Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

[Pr]YERVOY[MD]

Ipilimumab pour injection

Anticorps monoclonal anti-CTLA-4 humain (IgG1κ) dérivé de cellules d'ovaires de hamster chinois modifiées au moyen de la technologie de l'acide désoxyribonucléique recombinant

Solution pour perfusion intraveineuse

à 5 mg/mL d'ipilimumab

Fioles de 50 mg/10 mL et de 200 mg/40 mL

Antinéoplastique

[Pr] YERVOY[MD], indiqué pour :

- le traitement des patients 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 le nivolumab et après un traitement antérieur à base de fluoropyrimidine en association avec l'oxaliplatine ou l'irinotécan.

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

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

[Pr] YERVOY[MD], indiqué pour :

- le traitement du mélanome non résécable ou métastatique.
- le traitement du mélanome non résécable ou métastatique chez les adultes qui n'ont reçu aucun traitement à action générale antérieur contre le mélanome non résécable ou métastatique, lorsqu'utilisé en association avec nivolumab.

- le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique associé à un risque intermédiaire ou élevé, lorsqu'utilisé en association avec le nivolumab.
- le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (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 le nivolumab.
- le traitement des patients 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, en association avec le nivolumab et 2 cycles d'un doublet de chimiothérapie à base de platine.
- le traitement d'un mésothéliome pleural malin (MPM) non résécable n'ayant reçu aucun traitement à action générale antérieur contre le MPM, en association avec le nivolumab.
- le traitement du carcinome épidermoïde de l'œsophage non résécable ou métastatique chez les adultes dont l'expression tumorale du PD-L1 est ≥ 1 % tel que déterminé par un test validé, et n'ayant reçu aucun traitement à action générale antérieur contre un carcinome épidermoïde de l'œsophage métastatique, en association avec le nivolumab.
- carcinome hépatocellulaire non résécable ou avancé chez les adultes, en tant que traitement de première intention, en association avec le nivolumab.
- cancer colorectal non résécable ou métastatique ayant une IM-E ou une déficience du SRM de l'ADN chez les adultes en tant que traitement de première intention, en association avec le nivolumab.

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

Bristol-Myers Squibb Canada
2344 boul. Alfred-Nobel, Suite 300
Saint-Laurent, Québec
H4S 0A4

Date d'approbation :
2026-09-16

Numéro de contrôle : 301761

[MD] marques déposées de Bristol-Myers Squibb Company utilisée sous license par Bristol-Myers Squibb Canada.

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

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

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

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

1 INDICATIONS	2026-09
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	2026-09
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2026-09

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 3

Table des matières 3

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 6

1 Indications 6

1.1 Pédiatrie 7

1.2 Gériatrie 7

2 Contre-indications 7

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes 8

4 Posologie et administration 8

4.1 Considérations posologiques 8

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 9
4.4 Administration 20
4.5 Dose oubliée 20
5 Surdose 21
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 21
7 Mises en garde et précautions 21
Généralités 21
Conduite et utilisation de machines 22
Système sanguin et lymphatique 22
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique 23
Système immunitaire 23
Réaction à la perfusion....34
Surveillance et examens de laboratoire....34
Fonction visuelle 35
Fonction rénale 35
Santé reproductive....35
7.1 Populations particulières 35
7.1.1 Grossesse 35
7.1.2 Allaitement....36
7.1.3 Enfants et adolescents 36
7.1.4 Personnes âgées.... 36
8 Effets indésirables.... 36
8.1 Aperçu des effets indésirables 36
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques....36
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents 40
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 40
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation....46
9 Interactions médicamenteuses 47
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses....47
9.3 Interactions médicament-comportement 47
9.4 Interactions médicament-médicament 47
9.5 Interactions médicament-aliment 47
9.6 Interactions médicament-plante médicinale....47
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire....48

