1 < 1 % | | PD-L1 ≥ 1 % | |
|-----------------------------|---|---|---|---|
| | OPDIVO et doublet de chimiothérapie à base de platine | Doublet de chimiothérapie à base de platine | OPDIVO 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 OPDIVO 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.

Mésothéliome pleural malin non résécable

Essai contrôlé chez des patients atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable n'ayant jamais été traités, en association avec l'ipilimumab : CHECKMATE-743

L'innocuité et l'efficacité du nivolumab en association avec l'ipilimumab ont été évaluées dans le cadre de l'étude ouverte à répartition aléatoire appelée CA209743, menée auprès de patients atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable. L'étude comprenait des patients (âgés de 18 ans et plus) atteints d'un MPM non résécable à un stade avancé confirmé par examen histologique qui présentaient un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1. Les patients ont été admis à l'étude sans égard au statut PD-L1 de leur tumeur. Les caractéristiques suivantes étaient des critères d'exclusion : mésothéliome primitif du péritoine, du péricarde, des testicules ou de la tunique vaginale; traitement antérieur du MPM (y compris chimiothérapie [adjuvante, néoadjuvante], pleuropneumectomie radicale avec ou sans radiothérapie à modulation d'intensité et radiothérapie non palliative); radiothérapie palliative dans les 14 jours précédant le premier traitement à l'étude; pneumopathie interstitielle, maladie auto-immune active, troubles médicaux nécessitant une immunosuppression par voie générale et métastases cérébrales non traitées.

Les facteurs de stratification pour la répartition aléatoire étaient l'histologie de la tumeur (sous-type histologique épithélioïde p/r à sarcomatoïde ou mixte) et le sexe (homme p/r à femme). Les patients ont été répartis aléatoirement dans un rapport de 1:1 dans les groupes de traitement suivants :

- nivolumab à 3 mg/kg par perfusion intraveineuse sur une période de 30 minutes toutes les 2 semaines et ipilimumab à 1 mg/kg par perfusion intraveineuse sur une période de 30 minutes toutes les 6 semaines pendant une durée maximale de 2 ans

- cisplatine à 75 mg/m² et pemetrexed à 500 mg/m² ou carboplatine ASC 5 et pemetrexed à 500 mg/m² pendant 6 cycles (chaque cycle comptant 21 jours)

Le traitement par le nivolumab en association avec l'ipilimumab a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, ou pendant une période maximum de 24 mois. Les patients qui ont cessé le traitement d'association en raison d'un effet indésirable attribué à l'ipilimumab pouvaient poursuivre le traitement par le nivolumab en monothérapie dans le cadre de l'étude. Le traitement était 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. Des évaluations tumorales ont été effectuées toutes les 6 semaines à partir de la première dose du traitement à l'étude pendant les 12 premiers mois, puis toutes les 12 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'arrêt du traitement à l'étude. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la SG. Les autres critères d'évaluation de l'efficacité comprenaient la SSP et le TRO, évalués par le CECI au moyen des critères RECIST et/ou RECIST (v1.1) modifiés.

Un total de 605 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir soit le nivolumab en association avec l'ipilimumab (n = 303), soit une chimiothérapie (n = 302). L'âge médian était de 69 ans (intervalle : de 25 à 89 ans), 72 % des patients étant âgés de ≥ 65 ans et 26 %, de ≥75 ans; 85 % étaient de race blanche et 77 % étaient des hommes. L'indice fonctionnel ECOG au début de l'étude était de 0 (40 %) ou 1 (60 %); 75 % des patients présentaient une tumeur à l'histologie épithélioïde et 25 %, une tumeur à l'histologie non épithélioïde; 35 % présentaient une maladie de stade III et 51 %, une maladie de stade IV; 75 % présentaient une tumeur ayant un degré d'expression de PD-L1 ≥ 1 % et 22 %, une tumeur ayant un degré d'expression de PD-L1 < 1 %.

L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la SG chez les patients répartis aléatoirement pour recevoir le nivolumab en association avec l'ipilimumab par rapport à la chimiothérapie, avec un suivi minimum de 22 mois. Les résultats relatifs à l'efficacité de l'analyse provisoire prédéfinie, alors qu'au moins 403 événements avaient été observés (85 % du nombre d'événements prévu pour l'analyse finale), sont présentés au Tableau 70 et à la Figure 20.

Tableau 70 : Résultats sur l'efficacité - CHECKMATE-743

| | OPDIVO et ipilimumab (n = 303) | Chimiothérapie (n = 302) |
|---|---|-------------------------------------|
| Survie globale | | |
| Événements (%) | 200 (66) | 219 (73) |
| Médiane (mois) ^a (IC à 95 %) | 18,1 (16,8, 21,5) | 14,1 (12,5, 16,2) |
| Rapport des risques (IC à 95 %) ^b | 0,74 (0,61, 0,89) | |
| Valeur de <i>p</i> du test logarithmique par rangs stratifié ^c | 0,002 | |
| Survie sans progression selon le CECI | | |
| Événements (%) | 218 (72) | 209 (69) |
| Médiane (mois) ^a | 6,8 | 7,2 |

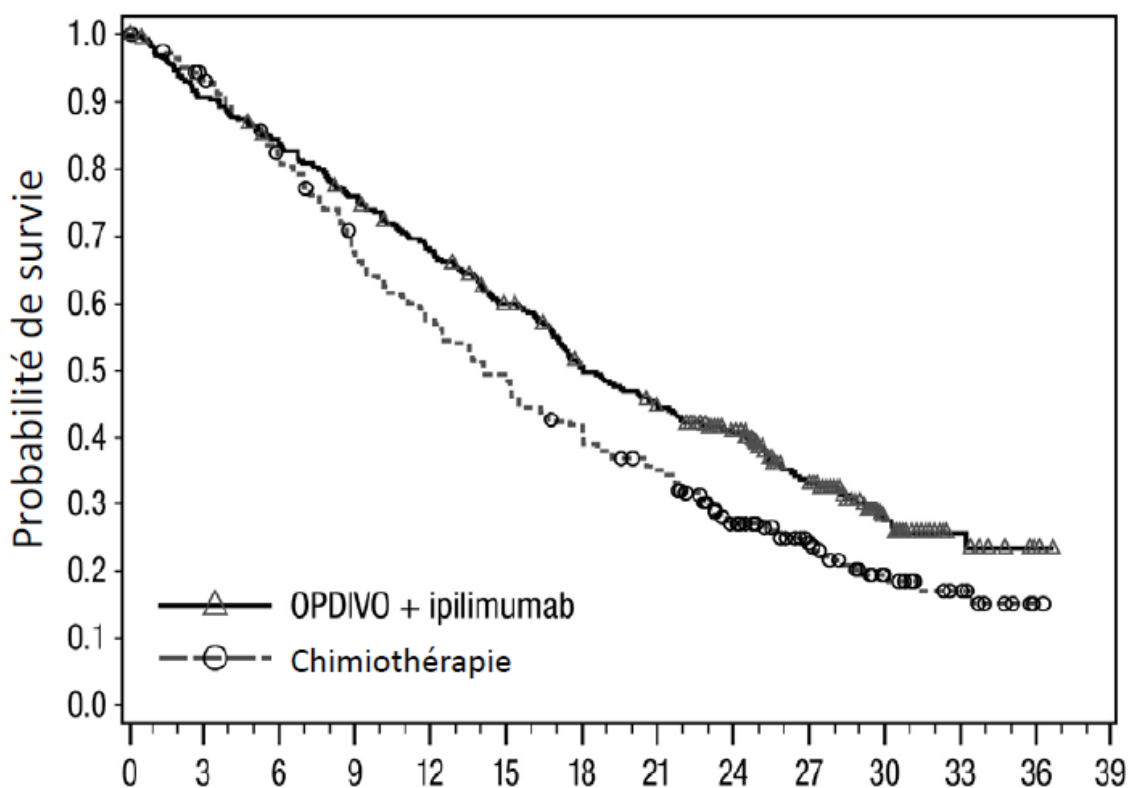
| | OPDIVO et ipilimumab (n = 303) | Chimiothérapie (n = 302) |
|---|---|-------------------------------------|
| Taux de réponse global selon le CECI | 40 % | 43 % |

a. Estimation de Kaplan-Meier.

b. Modèle des risques proportionnels stratifiés de Cox.

c. Seuil alpha bilatéral général établi à 0,05 pour l'évaluation de la SG seulement. Lors de l'analyse provisoire de la SG, le seuil de déclaration de la supériorité était une valeur de p inférieure à 0,0345.

Figure 20 : Survie globale – CHECKMATE-743



| | Nombre de sujets à risqué | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------|---------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|
| | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 |
| OPDIVO + ipilimumab | 303 | 273 | 251 | 226 | 200 | 173 | 143 | 124 | 101 | 65 | 30 | 11 | 2 | 0 |
| Chimiothérapie | 302 | 268 | 233 | 190 | 162 | 136 | 113 | 95 | 62 | 38 | 20 | 11 | 1 | 0 |

Dans une analyse exploratoire de la SG par sous-groupe selon l'histologie, le rapport des risques (RR) estimé était de 0,85 (IC à 95 % : 0,68, 1,06) et de 0,46 (IC à 95 % : 0,31, 0,70) dans les sous-groupes épithélioïde (n = 471) et non épithélioïde (n = 133), respectivement. Dans une analyse exploratoire de la SG par sous-groupe, le RR était de 0,69 pour les patients dont le taux d'expression tumorale de PD-L1 était ≥ 1 % (n = 451) et de 0,94 pour ceux dont le taux d'expression tumorale de PD-L1 était < 1 % (n = 135).

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

La première évaluation tumorale a eu lieu 8 semaines après la répartition aléatoire; les évaluations se sont ensuite poursuivies toutes les 8 semaines pendant la première année, puis toutes les 12 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'arrêt du traitement, selon l'éventualité survenant en dernier. Les évaluations tumorales ont continué après l'arrêt du traitement chez les patients qui avaient cessé le traitement pour une raison autre qu'une progression de leur maladie. Il était permis de poursuivre le traitement après une progression initiale définie selon les critères RECIST 1.1 et évaluée par l'investigateur si le patient en retirait un bienfait clinique et tolérait le médicament à l'étude de l'avis de l'investigateur. Ainsi, 44 % des patients ont continué à recevoir OPDIVO 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 71.

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 OPDIVO par rapport à ceux ayant reçu l'évérolimus; 398 événements ont été observés (70 % du nombre d'événements prévu pour l'analyse finale) (Tableau 71 et Figure 21). 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 OPDIVO 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 OPDIVO (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 OPDIVO. 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 OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO (Tableau 71 et Figure 22).

Tableau 71 : Résultats sur l'efficacité – Étude CHECKMATE-025

| | OPDIVO (n =410) | Évérolimus (n = 411) |
|--|--------------------------------|-------------------------|
| Principal critère d'évaluation de l'efficacité : | | |
| Survie globale^a | | |
| Événements (%) | 183/410 (45) | 215/411 (52) |
| Survie médiane, mois (IC à 95 %) | 25,0 (21,7, N. É.) | 19,6 (17,6, 23,1) |
| Rapport des risques (IC à 98,52 %) | 0,73 ^b (0,57, 0,93) | |
| Valeur de p | 0,0018 ^c | |
| Critères d'évaluation secondaires de l'efficacité : | | |
| Survie sans progression | | |
| Événements | 318/410 (77,6) | 322 /411(78,3) |
| Risque relatif | 0,88 | |

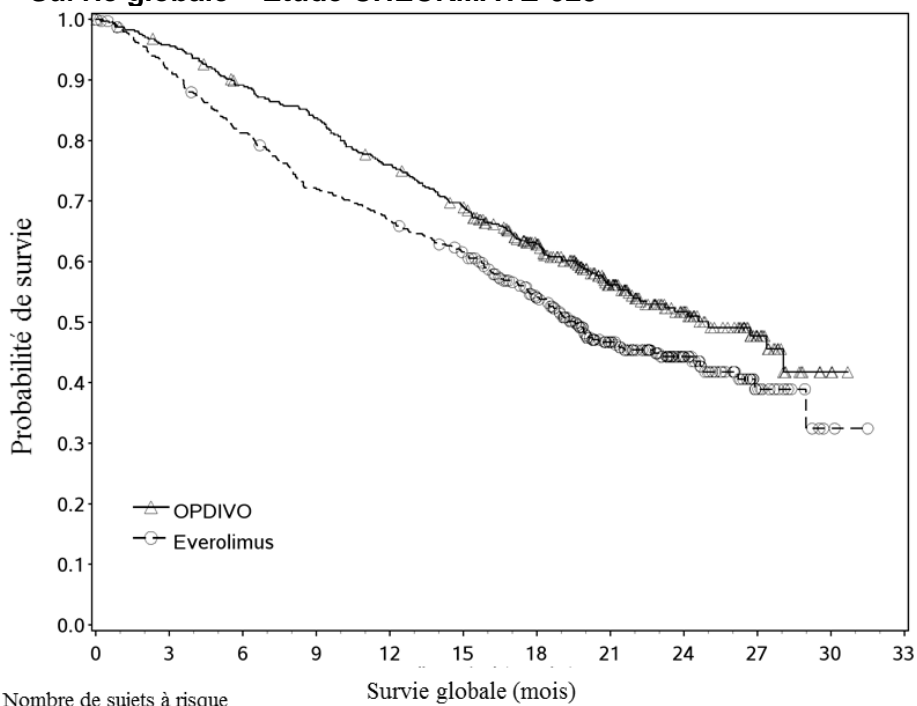
| | | |
|---|---------------------|----------------------|
| IC à 95 % | (0,75, 1,03) | |
| Valeur de p | 0,1135 | |
| Médiane (IC à 95 %) | 4,6 (3,71, 5,39) | 4,4 (3,71, 5,52) |
| Réponse objective et taux de réponse objective par investigateur (RC + RP) | 103/410 (25,1 %) | 22/411 (5,4 %) |
| (IC à 95 %) | (21,0, 29,6) | (3,4, 8,0) |
| Rapport des cotes (IC à 95 %) | 5,98 (3,68, 9,72) | |
| Valeur de p | < 0,0001 | |
| Réponse complète (RC) | 4 (1,0 %) | 2 (0,5 %) |
| 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.