10 Pharmacologie clinique 48
10.1 Mode d'action 48
10.2 Pharmacodynamie 48
10.3 Pharmacocinétique 48
10.4 Immunogénicité 52
11 Conservation, stabilité et mise au rebut 52
12 Instructions particulières de manipulation du produit 52
Partie 2 : Renseignements scientifiques 53
13 Renseignements pharmaceutiques 53
14 Études cliniques 54
14.1 Études cliniques par indication 54
15 Microbiologie 58
16 Toxicologie non clinique 58
17 Monographies de référence 61
Renseignements destinés aux patient·e·s 62

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

YERVOY (Ipilimumab pour injection) est indiqué pour :

Mélanome non résécable ou métastatique :

- Yervoy est indiqué en monothérapie dans le traitement du mélanome non résécable ou métastatique.
- Yervoy est indiqué en association avec le nivolumab pour le traitement des adultes atteints de mélanome non résécable ou métastatique qui n'ont reçu aucun traitement à action générale antérieur contre le mélanome non résécable ou métastatique.
    - Lors de l'utilisation de Yervoy en association avec le nivolumab, consulter la monographie du nivolumab pour obtenir de plus amples renseignements sur ce médicament.

Adénocarcinome rénal métastatique :

- Yervoy, en association avec le nivolumab, est indiqué chez les adultes dans le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique associé à un risque intermédiaire ou élevé.
    - Lors de l'utilisation de Yervoy en association avec le nivolumab, consulter la monographie du nivolumab pour obtenir de plus amples renseignements sur ce médicament.

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

- Yervoy, en association avec le nivolumab, 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.
- Yervoy, en association avec le nivolumab et 2 cycles d'un doublet de chimiothérapie à base de platine, est indiqué pour le traitement des adultes atteints du 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.

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 :

- Yervoy, en association avec le nivolumab, pour le traitement de première intention chez les patients adultes atteints d'un cancer colorectal non résécable ou métastatique ayant une instabilité microsatellitaire élevée (IM-E) ou une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) de l'ADN.
- Yervoy, en association avec le nivolumab, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique caractérisé par une IM-E ou une déficience du 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.

Mésothéliome pleural malin (MPM) non résécable :

- Yervoy, en association avec le nivolumab, 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.

Carcinome épidermoïde de l'œsophage non résécable ou métastatique :

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

Carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable ou avancé :

- Yervoy, en association avec le nivolumab, pour le traitement de première intention chez les patients adultes atteints d'un CHC non résécable ou avancé.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de Yervoy dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada (voir 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents, et 10 Pharmacologie clinique, populations et états pathologiques particuliers_CLINICAL_PHARMACOLOGY).

1.2 Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans): Parmi les 131 patients traités par Yervoy à raison de 3 mg/kg en monothérapie dans le cadre de l'étude MDX-010-20, 30 % étaient âgés de 65 ans ou plus. Aucune différence générale en ce qui a trait à l'innocuité ou à l'efficacité n'a été observée entre les sujets âgés (≥ 65 ans) et les sujets plus jeunes (< 65 ans).

2 Contre-indications

- Yervoy (ipilimumab pour injection) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité a ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non-médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.
- Yervoy est également contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie auto-immune active qui met la vie en danger et chez ceux ayant subi une greffe d'organe chez qui une activation immunitaire additionnelle pourrait précipiter le décès du patient (voir la section 7 Mises en garde et précautions).

Lors de l'utilisation de Yervoy en association avec le nivolumab, consulter la monographie du nivolumab pour obtenir de plus amples renseignements sur ce médicament.

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

Mises en garde et précautions importantes

Yervoy en monothérapie ou en association avec le nivolumab peut causer des réactions indésirables à médiation immunitaire graves et mortelles, notamment une entérocolite, une perforation intestinale, une hépatite, une dermatite (incluant des cas de nécrolyse épidermique toxique), un syndrome de Stevens-Johnson (SJS), des neuropathies, des endocrinopathies, une pneumonite, une pneumopathie interstitielle, une myocardite, une encéphalite, une myasthénie grave, une anémie hémolytique auto-immune de même que des effets toxiques dans d'autres systèmes organiques. Même si la plupart de ces réactions sont survenues durant la période d'induction, certaines ont été signalées plusieurs mois après l'administration de la dernière dose (voir la section 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 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 les sections 4 Posologie et administration et 7 Mises en garde et précautions).