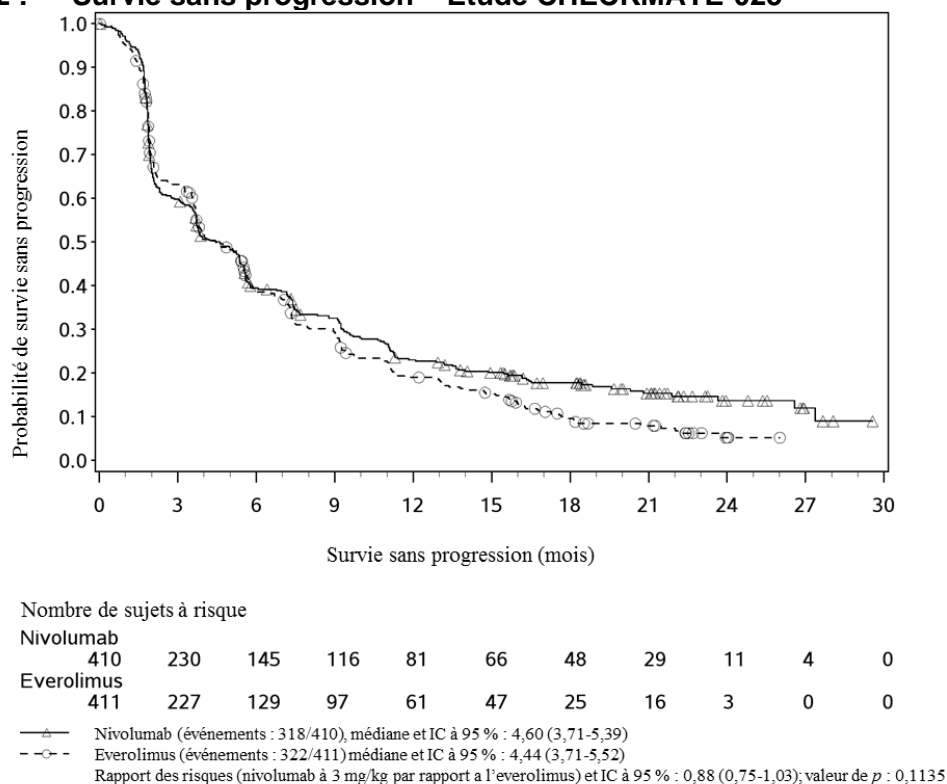
^c La valeur de p provient d'un test logarithmique par rangs bilatéral stratifié en fonction du score de risque du MSKCC, du nombre de traitements antiangiogéniques antérieurs et de la région.

Figure 21 : Survie globale – Étude CHECKMATE-025



| Nombre de sujets à risque | | Survie globale (mois) | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|--|-----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|
| | | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 |
| OPDIVO | | 410 | 389 | 359 | 337 | 305 | 275 | 213 | 139 | 73 | 29 | 3 | 0 |
| Everolimus | | 411 | 366 | 324 | 287 | 265 | 241 | 187 | 115 | 61 | 20 | 2 | 0 |

Figure 22 : Survie sans progression – Étude CHECKMATE-025



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 OPDIVO 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 OPDIVO 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 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 ≥ 65 ans et 8 % de ≥ 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 (intervalle : 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 OPDIVO et ipilimumab par rapport à ceux recevant le sunitinib (Tableau 72 et Figure 23).

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

Tableau 72 : Résultats sur l'efficacité – Étude CHECKMATE-214 (analyse primaire)

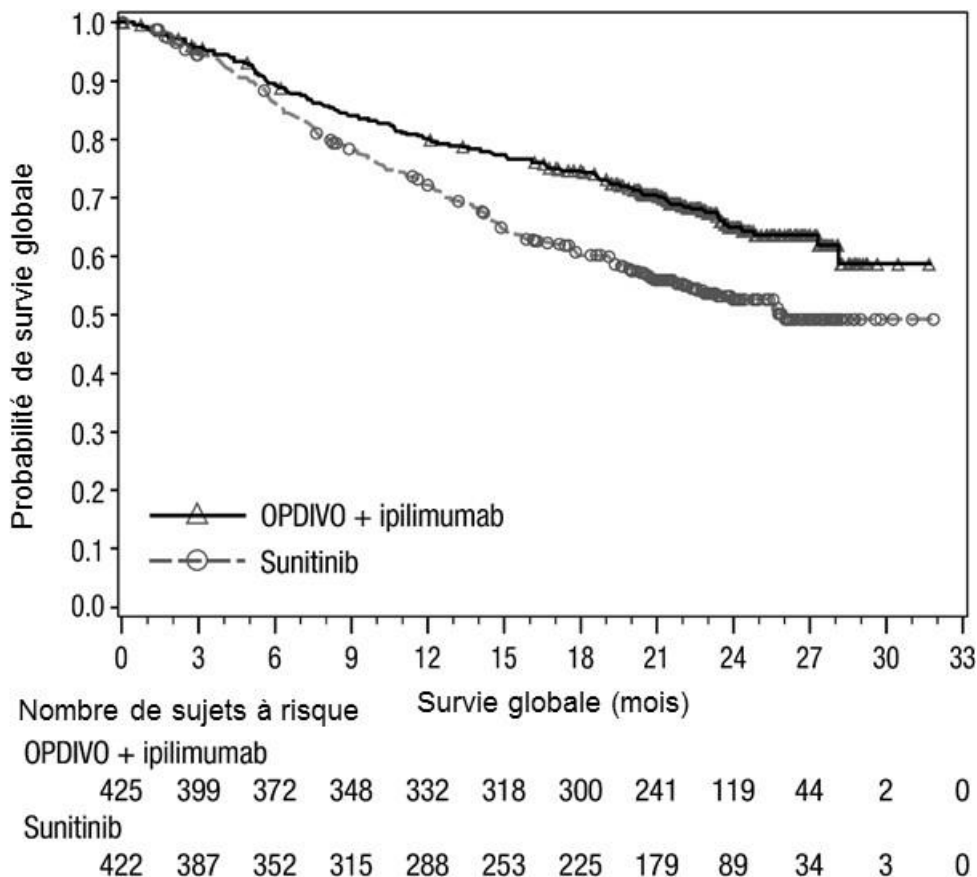
| | Risque intermédiaire/élevé | |
|---|--------------------------------|------------------------|
| | OPDIVO et ipilimumab (n = 425) | Sunitinib (n = 422) |
| Survie globale | | |
| Décès (%) | 140 (32,9) | 188 (44,5) |
| Survie médiane (mois) | NE | 25,9 |
| Rapport des risques (IC à 99,8 %) ^a | 0,63 (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
 Valeur de $p^{b,h}$

0,82 (0,64, 1,05)
 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.
 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 23 : 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 OPDIVO 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-LI < 1 %.

Dans l'étude CHECKMATE-214, 249 patients à risque faible selon les critères IMDC ont également été répartis aléatoirement pour recevoir l'association OPDIVO 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

OPDIVO 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 OPDIVO et ipilimumab chez les patients à risque faible atteints d'adénocarcinome rénal jamais traité n'a pas été établie.

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 OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO 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 ≥ 65 ans et 10 %, ≥ 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 OPDIVO 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 73 et à la Figure 24 et Figure 25.

Tableau 73 : Résultats sur l'efficacité – Étude CHECKMATE-9ER

| | OPDIVO 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 OPDIVO 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 ($\geq 1\%$ 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

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 OPDIVO 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 OPDIVO 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.

Figure 24 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression – CHECKMATE-9ER

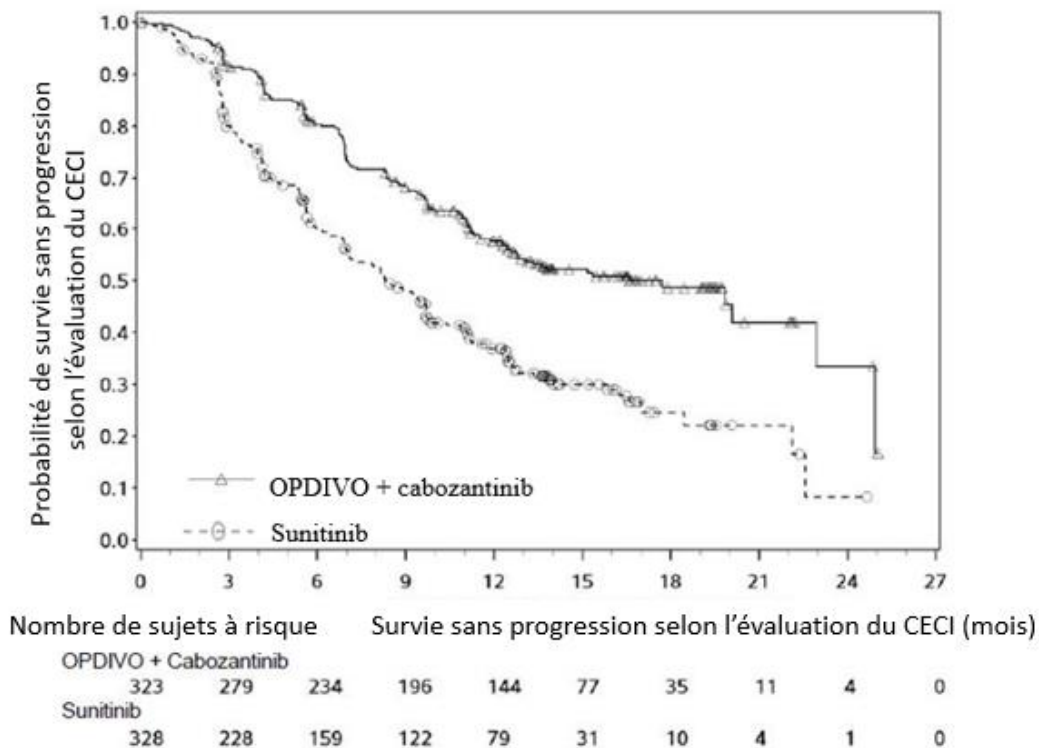
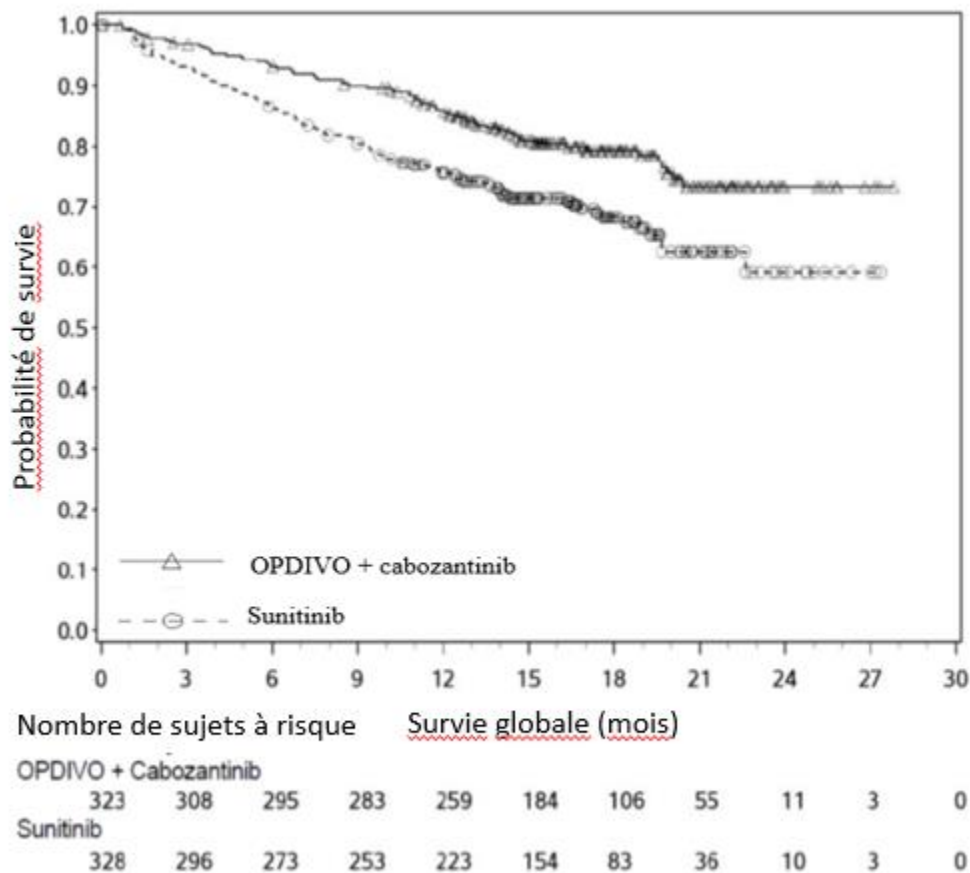


Figure 25: Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale – CHECKMATE-9ER



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 d'OPDIVO 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.

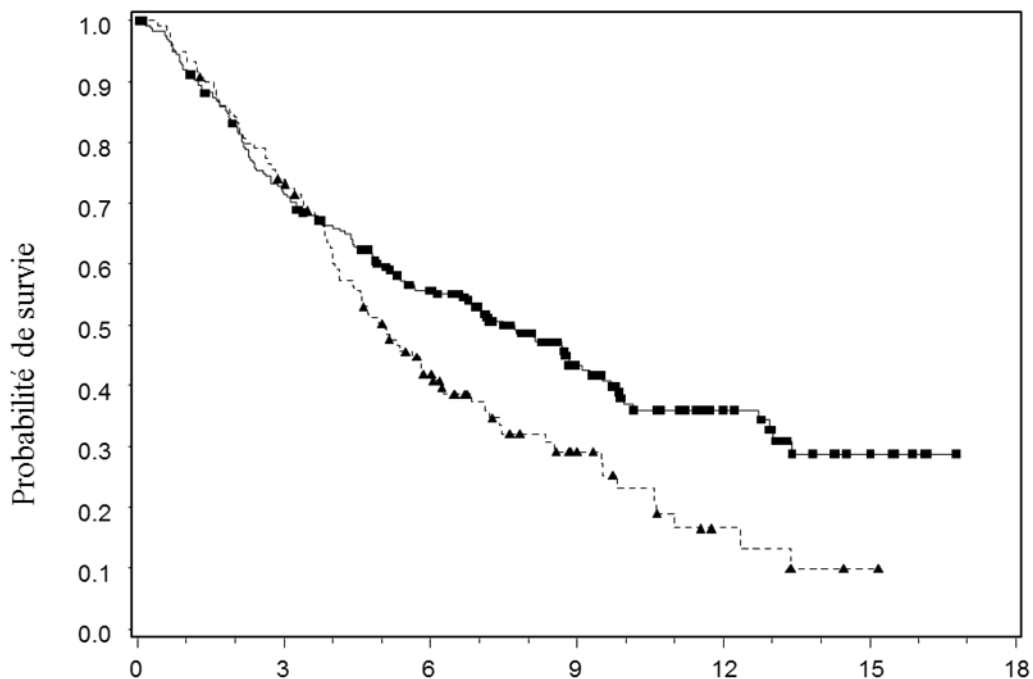
Au total, 361 patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 2:1 pour recevoir soit OPDIVO (n = 240) à raison de 3 mg/kg toutes les 2 semaines, administré par voie intraveineuse sur 60 minutes, soit l'un des traitements suivants au choix de l'investigateur (n = 121) : cétuximab (n = 15) à raison d'une dose d'attaque de 400 mg/m² suivie de 250 mg/m² une fois par semaine, méthotrexate (n = 52) à raison de 40 à 60 mg/m² une fois par semaine ou docetaxel (n = 54) à raison de 30 à 40 mg/m² 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 OPDIVO 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 26 présente les courbes de Kaplan-Meier pour la SG.

Figure 26 : Survie globale – Étude CHECKMATE-141



| | Survie globale (mois) | | | | | | |
|---------------------------|-----------------------|-----|-----|----|----|----|----|
| Nombre de sujets à risque | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 |
| OPDIVO | 240 | 167 | 109 | 52 | 24 | 7 | 0 |
| Choix de l'investigateur | 121 | 87 | 42 | 17 | 5 | 1 | 0 |

—■— OPDIVO (événements : 133/240), médiane et IC à 95 % : 7,49 (5,49-9,10)
 - -▲- - Choix de l'investigateur (événements : 85/121), médiane et IC à 95 % : 5,06 (4,04-6,05)

OPDIVO vs choix de l'investigateur – rapport des risques et IC à 95 % : 0,70 (0,53-0,92); valeur de p : 0,0101

L'analyse provisoire prédéfinie a montré une amélioration statistiquement significative de la SG chez les patients répartis au hasard pour recevoir OPDIVO 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 OPDIVO 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 74.

Tableau 74 : Résultats sur l'efficacité – Étude CHECKMATE-141

| | OPDIVO (n = 240) | Choix de l'investigateur (n = 121) |
|---|---------------------------|---------------------------------------|
| Survie globale | | |
| Événements | 133 (55,4 %) | 85 (70,2 %) |
| Rapport des risques ^a (IC à 95 %) | | 0,70 (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 IC à 95 % | | 0,89 (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 | | |
| (IC à 95 %) | 32 (13,3 %) (9,3-18,3) | 7 (5,8 %) (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.

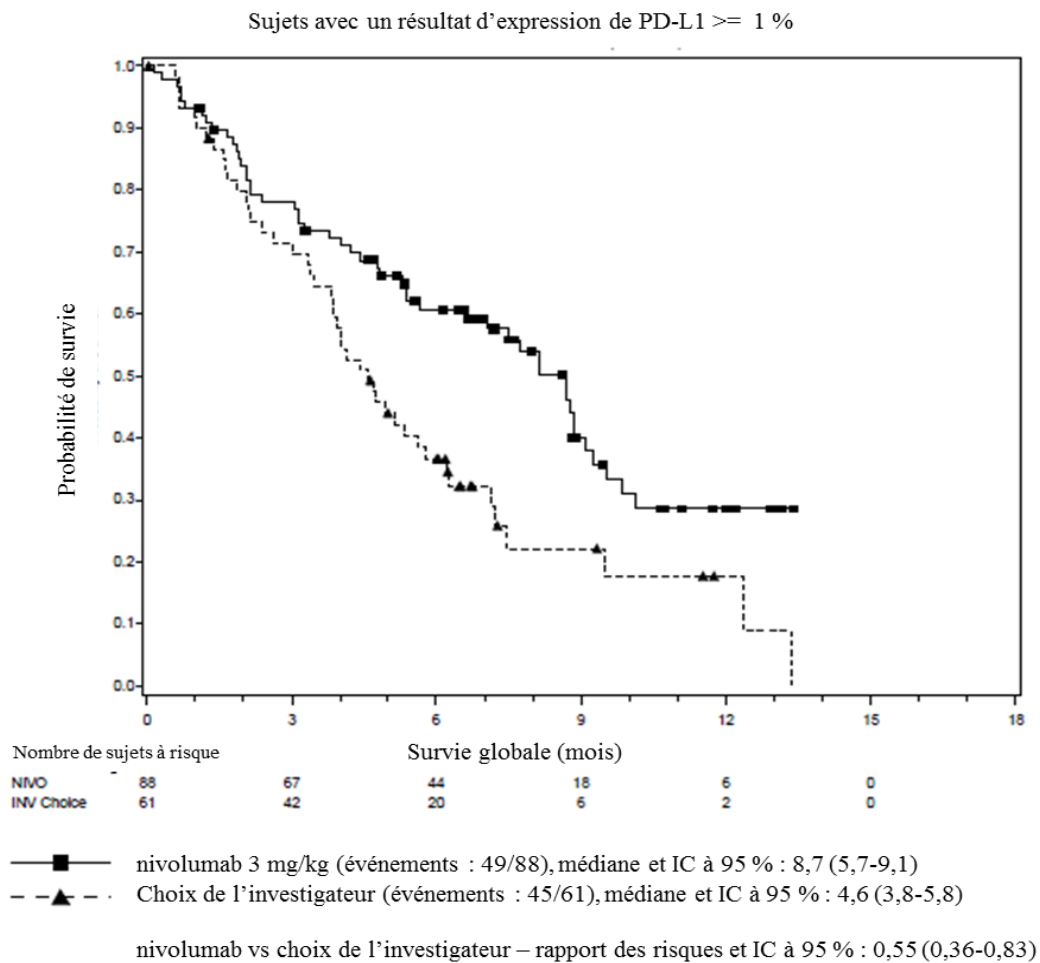
^c Le groupe recevant OPDIVO comprenait deux patients présentant une RC et sept patients présentant une RP dont l'expression tumorale de PD-L1 était < 1 %.

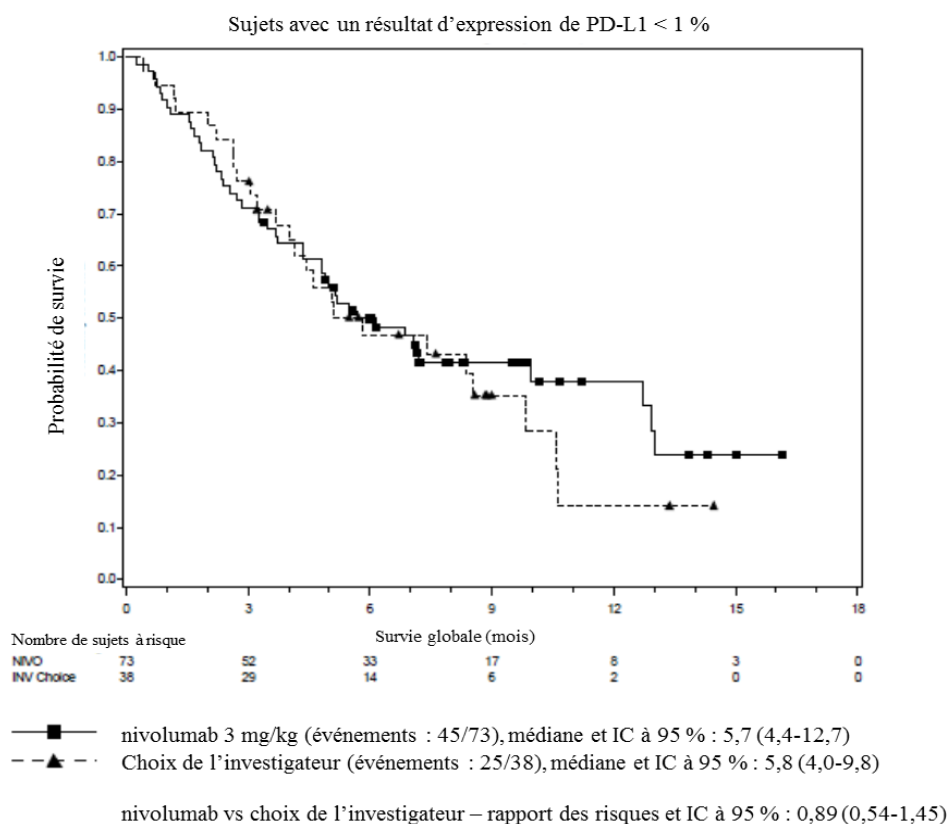
L'expression tumorale de PD-L1 était quantifiable chez 72 % des patients, soit chez 67 % des patients du groupe recevant OPDIVO et chez 82 % des patients du groupe recevant un traitement au choix de l'investigateur. Les taux d'expression tumorale de PD-L1 étaient équilibrés entre les deux groupes de traitement (OPDIVO 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 OPDIVO 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 résultats présentés pour l'expression de PD-L1 sont fondés sur un seuil de positivité de 1 % (Figure 27). En revanche, on n'a observé aucune différence significative

de la SG entre OPDIVO 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 OPDIVO.

Figure 27 : Survie globale selon le degré d'expression de PD-L1 (1 %) – Étude CHECKMATE-141





Lymphome hodgkinien classique (LHc) :

Études ouvertes chez des patients atteints d'un lymphome hodgkinien classique après l'échec d'une AGCS : CHECKMATE-205 et CHECKMATE-039

Deux études ont évalué l'efficacité d'OPDIVO administré en monothérapie chez des patients atteints d'un LHc après l'échec d'une AGCS.