Yervoy en monothérapie ou en association avec le nivolumab doit être définitivement cessé lorsqu'une réaction indésirable grave à médiation immunitaire se reproduit et lorsqu'une réaction indésirable à médiation immunitaire met la vie en danger (voir les sections 7 Mises en garde et précautions et 4 Posologie et administration).

Les professionnels de la santé doivent consulter la monographie du nivolumab avant d'instaurer un traitement par Yervoy en association avec le nivolumab.

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

En ce qui a trait aux associations qui comprennent Yervoy et le nivolumab actuellement autorisées, consulter la section 4 de la Monographie du nivolumab pour connaître la formulation, la posologie et la voie d'administration de l'indication concernée.

Consulter les monographies de produit de chaque agent administré en association avec Yervoy pour obtenir de plus amples renseignements.

Les analyses biochimiques (p. ex. électrolytes, épreuves des fonctions hépatique et thyroïdienne et taux de corticotrophine [ACTH]) doivent être effectuées au début du traitement et avant l'administration de chaque dose.

Sélection des patients

CPNPC métastatique :
Sélectionner les patients atteints d'un CPNPC métastatique devant recevoir le nivolumab 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.

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.

Lors de l'utilisation de Yervoy en association avec le nivolumab, consulter la monographie du nivolumab pour obtenir de plus amples renseignements.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Dose recommandée - Yervoy en monothérapie

Le schéma thérapeutique d'induction recommandé pour Yervoy est de 3 mg/kg administré par voie intraveineuse sur une période de 30 minutes, toutes les 3 semaines, pour un maximum de quatre doses et dans les 16 semaines suivant la première dose. Il est préférable que les patients reçoivent le traitement d'induction en entier (quatre doses) en fonction de la tolérance, même si de nouvelles lésions apparaissent ou si les lésions existantes ont progressé. L'évaluation de la réponse tumorale au traitement par Yervoy doit être effectuée uniquement après la fin du traitement d'induction.

Les fonctions hépatique et thyroïdienne, ainsi que les électrolytes, doivent être évalués au début du traitement et avant l'administration de chaque dose de Yervoy. En outre, tout signe ou symptôme d'une réaction indésirable à médiation immunitaire, y compris la diarrhée et les colites, doit être évalué durant le traitement (voir la section 7 Mises en garde et précautions).

Dose recommandée - Yervoy en association avec le nivolumab

Mélanome

La dose recommandée de Yervoy est de 3 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes, suivie le même jour d'une perfusion intraveineuse de nivolumab à 1 mg/kg administrée pendant 30 minutes, toutes les 3 semaines, pour les 4 premières doses ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable, selon la première occurrence. Après les 4 doses de l'association Yervoy et nivolumab, administrer nivolumab en monothérapie, selon l'un des schémas suivants :

- 3 mg/kg toutes les 2 semaines, ou
- 240 mg toutes les 2 semaines, ou
- 480 mg toutes les 4 semaines,

par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes (

Tableau **1**). Continuer le traitement aussi longtemps qu'il apporte des bienfaits cliniques ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus le médicament.