L'étude CHECKMATE-205 était une étude de phase II multicentrique ouverte, multicohorte et à groupe unique menée chez des patients atteints d'un LHc. Parmi les sujets, certains n'avaient pas reçu de brentuximab après l'échec de l'AGCS (n = 63), d'autres avaient peut-être reçu le brentuximab védotine suivant l'échec de l'AGCS (n = 80) et d'autres encore pouvaient avoir reçu un traitement antérieur par le brentuximab védotine à n'importe quel moment avant ou après l'AGCS (dont 33 patients ayant reçu seulement le brentuximab védotine avant l'AGCS). L'étude CHECKMATE-039 était une étude multicentrique ouverte à doses croissantes qui comportait 23 patients atteints d'un LHc, dont 15 patients ayant reçu un traitement antérieur par le brentuximab védotine après l'échec de l'AGCS. Les deux études acceptaient les patients sans égard à l'expression tumorale de PD-L1, mais excluaient les patients qui présentaient un indice de performance ECOG de 2 ou plus, une maladie auto-immune, une pneumopathie interstitielle symptomatique, un taux de transaminases hépatiques supérieur à 3 fois la LSN ou une clairance de la créatinine inférieure à 40 mL/min, ou qui avaient reçu une allogreffe de cellules souches ou une radiothérapie thoracique au cours des 24 dernières semaines. En outre, les deux études

exigeaient une capacité de diffusion pulmonaire de l'oxyde de carbone ajustée de plus de 60 % chez les patients qui avaient déjà présenté une toxicité pulmonaire. Dans le cadre des études CHECKMATE-205 et CHECKMATE-039, sept patients étaient âgés de 65 ans ou plus.

Les patients ont reçu le nivolumab à 3 mg/kg administré par voie intraveineuse sur une période de 60 minutes toutes les deux semaines jusqu'à la progression de la maladie, l'obtention d'un bienfait clinique optimal ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Un cycle de traitement consistait en l'administration d'une dose. Une réduction de la dose n'était pas autorisée.

Chez les 63 patients de l'étude CHECKMATE-205 ayant reçu le nivolumab après l'échec de l'AGCS (jamais traités par le brentuximab), l'âge médian était de 33 ans (intervalle : de 18 à 65 ans). La majorité était de sexe masculin (54 %) et de race blanche (86 %). Les patients avaient reçu un nombre médian de 2 traitements par voie générale antérieurs (intervalle : de 2 à 8 traitements). Les patients ont reçu un nombre médian de 25 doses de nivolumab (intervalle : de 1 à 43 doses), et la durée médiane de traitement n'a pas été atteinte (IC à 95 % : 12,5 mois, durée non atteinte).

Chez les 95 patients des études CHECKMATE-205 et CHECKMATE-039 combinées qui avaient reçu le nivolumab après un traitement par le brentuximab védotine suivant l'échec de l'AGCS, l'âge médian était de 37 ans (intervalle : de 18 à 72 ans). La majorité était de sexe masculin (64 %) et de race blanche (87 %). Les patients avaient reçu un nombre médian de 5 traitements par voie générale antérieurs (intervalle : de 2 à 15 traitements). Les patients ont reçu un nombre médian de 28 doses de nivolumab (intervalle : de 3 à 48 doses), et la durée médiane de traitement était de 16 mois (IC à 95 % : de 9,26 à 23,36 mois).

Dans le cadre des études CHECKMATE-205 et CHECKMATE-039, l'efficacité a été évaluée en fonction du taux de réponse objective (TRO) selon l'évaluation d'un comité d'examen radiologique indépendant (CEI). Les autres critères d'évaluation comprenaient la durée de la réponse et la SSP.

Les résultats relatifs à l'efficacité chez les patients qui ont reçu le nivolumab après un traitement par le brentuximab védotine à la suite de l'échec d'une AGCS figurent au Tableau 75, et les résultats relatifs à l'efficacité chez les patients qui ont reçu le nivolumab après l'échec d'une AGCS (jamais traités par le brentuximab) figurent au Tableau 76.

Tableau 75 : Résultats relatifs à l'efficacité chez les patients atteints d'un LHC après un traitement par le brentuximab védotine à la suite de l'échec d'une AGCS

| | CHECKMATE-205 (cohorte B) et CHECKMATE-039 n = 95 | CHECKMATE-205 cohorte B^{a,b} n = 80 | CHECKMATE-039^c n = 15 |
|--|--|---|---|
| Taux de réponse objective (IC à 95 %) | 66 % (56, 76) | 68 % (56, 78) | 60 % (32, 84) |
| Taux de rémission complète | 6 % | 8 % | 0 % |
| Taux de rémission partielle | 60 % | 60 % | 60 % |
| Durée de la réponse (mois) | | | |

| | | | |
|---------------------|-----------------|----------------|----------------|
| Médiane (IC à 95 %) | 13,1 (9,46, NE) | 13,1 (8,7, NE) | 12,0 (1,8, NE) |
| Intervalle | 0,0+, 23,1+ | 0,0+, 14,2+ | 1,8+, 23,1+ |

^a Le suivi était en cours au moment de la soumission des données.

^b Durée médiane du suivi de 15,4 mois (de 1,9 à 18,5 mois).

^c Durée médiane du suivi de 21,9 mois (de 11,2 à 27,6 mois).

Les résultats mis à jour relatifs à l'efficacité chez les patients atteints d'un LHc après un traitement par le brentuximab védotine à la suite de l'échec d'une AGCS (cohorte B) (durée médiane du suivi de 58,5 mois) correspondaient aux résultats intermédiaires initialement déclarés. Le TRO était de 71,3 % (IC à 95 % : 60,0, 80,8), le taux de rémission complète était de 14 %, le taux de rémission partielle était de 58 % et la durée médiane de la réponse était de 16,6 mois (IC à 95 % : 9,3, 25,7).

Tableau 76 : Résultats relatifs à l'efficacité chez les patients atteints d'un LHc après une AGCS (jamais traités par le brentuximab védotine)

| CHECKMATE-205 (cohorte A)^{a,b} | |
|--|-----------------|
| n = 63 | |
| Taux de réponse objective (IC à 95 %) | 68,3 % (55, 79) |
| Taux de rémission complète | 22 % |
| Taux de rémission partielle | 46 % |
| Durée de la réponse (mois) | |
| Médiane (IC à 95 %) | NE (NE, NE) |
| Intervalle | 1,4, 16,1+ |

^a Le suivi était en cours au moment de la soumission des données.

^b Durée médiane du suivi de 14,0 mois (de 1,0 à 20,3 mois).

Les résultats mis à jour relatifs à l'efficacité chez les patients atteints d'un LHc à la suite de l'échec d'une AGCS [patients jamais traités par le brentuximab védotine - cohorte A] (durée médiane du suivi de 61,9 mois) correspondaient aux résultats intermédiaires initialement déclarés. Le TRO était de 65 % (IC à 95 % : 52, 77), le taux de rémission complète était de 32 %, le taux de rémission partielle était de 33 % et la durée médiane de la réponse était de 26,6 mois (IC à 95 % : 15,2, N.A).

L'efficacité a également été évaluée chez 33 patients de l'étude CHECKMATE-205 qui avaient seulement reçu le brentuximab védotine avant l'AGCS (cohorte C). L'âge médian des patients était de 30 ans (intervalle : de 19 à 53 ans). La majorité des patients étaient de sexe masculin (55 %) et de race blanche (88 %). Les patients avaient reçu un nombre médian de 4 traitements par voie générale antérieurs (intervalle : de 2 à 7 traitements). Le TRO était de 72,7 % (IC à 95 % : 55, 87), le taux de rémission complète était de 21 % et le taux de rémission partielle était de 52 %.

CCRM caractérisé par une IM-E/SRM 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 77.

Tableau 77 : 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 OPDIVO à 240 mg soit un placebo par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 2 semaines pendant 16 semaines, suivi d'OPDIVO 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 récurrence 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 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 ($\geq 1\%$ p/r à $< 1\%$, ou indéterminé ou non évaluable), du statut relatif aux ganglions lymphatiques pathologiques (positif \geq ypN1 p/r à négatif ypN0) et de l'histologie (squameuse p/r à adénocarcinomeuse). 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 récurrence (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 récurrences 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 ≥ 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 78 et à la Figure 28.

Tableau 78 : Résultats sur l'efficacité – Étude CHECKMATE-577

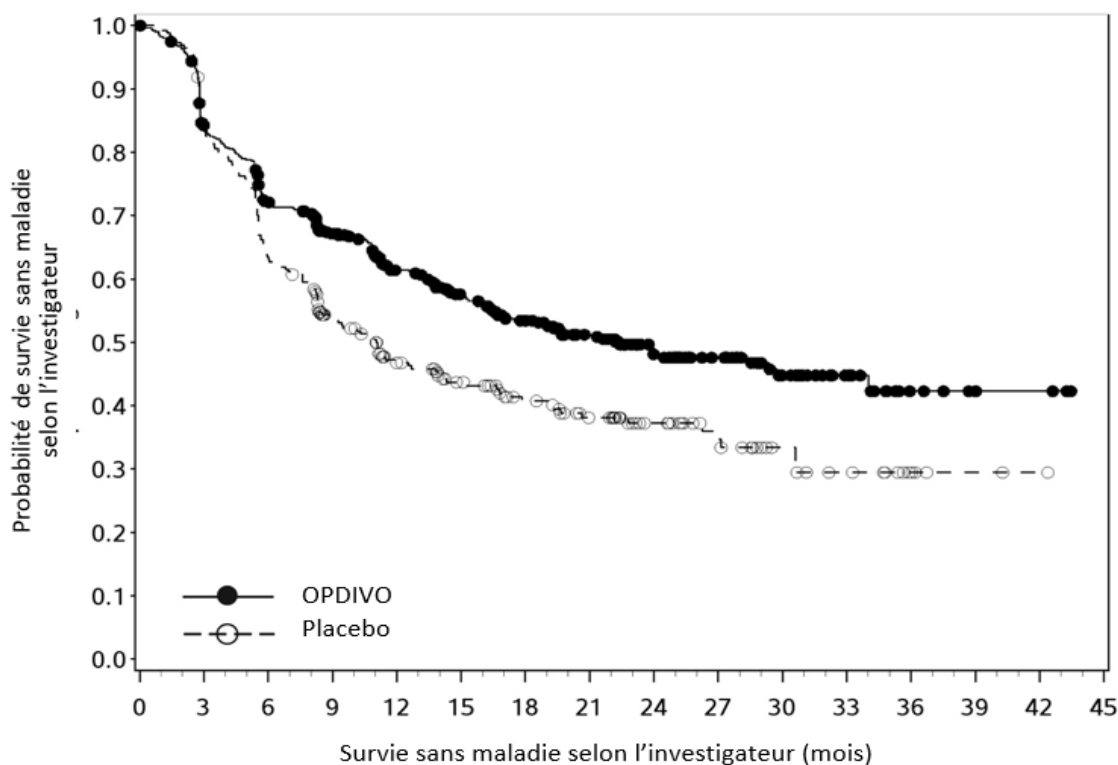
| | OPDIVO (n = 532) | Placebo (n = 262) |
|---|-----------------------------------|------------------------------------|
| Survie sans maladie^a | | |
| Nombre d'événements, n (%) | 241 (45,3 %) | 155 (59,2 %) |
| Médiane (mois) (IC à 95 %) | 22,41 (16,62, 34,00) | 11,04 (8,34, 14,32) |
| Rapport des 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.

^c D'après un test logarithmique par rangs stratifié.

Figure 28 : Survie sans maladie – Étude CHECKMATE-577



Nombre de sujets à risque
OPDIVO

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

Cancer de l'estomac, cancer de la jonction œsogastrique ou adénocarcinome œsophagien (jamais traités) : 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 OPDIVO en association avec une chimiothérapie ou uniquement une chimiothérapie. Les patients ont reçu l'un des traitements suivants :

- OPDIVO à 240 mg en association avec FOLFOX (fluorouracile, leucovorine et oxaliplatine) toutes les 2 semaines ou FOLFOX toutes les 2 semaines.
- OPDIVO 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 OPDIVO en association avec une chimiothérapie chez qui la chimiothérapie devait être interrompue, OPDIVO 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 OPDIVO 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 79, à la

Figure 29, et à la Figure 30.

Tableau 79 : Résultats sur l'efficacité – Étude CHECKMATE-649

| | OPDIVO et FOLFOX ou CapeOx (n = 789) | FOLFOX ou CapeOx (n = 792) | OPDIVO 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.

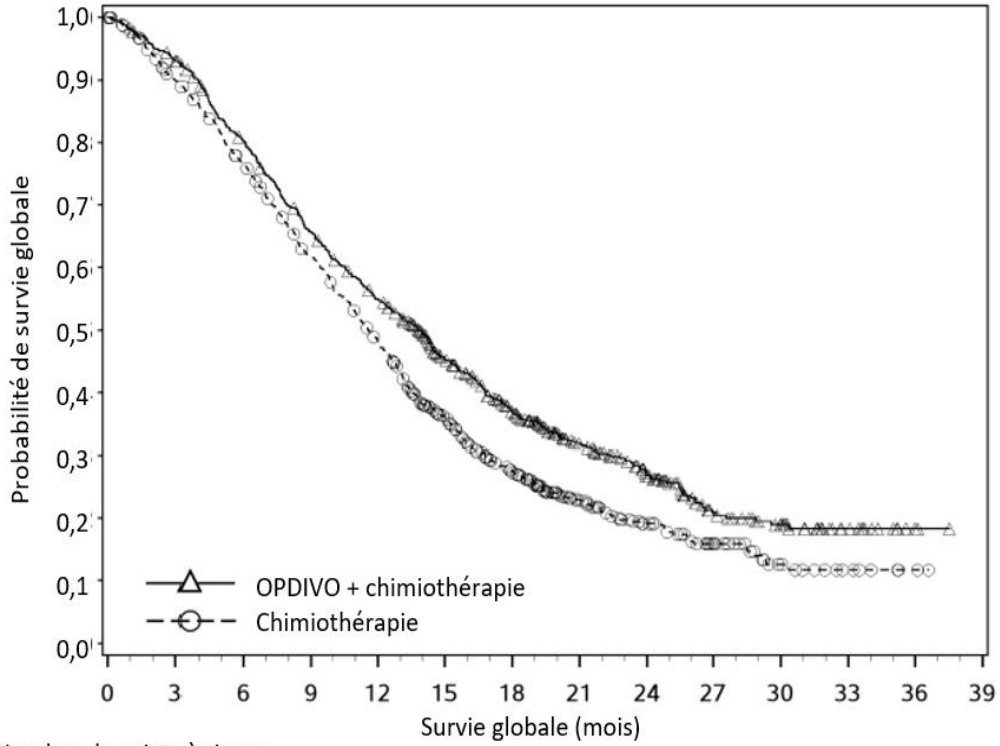
d. Confirmé par le CECI.

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.

Figure 29: Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale (ITT) – CHECKMATE-649



Nombre de sujets à risque

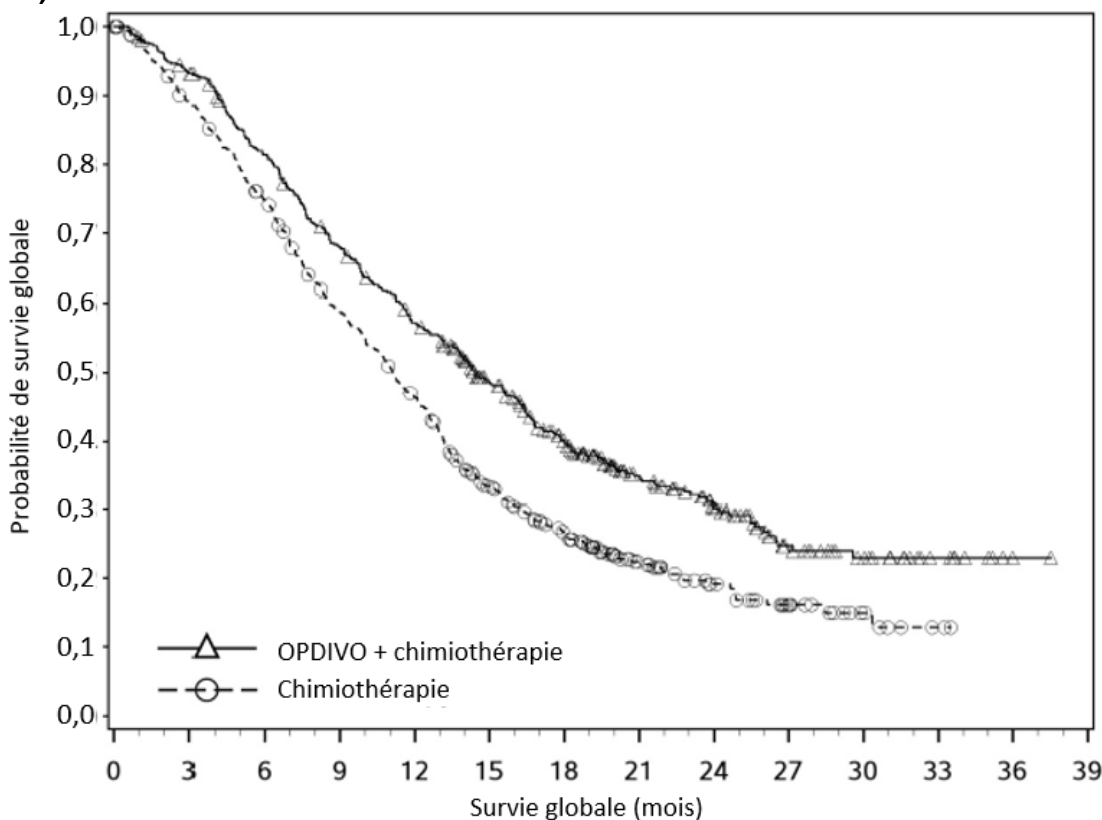
OPDIVO + chimiothérapie

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

Figure 30 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale (SPC pour PD-L1 ≥ 5) – CHECKMATE-649



| Nombre de sujets à risque | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|---|
| OPDIVO + chimiothérapie | | | | | | | | | | | | | |
| 473 | 438 | 377 | 313 | 261 | 198 | 149 | 96 | 65 | 33 | 22 | 9 | 1 | 0 |
| Chimiothérapie | | | | | | | | | | | | | |
| 482 | 421 | 350 | 271 | 211 | 138 | 98 | 56 | 34 | 19 | 8 | 2 | 0 | 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 OPDIVO chez des patients ayant une résection radicale d'un carcinome urothélial (CU) ayant pris naissance dans la vessie ou les voies urinaires supérieures (bassinot rénal ou uretère) et présentant un risque élevé de récurrence. 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 OPDIVO à 240 mg ou un placebo par perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines jusqu'à l'apparition d'une récurrence ou d'une toxicité inacceptable, pendant une durée maximale de traitement de 1 an. Les patients admissibles ont été répartis aléatoirement dans un rapport de 1:1 pour recevoir soit OPDIVO 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 ≥ 10 ganglions retirés), l'expression tumorale de PD-L1 ($\geq 1\%$ 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 $\geq 1\%$ (définie comme $\geq 1\%$ 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 $\geq 1\%$. 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 80** et à la Figure 31. 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 80 : Résultats sur l'efficacité – Étude CHECKMATE-274

| | Tous les patients répartis aléatoirement | | PD-L1 ≥ 1 % | |
|---|--|----------------------|-------------------------|----------------------|
| | OPDIVO (n = 353) | Placebo (n = 356) | OPDIVO (n = 140) | Placebo (n = 142) |
| Survie sans maladie | | | | |
| Événements ^a , n (%) | 170 (48) | 204 (57) | 55 (39) | 81 (57) |
| Récidive locale | 47 (13) | 64 (18) | 10 (7) | 24 (17) |
| Récidive à distance | 108 (31) | 127 (36) | 40 (29) | 52 (37) |
| Décès | 14 (4) | 10 (3) | 5 (4) | 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) |
| Rapport des risques ^c (IC à 95 %) | 0,70 (0,57 à 0,86) | | 0,55 (0,39 à 0,77) | |
| Valeur de <i>p</i> | 0,0008 ^d | | 0,0005 ^e | |

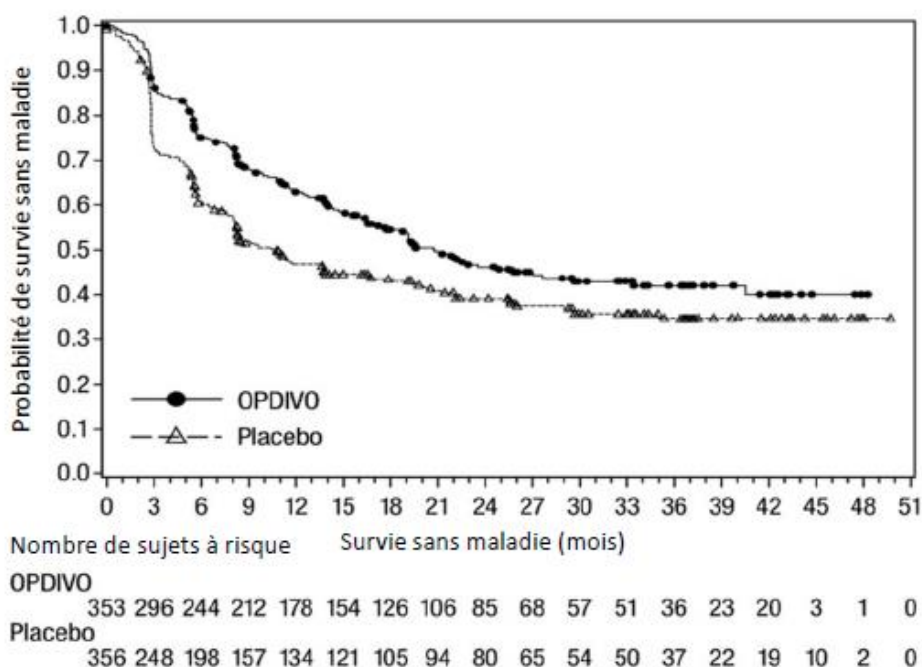
N. A. : non atteinte; N. É. : non évaluable

- Inclut l'évaluation de la maladie lors des manifestations initiales (déviation du protocole) : n = 1 dans le groupe OPDIVO et n = 3 dans le groupe placebo.
- Selon les estimations de Kaplan-Meier
- Modèle des risques proportionnels stratifiés de Cox. Le rapport des risques représente OPDIVO par rapport au placebo.
- 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.
- 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).

Figure 31: Survie sans maladie chez l'ensemble des patients répartis aléatoirement – Étude CHECKMATE-274



Traitement d'un carcinome 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 OPDIVO 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 : OPDIVO 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 : OPDIVO 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 statut indéterminé), de la région (Asie orientale [Japon, Corée, Taiwan]

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 OPDIVO en association avec l'ipilimumab ou OPDIVO 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 OPDIVO + chimiothérapie vs la chimiothérapie seule, ainsi que le traitement par OPDIVO + ipilimumab vs la chimiothérapie seule.

Au total, 970 patients ont été répartis au hasard pour recevoir soit OPDIVO + ipilimumab (groupe A; n = 325), soit OPDIVO + 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 adénoquameux 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.

OPDIVO en association avec l'ipilimumab :

Dans l'étude CHECKMATE-648 portant sur les patients recevant OPDIVO 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 81 et à la Figure 32.

Tableau 81 : Résultats sur l'efficacité – Groupes A et C de l'étude CHECKMATE-648