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

	Phase d'association, toutes les 3 semaines pendant 4 cycles de traitement	**Phase de monothérapie**
Nivolumab	1 mg/kg sur 30 minutes	3 mg/kg sur 30 minutes toutes les 2 semaines[a] ou 240 mg sur 30 minutes toutes les 2 semaines[a] ou 480 mg sur 30 minutes toutes les 4 semaines[b]
Ipilimumab	3 mg/kg sur 30 minutes	-

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

Adénocarcinome rénal et cancer colorectal métastatique ayant une IM-E ou une déficience du SRM de l'ADN déjà traité

La dose recommandée de Yervoy est de 1 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes suivie le même jour d'une perfusion intraveineuse de nivolumab à 3 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 3 semaines, pour les 4 premières doses. Après la fin du traitement d'association, administrer nivolumab en monothérapie, selon l'un des schémas suivants :

- 3 mg/kg toutes les 2 semaines, ou
- 240 mg toutes les 2 semaines, ou
- 480 mg toutes les 4 semaines,

par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes (Tableau 2). Continuer le traitement aussi longtemps qu'il apporte des bienfaits cliniques ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus le médicament.

Tableau 2 : Posologie et durée de perfusion recommandées pour l'administration intraveineuse d'ipilimumab en association avec le nivolumab

	Phase d'association, toutes les 3 semaines pendant 4 cycles de traitement	**Phase de monothérapie**
Nivolumab	3 mg/kg sur 30 minutes	3 mg/kg sur 30 minutes toutes les 2 semaines[a] ou 240 mg sur 30 minutes toutes les 2 semaines[a] ou 480 mg sur 30 minutes toutes les 4 semaines[b]
Ipilimumab	1 mg/kg sur 30 minutes	-

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

Cancer colorectal non résécable ou métastatique ayant une IM-E ou une déficience du SRM de l'ADN jamais traité

La dose recommandée pour le traitement de première intention du cancer colorectal non résécable ou métastatique ayant une IM-E ou une déficience du SRM de l'ADN, est de 1 mg/kg de Yervoy toutes les 3 semaines pour un maximum de 4 doses, en association avec le nivolumab 240 mg toutes les 2 semaines ou de 480 mg toutes les 4 semaines. La première dose de nivolumab de la phase de monothérapie doit être administrée 3 semaines après la dernière dose de la phase de traitement d'association. Après la fin du traitement d'association à raison d'un maximum de 4 doses, administrer nivolumab en monothérapie jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, ou jusqu'à 2 ans.

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

	Phase d'association, toutes les 3 semaines pendant 4 cycles de traitement	**Phase de monothérapie**
Nivolumab	240 mg sur 30 minutes	240 mg sur 30 minutes toutes les 2 semaines ou 480 mg sur 30 minutes toutes les 4 semaines
Ipilimumab	1 mg/kg sur 30 minutes	-

Mésothéliome pleural malin non résécable

La dose recommandée de Yervoy est de 1 mg/kg toutes les 6 semaines (par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes) en association avec le nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines ou de 360 mg toutes les 3 semaines (par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes) à. Le traitement est poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou jusqu'à 2 ans chez les patients sans progression de la maladie.

Tableau 4 : Posologie et durée de perfusion recommandées pour l'administration intraveineuse d'ipilimumab en association avec le nivolumab

	Dose recommandée	**Durée**
Nivolumab	3 mg/kg sur 30 minutes toutes les 2 semaines **OU** 360 mg sur 30 minutes toutes les 3 semaines	En association avec l'ipilimumab jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité intolérable, ou jusqu'à 2 ans chez les patients sans progression de la maladie
Ipilimumab	1 mg/kg sur 30 minutes toutes les 6 semaines	En association avec le nivolumab jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité intolérable, ou jusqu'à 2 ans chez les patients sans progression de la maladie

CPNPC métastatique

Dans les cas de CPNPC métastatique n'ayant jamais été traité, sélectionner les patients devant recevoir Yervoy en association avec un traitement par le nivolumab en fonction de l'expression de PD-L1, déterminée par un laboratoire qualifié à l'aide d'un test validé. Un test autorisé par Santé Canada équivalent à celui utilisé dans le cadre d'essais cliniques doit être exigé.

Dans les cas de CPNPC métastatique n'ayant jamais été traité, la dose recommandée de Yervoy en association avec le nivolumab est de 1 mg/kg toutes les 6 semaines (perfusion intraveineuse de 30 minutes) en association avec le nivolumab à 3 mg/kg toutes les 2 semaines ou 360 mg toutes les 3 semaines (perfusion intraveineuse de 30 minutes) 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.

Carcinome épidermoïde de l'œsophage non résécable ou métastatique

La dose recommandée de Yervoy est de 1 mg/kg administré par perfusion intraveineuse sur 30 minutes toutes les 6 semaines en association avec le nivolumab à 3 mg/kg toutes les 2 semaines ou 360 mg toutes les 3 semaines (perfusion intraveineuse de 30 minutes) 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.

Carcinome hépatocellulaire non résécable ou avancé

La dose recommandée de Yervoy est de 3 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes suivie le même jour d'une perfusion intraveineuse de nivolumab à 1 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 3 semaines, pour les 4 premières doses.

Après la fin du traitement d'association, administrer nivolumab en monothérapie, selon l'un des schémas suivants :

- 240 mg toutes les 2 semaines, ou
- 480 mg toutes les 4 semaines,

par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes (Tableau 2). Continuer le traitement aussi longtemps qu'il apporte des bienfaits cliniques ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus le médicament ou jusqu'à 2 ans.

Tableau 5 : Posologie et durée de perfusion recommandées pour l'administration intraveineuse d'ipilimumab en association avec le nivolumab

	Phase d'association, toutes les 3 semaines pendant 4 cycles de traitement	**Phase de monothérapie**
Nivolumab	1 mg/kg sur 30 minutes	240 mg sur 30 minutes toutes les 2 semaines ou 480 mg sur 30 minutes toutes les 4 semaines
Ipilimumab	3 mg/kg sur 30 minutes	-

Dose recommandée - Yervoy en association avec le nivolumab et une chimiothérapie :

CPNPC métastatique

La dose recommandée de Yervoy est de 1 mg/kg administré par perfusion intraveineuse sur 30 minutes toutes les 6 semaines en association avec le nivolumab à 360 mg administrés par perfusion intraveineuse sur 30 minutes toutes les 3 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 Yervoy à 1 mg/kg toutes les 6 semaines en association avec le nivolumab à 360 mg administré par perfusion intraveineuse toutes les 3 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 6).

Tableau 6 : Posologie et durée de perfusion recommandées pour l'administration intraveineuse d'ipilimumab en association avec le nivolumab et un doublet de chimiothérapie à base de platine

	Dose recommandée	**Durée**
nivolumab	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 le nivolumab 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

Ajustement posologique recommandé - Yervoy administré en monothérapie

Tableau 7 : **Quand interrompre l'administration de Yervoy administré en monothérapie**

Ne pas administrer la dose prévue[a] de Yervoy en présence de toute réaction indésirable d'ordre immunitaire modérée	
Toute réaction indésirable d'ordre immunitaire modérée	**Mesure**
Appareil gastro-intestinal : Diarrhée ou colite modérée non maîtrisée par un traitement médical ou persistante (de 5 à 7 jours) ou récurrente.	1. Interrompre l'administration jusqu'à ce que la réaction indésirable régresse à un grade 1 ou 0 (ou à son intensité initiale) et que la corticothérapie soit terminée. 2. Si la réaction disparaît, reprendre le traitement[d]. 3. Si la réaction persiste, attendre qu'elle disparaisse avant de reprendre le
Fonction hépatique Élévation de grade 2[b] des taux d'AST, d'ALT ou de bilirubine totale.	

Système endocrinien Endocrinopathie symptomatique.	traitement[d]. 4. Cesser le traitement par Yervoy si la réaction n'a pas régressé à un grade 1 ou 0 ou au grade initial.
Peau : Rash grave (grade 3)[b] ou prurit généralisé/intense indépendamment de l'étiologie.	
Système nerveux : Neuropathie motrice modérée (grade 2)[b] inexpliquée, faiblesse musculaire ou neuropathie sensorielle (d'une durée de plus de 4 jours).	
Autres réactions indésirables d'intensité modérée[c].	