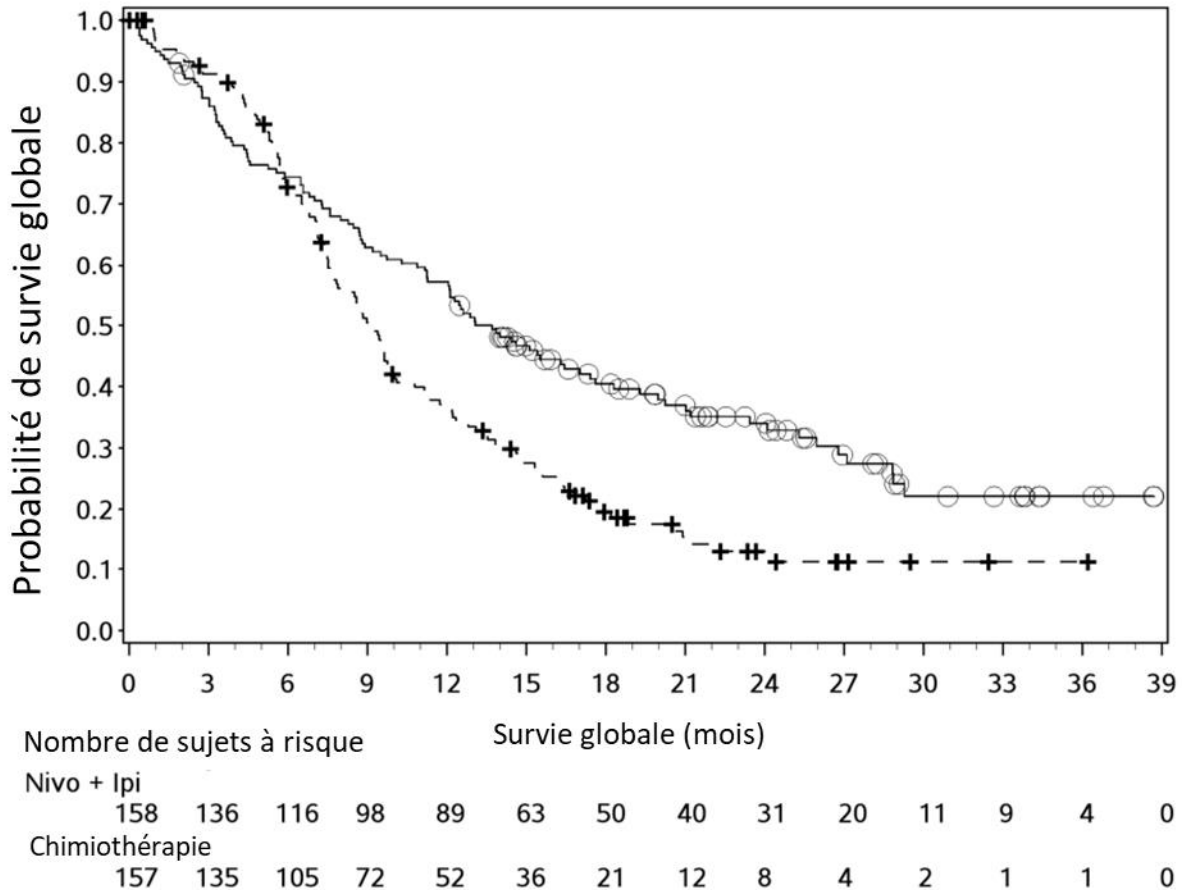
| | OPDIVO et ipilimumab (n = 158) | Cisplatine et fluorouracile (n = 157) |
|--|--|--|
| | Taux d'expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 % | |
| Survie globale | | |
| Décès (%) | 106 (67) | 120 (77) |
| Médiane (mois) (IC à 95 %) | 13,7 (11,2, 17,0) | 9,0 (7,7, 10,0) |
| Rapport des risques (IC à 95 %) ^b | 0,64 (0,49, 0,84) | |
| Valeur de <i>p</i> ^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 <i>p</i> ^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).

Figure 32 : Survie globale (taux d'expression tumorale de PD-L1 \geq 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 OPDIVO en association avec l'ipilimumab et dans le groupe chimiothérapie seule, respectivement.

OPDIVO en association avec une chimiothérapie :

Dans l'étude CHECKMATE-648 portant sur les patients recevant OPDIVO 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 82 et à la Figure 33.

Tableau 82: Résultats sur l'efficacité – Groupes B et C de l'étude CHECKMATE-648

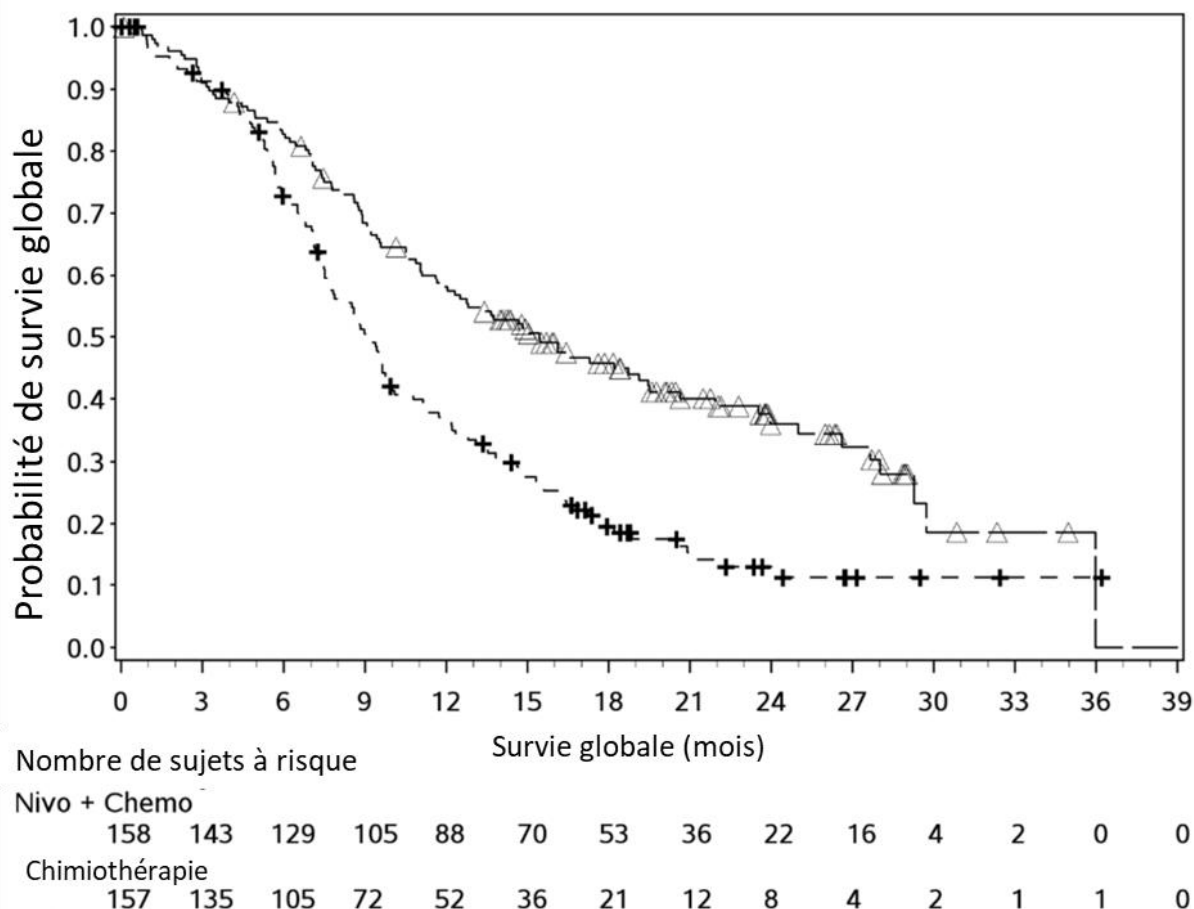
| | OPDIVO + cisplatine et fluorouracile (n = 158) | Cisplatine et fluorouracile (n = 157) |
|--|---|--|
| | Taux d'expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 % | |
| Survie globale | | |
| Décès (%) | 98 (62) | 120 (77) |
| Médiane (mois) (IC à 95 %) | 15,4 (11,9, 19,5) | 9,1 (7,7, 10,0) |
| Rapport des risques (IC à 95 %) ^b | 0,54 (0,41, 0,71) | |
| Valeur de <i>p</i> ^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 <i>p</i> ^c | 0,0023 | |
| Taux de réponse global, n (%)^a | | |
| (IC à 95 %) | 84 (53) (45,1, 61,1) | 31 (20) (13,8, 26,8) |

^a Évaluation du CECl.

^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).

Figure 33 : Survie globale (taux d'expression tumorale de PD-L1 $\geq 1\%$) – 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 OPDIVO en association avec une chimiothérapie et dans le groupe chimiothérapie seule, respectivement.

14.3 Immunogénéicité

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

Parmi les 3 874 patients traités par OPDIVO à 3 mg/kg toutes les 2 semaines, 240 mg toutes les 2 semaines, ou 480 mg toutes les 4 semaines, chez qui la présence d'anticorps anti-nivolumab pouvait être évaluée, 373 patients (9,6 %) ont produit des anticorps anti-nivolumab au cours du traitement (détection par électrochimiluminescence). Des anticorps neutralisants ont été décelés chez 21 patients recevant la perfusion (0,5 % du total). On n'a observé aucun signe de modification du profil pharmacocinétique ou du profil de toxicité lié à la formation d'anticorps anti-nivolumab. Les anticorps neutralisants n'ont pas été associés à une perte d'efficacité.

L'administration concomitante avec une chimiothérapie n'a pas eu d'effet sur l'immunogénéicité du nivolumab. Parmi les 276 patients traités par le nivolumab à 240 mg toutes les 2 semaines

en association avec une chimiothérapie et chez qui la présence d'anticorps anti-nivolumab pouvait être évaluée dans le cadre de l'étude CA209648, 12 (4,3 %) ont produit des anticorps anti-nivolumab au cours du traitement. Trois patients (1,1 %) ont reçu un résultat positif au test de détection des anticorps neutralisants anti-nivolumab.

Parmi les patients traités par OPDIVO en association avec l'ipilimumab chez qui la présence d'anticorps anti-nivolumab pouvait être évaluée, l'incidence de ceux-ci a été de 26,0 % avec l'ipilimumab à 1 mg/kg toutes les 3 semaines, de 36,7 % avec le nivolumab à 3 mg/kg toutes les 2 semaines et l'ipilimumab à 1 mg/kg toutes les 6 semaines chez les patients atteints de CPNPC, de 24,9 % avec OPDIVO à 3 mg/kg toutes les 2 semaines en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg toutes les 6 semaines chez les patients atteints d'un mésothéliome pleural malin, et de 37,8 % avec l'ipilimumab à 3 mg/kg toutes les 3 semaines. Parmi les patients traités par OPDIVO à 360 mg toutes les 3 semaines en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg toutes les 6 semaines et un doublet de chimiothérapie à base de platine toutes les 3 semaines chez qui la présence d'anticorps anti-nivolumab pouvait être évaluée, l'incidence de ceux-ci a été de 33,8 %. L'incidence des anticorps neutralisants anti-nivolumab était de 0,5 % avec le nivolumab à 3 mg/kg et l'ipilimumab à 1 mg/kg toutes les 3 semaines, de 1,4 % avec le nivolumab à 3 mg/kg toutes les 2 semaines en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg toutes les 6 semaines chez les patients atteints de CPNPC, 1,5 % avec le nivolumab à 3 mg/kg toutes les 2 semaines en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg toutes les 6 semaines dans le mésothéliome pleural malin, 4,6 % avec le nivolumab à 1 mg/kg et l'ipilimumab à 3 mg/kg toutes les 3 semaines, et de 2,6 % avec le nivolumab à 360 mg toutes les 3 semaines en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg toutes les 6 semaines et un doublet de chimiothérapie à base de platine toutes les 3 semaines. Parmi les patients chez qui la présence d'anticorps anti-ipilimumab pouvait être évaluée, l'incidence de ceux-ci a varié de 6,3 à 13,7 %, tandis que celle des anticorps neutralisants anti-ipilimumab a varié de 0 à 1,6 %. Globalement, on n'a observé aucun signe de modification du profil de toxicité lié à la formation d'anticorps. Les anticorps neutralisants n'ont pas été associés à une perte d'efficacité.

Des 44 patients de l'étude CA209744 (enfants, adolescents et jeunes adultes) atteints de LHc qui ont été traités par OPDIVO en association avec le brentuximab védotine, 40 patients (enfants et adultes) étaient évaluables pour la présence d'anticorps anti-nivolumab et d'anticorps anti-brentuximab védotine, et l'incidence de ces anticorps était de 12,5 % et 58,5 %, respectivement. Aucun patient n'a reçu de résultat positif au test de détection des anticorps neutralisants anti-nivolumab. Les anticorps neutralisant le brentuximab védotine n'ont pas été évalués.

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

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information de nature microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les études de toxicologie effectuées sur le nivolumab sont résumées au Tableau 83.

Toxicologie générale :

Toxicité de doses uniques

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

Toxicité de doses répétées

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

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

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

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

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

L'administration de nivolumab à la mère a toutefois été associée à des effets sur la mortalité foetale/néonatale : 1) augmentation de la mortalité foetale au troisième trimestre et 2) augmentation de la mortalité néonatale. Chez un seul fœtus d'une mère ayant reçu la dose de 10 mg/kg, avorté à 124 jours de gestation, une inflammation interstitielle modérée et une hypertrophie/hyperplasie des cellules folliculaires ont été observées dans la glande thyroïde. Malgré l'unicité de ce cas par ailleurs non relié à la dose (non observé à la dose de 50 mg/kg), le lien entre les changements notés au niveau de la thyroïde et le traitement ne peut être complètement écarté, car ces changements correspondent à la pharmacologie du nivolumab (stimulation du système immunitaire). Aucun effet lié au nivolumab n'a été observé chez les autres petits sur aucun des paramètres évalués pendant les 6 mois de la période postnatale. D'après ces résultats, la dose sans effet nocif observé (DSENO), concernant la toxicité maternelle, était de 50 mg/kg (ASC [0-168 h] de 541 000 µg•h/mL). Pour ce qui est des effets toxiques sur le développement, la dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) était de 10 mg/kg (ASC [0-168 h] de 117 000 µg•h/mL), ce qui correspond à une exposition environ 8 fois supérieure à celle observée chez l'humain à la dose recommandée de 3 mg/kg, toutes les 2 semaines. En raison du mode d'action du nivolumab, l'exposition du fœtus à cette substance pourrait accroître le risque de troubles à médiation immunitaire ou de modification de la réponse immunitaire normale; des troubles à médiation immunitaire ont été signalés chez des souris dont le récepteur PD-1 avait été inactivé.