[a] Aucune réduction de la dose de Yervoy n'est recommandée.
[b] Grades de toxicité conformes à la classification du National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).
[c] Toute autre réaction indésirable touchant d'autres systèmes organiques considérée comme étant à médiation immunitaire doit être classée selon les critères CTCAE. La décision d'interrompre le traitement doit être fondée sur la gravité de la réaction.
[d] Jusqu'à ce que les 4 doses prévues aient toutes été administrées ou qu'une période de 16 semaines se soit écoulée depuis l'administration de la première dose, selon la première occurrence

Tableau 8 : **Quand cesser définitivement le traitement par Yervoy administré en monothérapie**

Cesser définitivement l'administration de Yervoy dans l'une ou l'autre des situations suivantes : Réactions indésirables modérées persistantes ou incapacité à réduire la dose de corticostéroïdes à 7,5 mg de prednisone par jour ou l'équivalent. Incapacité à administrer un cycle complet du médicament dans les 16 semaines suivant l'administration de la première dose.	
Réactions indésirables graves ou potentiellement mortelles, dont l'une des suivantes :	**Grade – NCI-CTCAE, version 4**[a]
Appareil gastro-intestinal : Colite avec douleur abdominale, fièvre, iléus ou signes péritonéaux; augmentation de la fréquence des selles (au moins 7 de plus par rapport aux valeurs initiales), incontinence fécale, besoin d'administrer une hydratation intraveineuse pendant plus de 24 heures, hémorragie gastro-intestinale et perforation gastro-intestinale.	Diarrhée ou colite de grade 3 ou 4.
Fonction hépatique : Élévations graves des taux d'aspartate aminotransférase (AST), d'alanine aminotransférase (ALT) ou de bilirubine totale, ou symptômes d'hépatotoxicité.	Élévation de grade 3 ou 4 des taux d'AST, d'ALT ou de bilirubine totale.

Peau : Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique ou rash compliqué par une ulcération sur toute l'épaisseur du derme ou manifestations nécrotiques, bulleuses ou hémorragiques ou prurit grave.	Rash de grade 4 ou prurit de grade 3.
Système nerveux : Apparition ou aggravation d'une neuropathie motrice ou sensorielle grave, syndrome de Guillain et Barré ou myasthénie grave.	Neuropathie motrice ou sensorielle de grade 3 ou 4.
Autres systèmes organiques[b] : Réaction indésirable à médiation immunitaire grave touchant tout organe (p. ex. néphrite, pneumonite, pancréatite, myocardite non infectieuse). Affection oculaire à médiation immunitaire qui ne répond pas au traitement immunosuppresseur topique.	Réactions à médiation immunitaire de grade ≥ 3[c] . Affections oculaires à médiation immunitaire de grade ≥ 2 qui NE répondent PAS à un traitement immunosuppresseur topique.

[a] Grades de toxicité conformes à la classification du National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).
[b] Toute autre réaction indésirable touchant d'autres systèmes organiques, si on a établi ou si on soupçonne qu'elle est à médiation immunitaire, doit être classée selon les critères CTCAE. La décision d'interrompre le traitement par Yervoy doit être fondée sur la gravité de la réaction.
[c] Les patients présentant une endocrinopathie grave (grade 3 ou 4) maîtrisée au moyen d'une hormonothérapie substitutive peuvent poursuivre le traitement.

Ajustement posologique recommandé - en association avec le nivolumab ou avec le nivolumab et chimiothérapie

Il n'est pas recommandé d'augmenter ou de réduire la dose dans le cadre du traitement par Yervoy en association avec le nivolumab ou Yervoy en association avec le nivolumab et une chimiothérapie. Selon les réactions indésirables et la tolérance du patient, il peut être nécessaire d'interrompre ou d'abandonner le traitement.