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

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

Toxicologie particulière : Dans les modèles animaux, l'inhibition de la voie de signalisation de PD-1 a augmenté la gravité de certaines infections et amplifié les réactions inflammatoires. Les souris dont le récepteur PD-1 avait été inactivé et qui avaient été infectées par *M.*

tuberculosis ont présenté une baisse marquée de la survie comparativement aux témoins non mutés. Cette baisse était en corrélation avec une augmentation de la prolifération bactérienne et des réactions inflammatoires chez ces animaux. Les souris dont le récepteur PD-1 avait été inactivé ont également présenté une diminution de la survie après avoir été infectées par le virus de la chorioméningite lymphocytaire.

Toxicité juvénile : Aucune étude à long terme n'a été menée chez l'animal pour évaluer le pouvoir de toxicité sur les jeunes du nivolumab.

Tableau 83 : Résumé des études toxicologiques

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

Reproduction et développement

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

sur 16 (comparativement à 2 guenons sur 16 dans le groupe témoin).

Pour ce qui est de la toxicité maternelle, la DSENO était de 50 mg/kg. En ce qui concerne la toxicité pour le développement, aucune DSENO n'a été établie.

Tolérance locale

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

Autres études

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

| | | |
|-----------------------------------|------------|--|
| provocation à l'ovalbumine | PD-1 : | à |
| | 20 M, 16 F | 10 µg/200 µL |
| IP/AP | | <u>Jours 14-28 :</u> |
| | | Provocation par AP d'ovalbumine à 250 µg/50 µL |

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

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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. YERVOY^{MD} (perfusion intraveineuse, 5 mg d'ipilimumab/mL), numéro de contrôle de la présentation : 255450, monographie de produit, La Société Bristol-Myers Squibb Canada (03 mars 2022)
2. CABOMETYX^{MD} (comprimés de cabozantinib à 20 mg, 40 mg, 60 mg), numéro de contrôle de la présentation : 245824, monographie de produit, Exelixis Inc., utilisation sous licence par Ipsen Pharma S.A.S. (06 octobre 2023)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr **OPDIVO**^{MD}

(op-DEE-voh)

nivolumab pour injection 10 mg/mL

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

Mises en garde et précautions importantes

OPDIVO 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 administré seul ou en association avec l'ipilimumab 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), une inflammation du muscle cardiaque (myocardite), une inflammation de la peau (graves problèmes de peau) et diminution du nombre de globules rouges (anémie hémolytique auto-immune).

Ces effets secondaires sont plus susceptibles de survenir pendant le traitement; toutefois, les effets secondaires peuvent apparaître plusieurs mois après votre dernière perfusion. Il est important d'informer votre professionnel de la santé immédiatement si vous présentez un des symptômes énumérés dans les sections *Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à OPDIVO?* et *Effets secondaires graves et mesures à prendre*.

Si vous recevez OPDIVO en association avec l'ipilimumab, il est important que vous lisiez également le feuillet d'information sur ce médicament.

Pourquoi OPDIVO est-il utilisé?

Cancer de la peau :

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

Cancer du poumon :

OPDIVO est utilisé chez l'adulte pour traiter un type de cancer du poumon (appelé cancer du poumon non

à petites cellules) lorsque le cancer s'est propagé ou que la tumeur a grossi après une chimiothérapie à base de platine.

OPDIVO peut être administré en association avec l'ipilimumab chez les adultes atteints d'un cancer du poumon qui n'ont jamais été traités.

OPDIVO peut être administré en association avec l'ipilimumab et une chimiothérapie à base de platine chez des patients adultes atteints d'un cancer du poumon métastatique (cancer du poumon non à petites cellules) qui n'ont jamais été traités.

OPDIVO 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.

Mésothéliome pleural malin :

OPDIVO est utilisé en association avec l'ipilimumab chez les adultes pour traiter le mésothéliome pleural malin (un type de cancer qui touche la membrane entourant les poumons et tapissant la cage thoracique) qui n'ont reçu aucun traitement antérieur et dont les tumeurs ne peuvent être retirées par chirurgie.

Cancer du rein :

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

OPDIVO peut être administré en association avec l'ipilimumab chez les adultes atteints d'un cancer du rein au stade avancé qui n'ont jamais été traités.

OPDIVO 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 est utilisé chez les patients adultes pour traiter un cancer de la tête et du cou (appelé 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.

Cancer du système lymphatique (lymphome hodgkinien classique) :

OPDIVO est utilisé chez l'adulte pour traiter un type de cancer du sang appelé lymphome hodgkinien classique (un type de cancer lymphatique) quand le cancer réapparaît ou s'est propagé après une greffe de cellules souches provenant du patient lui-même (autogreffe), et :

- lorsqu'un traitement par le brentuximab védotine a été administré, ou
- lorsqu'au moins trois types de traitement ont déjà été administrés, y compris une autogreffe de cellules souches.

Cancer du rectum ou du côlon:

OPDIVO, en association avec l'ipilimumab, est utilisé chez les adultes dans 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 votre gorge à votre estomac. Le cancer de la jonction œsogastrique est un cancer qui touche la jonction entre l'œsophage et l'estomac.

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

OPDIVO 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 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 est utilisé chez les patients adultes pour aider à prévenir la réapparition du cancer des voies urinaires une fois qu'il a été retiré par chirurgie.

Enfants :

On ignore si OPDIVO est sûr et efficace chez les enfants de moins de 18 ans. Par conséquent, Santé Canada n'a approuvé aucune indication chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Pour la (les) indication(s) suivante(s), OPDIVO a été approuvé **avec conditions (AC-C)**. Cela signifie qu'il a réussi l'examen de Santé Canada et qu'il peut être acheté et utilisé au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le médicament fonctionne bien comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

- les adultes atteints d'un cancer u sang appelé lymphome hodgkinien classique (un type de cancer lymphatique) quand le cancer est réapparu ou s'est propagé après une greffe de cellules souches provenant du patient lui-même (autogreffe), et :
 - lorsqu'un traitement par le brentuximab védotine a été administré, ou
 - lorsqu'au moins trois types de traitement ont déjà été administrés, y compris une autogreffe de cellules souches.
- 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 en association avec l'ipilimumab 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 récurrence.

Pour la (les) indication(s) suivante(s), OPDIVO a été approuvé **sans conditions**. Cela signifie qu'il a réussi l'examen de Santé Canada et peut être acheté et vendu au Canada.

- les adultes atteints d'un cancer de la peau (mélanome avancé) qui n'ont jamais été traités, seul ou en association avec l'ipilimumab.
- les adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique dont la maladie a progressé après un traitement par l'ipilimumab et, en présence d'une mutation BRAF V600, après un traitement par un inhibiteur de BRAF.
- 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 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, en association avec l'ipilimumab chez des patients n'ayant jamais été traités.
- les adultes atteints d'un cancer du poumon (cancer non à petites cellules métastatique) qui n'ont jamais été traités, en association avec l'ipilimumab et une chimiothérapie à base de platine.
- 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 mésothéliome pleural malin non résecable qui n'ont jamais été traités auparavant, en association avec l'ipilimumab.
- 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) qui n'ont jamais été traités, en association avec l'ipilimumab.
- 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 ou avec l'ipilimumab.

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

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'autorisation de commercialisation d'un médicament au Canada.

Santé Canada délivrera un AC-C uniquement à des produits qui permettent de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie grave ou mettant la vie en danger. Ces produits doivent avoir démontré un bénéfice prometteur, être de grande qualité et être raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que tout autre traitement existant.

Les fabricants de drogue doivent convenir par écrit d'indiquer sur l'étiquette que le médicament a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres essais pour vérifier que le médicament fonctionne comme il se doit, de suivre activement le rendement du médicament après sa vente et de signaler leurs conclusions à Santé Canada.

Comment OPDIVO agit-il?

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

OPDIVO 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, ainsi que du rectum ou du côlon ainsi que de l'estomac et de l'œsophage.

OPDIVO peut être administré en association avec l'ipilimumab.

Ipilimumab contient une substance active appelée ipilimumab, un médicament différent qui aide aussi le système immunitaire à attaquer et à détruire les cellules cancéreuses. Il est important de lire également le feuillet d'information sur ce médicament. Si vous avez des questions au sujet de l'ipilimumab, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

Lorsqu'OPDIVO et l'ipilimumab sont administrés ensemble, ils peuvent exercer un effet combiné sur votre système immunitaire.

OPDIVO 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.

Quels sont les ingrédients dans OPDIVO?

Ingrédients médicinaux : nivolumab.

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

OPDIVO est disponible sous les formes posologiques suivantes :

OPDIVO, une solution injectable par voie intraveineuse, 10 mg de nivolumab/mL, est présenté en flacons de verre contenant 40 mg (dans 4 mL) ou 100 mg (dans 10 mL) de nivolumab.

Ne prenez pas OPDIVO si :

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

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

- **vous avez des problèmes touchant les glandes assurant la production d'hormones** (notamment la thyroïde, l'hypophyse, la parathyroïde, 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 à connaître :

Après avoir pris OPDIVO, 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.

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

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

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

- ou, vous suivez un régime faible en sel.

Grossesse et allaitement :

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

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

Il est important que vous lisiez également la feuille d'information sur l'ipilimumab et que vous posiez toute question que vous pourriez avoir à votre médecin.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec OPDIVO :

Aucune étude sur les interactions médicament-médicament n'a été effectuée avec le nivolumab.

Comment prendre OPDIVO :

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

Il vous sera administré par perfusion (injection du médicament directement dans la circulation sanguine par la voie d'une veine). L'administration d'une dose entière prend environ 30 minutes.

OPDIVO est administré toutes les 2, 3 ou 4 semaines, selon la dose que vous recevez. Votre professionnel de la santé peut modifier la fréquence d'administration d'OPDIVO ou la durée des perfusions.

Dose habituelle :

- Lorsqu'OPDIVO est administré en monothérapie, la dose recommandée est soit de 3 mg de nivolumab par kilogramme de poids corporel toutes les 2 semaines, soit de 240 mg toutes les 2 semaines, soit de 480 mg toutes les 4 semaines. Votre professionnel de la santé discutera avec vous et vous aidera à choisir la dose appropriée.
- Lorsqu'OPDIVO est administré en association avec l'ipilimumab pour traiter un cancer de la peau, la dose recommandée d'OPDIVO est de 1 mg de nivolumab par kilogramme de poids corporel toutes les 3 semaines, et l'ipilimumab est administré toutes les 3 semaines, le même jour qu'OPDIVO, pour les 4 premières doses (phase de traitement d'association). Par la suite, la dose recommandée d'OPDIVO est soit de 3 mg de nivolumab par kilogramme de poids corporel toutes les 2 semaines, soit de 240 mg de nivolumab toutes les 2 semaines, soit de 480 mg toutes les 4 semaines (phase de monothérapie).
- Lorsqu'OPDIVO est administré en association avec l'ipilimumab pour traiter un cancer du rein au stade avancé, la dose recommandée d'OPDIVO est de 3 mg de nivolumab par kilogramme de poids corporel toutes les 3 semaines, et l'ipilimumab est administré toutes les 3 semaines, le

même jour qu'OPDIVO, pour les 4 premières doses (phase de traitement d'association). Par la suite, la dose recommandée d'OPDIVO est soit de 3 mg de nivolumab par kilogramme de poids corporel toutes les 2 semaines, soit de 240 mg de nivolumab toutes les 2 semaines, soit de 480 mg toutes les 4 semaines (phase de monothérapie).