Le traitement par Yervoy en association avec le nivolumab 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.

Tableau 9 : Modifications recommandées du traitement par Yervoy en association avec le

nivolumab ou avec le nivolumab et chimiothérapie

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	Interrompre le traitement jusqu'à la disparition des symptômes et la fin de la corticothérapie
	Diarrhée ou colite de grade 3 ou 4	Cesser définitivement le traitement[c]
Fonction hépatique	*Patients présentant des taux d'AST/d'ALT/de bilirubine normaux au départ :*	
	Élévation de grade 2 du taux d'aspartate aminotransférase (AST), d'alanine aminotransférase (ALT) ou de bilirubine totale	Interrompre le traitement jusqu'à ce que les paramètres de laboratoire reviennent à leurs valeurs initiales et que la corticothérapie soit terminée
	Élévation de grade 3 ou 4 des taux d'AST, d'ALT ou de bilirubine totale	Cesser définitivement le traitement[c]
Fonction hépatique chez les patients atteints d'un CHC	Si les taux d'AST/d'ALT se situent dans les limites de la normale au début de l'étude et augmentent pour atteindre des valeurs > 3 et ≤ 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou Les taux d'AST/d'ALT sont > 1 et ≤ 3 fois la LSN au début de l'étude et augmentent pour atteindre des valeurs > 5 et ≤ 10 fois la LSN	Interrompre le traitement jusqu'à ce que les paramètres de laboratoire reviennent à leurs valeurs initiales et que la corticothérapie soit terminée, le cas échéant

	ou Les taux d'AST/d'ALT sont > 3 et ≤ 5 fois la LSN au début de l'étude et augmentent pour atteindre des valeurs > 8 et ≤ 10 fois la LSN	
	Élévation des taux d'AST/d'ALT (> 10 fois la LSN) ou Élévation du taux de bilirubine totale (> 3 fois la LSN)	Cesser définitivement le traitement[c]
Fonction pulmonaire	Pneumonite de grade 2	Interrompre le traitement jusqu'à la disparition des symptômes, l'amélioration des anomalies radiologiques et la fin de la corticothérapie
	Pneumonite de grade 3 ou 4	Cesser définitivement le traitement[c]
Fonction rénale	Élévation de grade 2 du taux de créatinine	Interrompre le traitement jusqu'à ce que les taux de créatinine reviennent aux valeurs initiales et que la corticothérapie soit terminée
	Élévation de grade 3 ou 4 du taux de créatinine	Cesser définitivement le traitement[c]
Peau	Rash de grade 3	Interrompre le traitement jusqu'à la disparition des symptômes et la fin de la corticothérapie
	Syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique soupçonnés	Interrompre le traitement
	Rash de grade 4 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	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 traitement, impossibilité de réduire la dose quotidienne de corticostéroïde à 10 mg d'équivalent prednisone	Cesser définitivement le traitement[c]

a Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) du National Cancer Institute, v4.0.
b Le patient peut reprendre le traitement tout en recevant un traitement de substitution physiologique.
c Voir 7 Mises en garde et précautions pour les recommandations thérapeutiques.

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

Voir la section 7 Mises en garde et précautions pour les directives détaillées de la prise en charge des réactions indésirables à médiation immunitaire.

Enfants (< 18 ans): L'efficacité et l'innocuité de Yervoy chez les enfants n'ont pas été établies. L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir la section 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents et 10 Pharmacologie clinique, Populations et états pathologiques particuliers).

Insuffisance rénale

L'innocuité et l'efficacité de Yervoy n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'une insuffisance rénale. D'après une analyse de l'effet de la covariable d'insuffisance rénale sur le paramètre de la clairance dans le modèle pharmacocinétique de population, aucune adaptation posologique particulière n'est jugée nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénal légère ou modérée (voir les sections 7 Mises en garde et précautions et 10 Pharmacologie clinique).