- Lorsque OPDIVO est administré en association avec le cabozantinib pour traiter un cancer du rein au stade avancé, la dose recommandée d'OPDIVO est de 240 mg toutes les 2 semaines, ou 480 mg toutes les 4 semaines, avec le cabozantinib à 40 mg administré une fois par jour par voie orale.
- Lorsqu'OPDIVO est administré en association avec l'ipilimumab pour traiter un cancer du poumon au stade avancé, la dose recommandée d'OPDIVO est de 3 mg par kilogramme de poids corporel toutes les 2 semaines, ou de 360 mg toutes les 3 semaines, et l'ipilimumab est administré toutes les 6 semaines, pendant au maximum 2 ans.
- Lorsqu'OPDIVO est administré en association avec l'ipilimumab et une chimiothérapie pour traiter un cancer du poumon métastatique, la dose recommandée d'OPDIVO est de 360 mg toutes les 3 semaines, et l'ipilimumab est administré toutes les 6 semaines, pendant au maximum 2 ans. La chimiothérapie est administrée toutes les 3 semaines pendant les 2 premiers cycles seulement. OPDIVO, l'ipilimumab et la chimiothérapie doivent être administrés le même jour.
- Lorsqu'OPDIVO 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 est de 360 mg toutes les 3 semaines pendant 3 cycles uniquement. OPDIVO et la chimiothérapie doivent être administrés le même jour.
- Lorsqu'OPDIVO est administré en association avec l'ipilimumab pour traiter un mésothéliome pleural malin non résecable, la dose recommandée d'OPDIVO est de 3 mg de nivolumab par kilogramme de poids corporel toutes les 2 semaines, ou 360 mg de nivolumab toutes les 3 semaines, tandis que l'ipilimumab est administré toutes les 6 semaines, pendant une durée maximale de 2 ans. OPDIVO et l'ipilimumab doivent être administrés le même jour.
- Lorsqu'OPDIVO 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 est de 240 mg de nivolumab toutes les 2 semaines ou de 360 mg de nivolumab toutes les 3 semaines. OPDIVO et la chimiothérapie doivent être administrés le même jour.
- Lorsqu'OPDIVO est administré en association avec l'ipilimumab pour traiter un cancer épidermoïde de l'œsophage métastatique, la dose recommandée d'OPDIVO est de 3 mg/kg toutes les 2 semaines (par perfusion intraveineuse de 30 minutes) ou de 360 mg toutes les 3 semaines (par perfusion intraveineuse de 30 minutes) en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg toutes les 6 semaines (par perfusion intraveineuse de 30 minutes), jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois.
- Lorsqu'OPDIVO est administré en association avec une chimiothérapie pour traiter un cancer épidermoïde de l'œsophage métastatique, la dose recommandée d'OPDIVO est de 240 mg toutes les 2 semaines (par perfusion intraveineuse de 30 minutes) ou de 480 mg toutes les 4 semaines (par perfusion intraveineuse de 30 minutes) 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.

Selon la dose administrée, une partie ou la totalité du contenu du flacon d'OPDIVO peut être diluée avec

une solution injectable de chlorure de sodium (9 mg/mL [0,9 %]) ou de glucose (50 mg/mL [5 %]) avant l'emploi. Il peut être nécessaire d'utiliser plusieurs flacons pour obtenir la dose voulue.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'OPDIVO, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Arrêt du traitement par OPDIVO :

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

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

Si OPDIVO vous est administré en association avec l'ipilimumab et une chimiothérapie, ou en association avec une chimiothérapie, vous recevrez OPDIVO en premier, suivi de l'ipilimumab (s'il y a lieu), puis de la chimiothérapie.

Veillez consulter le feuillet d'information sur l'ipilimumab et 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 on vous administre OPDIVO en association avec le cabozantinib, vous recevrez OPDIVO en premier, suivi du cabozantinib.

Veillez 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.

Dose oubliée :

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

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

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez OPDIVO. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

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

Effets secondaires très courants rapportés avec OPDIVO administré seul :

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

Effets secondaires très courants rapportés avec OPDIVO en association à l'ipilimumab :

- Diminution de l'activité de la glande thyroïde (pouvant entraîner fatigue ou prise de poids), augmentation de l'activité de la glande thyroïde (pouvant entraîner un rythme cardiaque rapide, transpiration et perte de poids)
- Diminution de l'appétit
- Maux de tête
- Essoufflement (dyspnée)
- Inflammation des intestins (colite), diarrhées (liquides, selles molles ou pertes de selles), vomissement, nausées, douleur de l'estomac
- Éruption cutanée, parfois avec vésicules, démangeaisons
- Douleur dans les articulations (arthralgie), douleur dans les muscles et les os (douleur musculosquelettique)
- Sensation de fatigue ou de faiblesse, fièvre

Effets indésirables très courants rapportés avec OPDIVO en association avec le cabozantinib :

- fatigue
- éruption cutanée (rash)
- diarrhée
- nausées
- altération du goût
- douleurs dans les muscles, les os et les articulations
- infection des voies respiratoires supérieures
- une affection cutanée appelée syndrome main-pied
- douleur dans la région de l'estomac (abdomen)
- diminution de l'appétit
- faible taux d'hormones thyroïdiennes (hypothyroïdie)
- problèmes touchant le foie
- tension artérielle élevée (hypertension)

Les effets secondaires très courants d'OPDIVO utilisé en association avec l'ipilimumab et la chimiothérapie sont les suivants :

- Nausées
- Diarrhée
- Vomissements
- Éruption cutanée, parfois avec vésicules, démangeaisons
- Sensation de fatigue ou de faiblesse
- Diminution de l'activité de la glande thyroïde (pouvant entraîner fatigue ou prise de poids)
- Diminution de l'appétit
- Diminution du nombre de globules rouges (ce qui peut vous fatiguer ou vous essouffler)

- Diminution du nombre de globules blancs (ce qui peut augmenter votre risque d'infection)

Les effets secondaires les plus courants d'OPDIVO utilisé en association avec une chimiothérapie sont les suivants :

- Engourdissements, douleur, picotements et/ou sensation de brûlure le long des nerfs
- Nausées
- Faible nombre de globules blancs (neutropénie)
- Fatigue
- Faible nombre de globules rouges (anémie)
- Diarrhée
- Faible nombre de plaquettes (thrombocytopénie)
- Vomissements
- Diminution de l'appétit
- Douleur dans la région de l'estomac (abdomen)
- Constipation
- Changements dans les résultats aux épreuves de la fonction hépatique
- Douleur dans les muscles, les os et les articulations
- Éruption cutanée (rash)
- Malaise
- Anémie
- Alopécie
- Hoquet
- Neuropathie périphérique

OPDIVO 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 soit interrompu.

Si vous avez des effets secondaires graves avec OPDIVO utilisé seul (en monothérapie) ou avec l'ipilimumab ou l'ipilimumab et la chimiothérapie ou la chimiothérapie (en association) (voir le tableau ci-dessous), parlez-en à votre professionnel de la santé. Les effets secondaires peuvent être très courants (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10), courants (pouvant toucher moins de 1 personne sur 10, mais plus de 1 personne sur 100), peu courants (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 | | |
|---|---|---|
| Symptôme ou effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | Cessez de prendre le médicament et |

| | | Si l'effet est sévère uniquement | Dans tous les cas | consultez un médecin immédiatement |
|--|---|----------------------------------|-------------------|------------------------------------|
| <p>COURANT (<i>monothérapie</i>)</p> <p>DE COURANT À TRÈS COURANT (<i>association</i>)</p> | <p>Inflammation des intestins (colite) <i>Symptômes possibles :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée (selles liquides ou molles) ou selles plus fréquentes que d'habitude. Ne traitez pas votre diarrhée vous-même • Sang ou mucus dans les selles, ou selles noirâtres, goudronneuses ou collantes • Douleur à l'estomac (douleur abdominale) ou sensibilité abdominale | | √ | |
| <p>COURANT (<i>monothérapie</i>)</p> <p>TRÈS COURANT (<i>association</i>)</p> | <p>Inflammation de la thyroïde, des glandes surrénales ou de l'hypophyse <i>Symptômes possibles :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 | | √ | |
| <p>PEU COURANT (<i>monothérapie</i>)</p> <p>COURANT (<i>association</i>)</p> | <p>Inflammation du foie (hépatite) <i>Symptômes possibles :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 | | √ | |
| <p>PEU COURANT (<i>monothérapie, association</i>)</p> | <p>Inflammation des reins (néphrite) <i>Symptômes possibles :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Variations de la production d'urine (augmentation ou diminution) • Urine foncée (couleur thé) • Enflures aux extrémités | | √ | |

| | | | | |
|---|--|--|---|--|
| <p>COURANT <i>(monothérapie, association)</i></p> | <p>Inflammation des poumons (pneumonite) <i>Symptômes possibles :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Difficulté respiratoire, essoufflement • Toux (d'apparition nouvelle ou qui s'aggrave) avec ou sans mucus | | √ | |
| <p>PEU COURANT <i>(monothérapie, association)</i></p> | <p>Problèmes aux yeux <i>Symptômes possibles :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Changements de la vision • Douleur ou rougeur oculaires • Vision trouble ou double ou autres problèmes de vision | | √ | |
| <p>PEU COURANT <i>(monothérapie)</i></p> <p>DE PEU COURANT À COURANT <i>(association)</i></p> | <p>Problèmes de glycémie (diabète ou acidocétose) <i>Symptômes possibles :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 | | √ | |
| <p>COURANT <i>(monothérapie, association)</i></p> | <p>Inflammation de la peau (graves problèmes de peau) <i>Symptômes possibles :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Réactions ou éruptions cutanées sévères • Démangeaisons • Cloques ou desquamation de la peau • Ulcères/lésions dans la bouche ou autres muqueuses • Bosses à la surface de la peau (nodules cutanés) • Sécheresse de la peau | | √ | |
| <p>PEU COURANT <i>(monothérapie, association)</i></p> | <p>Inflammation du cerveau (encéphalite) <i>Symptômes possibles :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Maux de tête • Fièvre • Confusion • Problèmes de mémoire • Envie de dormir ou somnolence | | √ | |

| | | | | |
|--|---|--|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Hallucinations (voir des choses qui ne sont pas vraiment là) • Convulsions (crises convulsives) • Raideur du cou | | | |
| PEU COURANT <i>(monothérapie, association)</i> | Inflammation des nerfs (démýélinisation) <i>Symptômes possibles :</i> <ul style="list-style-type: none"> • Faiblesse musculaire • Raideur musculaire • Engourdissement • Perte de réflexes • Mouvements non coordonnés | | √ | |
| PEU COURANT <i>(monothérapie, association)</i> | Faiblesse musculaire (myasthénie grave ou syndrome myasthénique) <i>Symptômes possibles :</i> <ul style="list-style-type: none"> • 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 | | √ | |
| RARE <i>(monothérapie, association)</i> | Inflammation des muscles (myosite), inflammation du muscle cardiaque (myocardite) ou dégradation de muscles squelettiques (rhabdomyolyse) <i>Symptômes possibles :</i> <ul style="list-style-type: none"> • Douleur, raideur ou faiblesse musculaire ou articulaire • Douleur thoracique, rythme cardiaque irrégulier ou palpitations • Confusion ou problèmes de mémoire • Extrême fatigue • Difficulté à marcher | | √ | |
| RARE <i>(monothérapie, association)</i> | Problèmes touchant d'autres organes : <i>Symptômes possibles :</i> <ul style="list-style-type: none"> • Perte de la fonction nerveuse ou sensation de paralysie • Enflure des ganglions lymphatiques • Engourdissement ou picotements dans les mains ou les pieds • Enflures aux extrémités | | √ | |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Douleur abdominale, nausées ou vomissements (pancréatite) • Indigestion ou brûlures d'estomac | | | |
|--|--|--|--|--|

Autres effets secondaires graves ayant été signalés (fréquence inconnue) avec OPDIVO administré seul ou en association avec l'ipilimumab :

- Trouble au cours duquel le système immunitaire produit trop de cellules combattant les infections, appelées histiocytes et lymphocytes; ce trouble peut entraîner divers symptômes (lymphohistiocytose hémophagocytaire).
- Trouble au cours duquel le système immunitaire détruit par erreur les globules rouges (cellules transportant l'oxygène), ce qui entraîne une diminution du nombre de globules rouges (anémie hémolytique auto-immune).
- Trouble au cours duquel votre corps cesse de produire suffisamment de nouvelles cellules sanguines (anémie aplastique).

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

Complications liées à une greffe de cellules souches provenant d'un donneur (allogreffe) après un traitement par OPDIVO. Ces complications peuvent être graves et potentiellement mortelles. Votre professionnel de la santé surveillera les signes de complications si vous avez reçu une allogreffe de cellules souches. Si vous devez subir une greffe de cellules souches, informez le médecin chargé de réaliser la greffe que vous avez déjà reçu OPDIVO.

Si vous avez reçu une allogreffe de cellules souches avant le traitement par OPDIVO, informez-en aussi votre professionnel de la santé.

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

Effet sur les résultats de tests :

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

- Résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique (élévation du taux sanguin d'aspartate aminotransférase, d'alanine aminotransférase ou de phosphatase alcaline [enzymes hépatiques], et du taux sanguin de bilirubine);
- Résultats anormaux aux tests de la fonction rénale (élévation du taux de créatinine dans le sang);
- Diminution du nombre de globules rouges (qui transportent l'oxygène), de globules blancs (qui jouent un rôle important dans la lutte contre les infections) ou du nombre de plaquettes (cellules qui favorisent la coagulation du sang);
- Hausse du taux de l'enzyme qui décompose les lipides et de l'enzyme qui décompose l'amidon;

- Hausse ou baisse du taux de calcium ou de potassium;
- Hausse ou baisse du taux sanguin de magnésium ou de sodium.

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

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

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

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

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

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

Pour en savoir davantage au sujet d'OPDIVO :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.bms.com/ca/fr) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-463-6267.

Le présent dépliant a été rédigé par Bristol-Myers Squibb Canada.

Dernière révision : 29 décembre 2023