Insuffisance hépatique

L'innocuité et l'efficacité de Yervoy n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique. D'après une analyse de l'effet de la covariable d'insuffisance hépatique sur le paramètre de la clairance dans le modèle pharmacocinétique de population, aucune adaptation posologique

particulière n'est jugée nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (voir les sections 7 Mises en garde et précautions et 10 Pharmacologie clinique).

4.4 Administration

Yervoy ne doit pas être administré par injection intraveineuse directe ou par bolus. La solution complète de la dose d'ipilimumab doit être perfusée à l'aide d'une tubulure munie d'un filtre intégré compatible à faible fixation protéique (voir la section Préparation avant administration pour la liste des filtres compatibles). Une ligne de perfusion séparée doit être utilisée pour la perfusion, et la ligne doit être rincée avec une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de dextrose à 5 % à la fin de la perfusion.

Une fois ouvert, le produit doit être perfusé, ou dilué et perfusé immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution de perfusion (non diluée, ou diluée entre 1 et 4 mg/mL) peut être conservée jusqu'à 24 heures au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) ou à la température ambiante (entre 20 et 25 °C).

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

PRÉPARER LA PERFUSION EN UTILISANT UNE MÉTHODE ANTISEPTIQUE.

La perfusion de Yervoy (5 mg/mL) peut être utilisée pour une administration intraveineuse sans dilution (après transfert dans un récipient pour perfusion muni d'une seringue stérile appropriée) ou après dilution avec une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (solution à 0,9 %) ou de dextrose à 5 % à une concentration allant de 1 mg/mL à 4 mg/mL. Pour l'administration intraveineuse, utiliser un filtre intégré, stérile, apyrogène, compatible à faible fixation protéique.

Ne pas agiter le produit.

Inspecter visuellement le médicament avant son administration afin de détecter la présence de particules ou d'un changement de couleur. Jeter la fiole si la solution est trouble ou si elle présente un changement de couleur marqué (une solution jaune pâle est acceptable) ou contient des particules étrangères autres que des particules amorphes translucides à blanches.

Déterminer le nombre de fioles de Yervoy (5 mg/mL) nécessaire (voir la section 4 Posologie et administration). Laisser reposer les fioles à température ambiante pendant environ 5 minutes. Prélever le volume d'ipilimumab requis à l'aide d'une seringue stérile appropriée et transférer dans une fiole en verre sous vide stérile ou un sac pour perfusion intraveineuse (en PVC ou autre).

Yervoy est compatible avec :

- Le verre et les sacs faits ou non de polychlorure de vinyle (PVC)
- Les dispositifs d'administration i.v./rallonges en PVC
- Les filtres intégrés de polyéthersulfone (0,2 et 1,2 micromètre) et de nylon (0,2 micromètre)

Les fioles de Yervoy entamées ou vides doivent être jetées conformément aux exigences locales.

4.5 Dose oubliée

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

5 Surdose

La dose maximale tolérée de Yervoy n'a pas été déterminée. En cas de surdosage, il faut surveiller étroitement le patient pour déceler tout signe ou symptôme de réactions indésirables. Le cas échéant, il faut amorcer le traitement symptomatique approprié.

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

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

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

Tableau 10 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Injection / 50 mg d'ipilimumab/10 mL 5 mg/mL Injection / 200 mg d'ipilimumab/40 mL 5 mg/mL	Acide diéthylènetriamine pentaacétique (DTPA), chlorhydrate de Tris, chlorure de sodium, mannitol, polysorbate 80 et de l'eau pour injection, USP. De l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique est ajouté au besoin pour ajuster le pH.

Yervoy est fourni à une concentration nominale de 5 mg/mL d'ipilimumab dans des fioles à usage unique de 50 mg et 200 mg. La solution a un pH approximatif de 7.

7 Mises en garde et précautions

Généralités

Veuillez consulter « ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » de la section 3.

Yervoy doit être administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.

Des réactions indésirables à médiation immunitaire sont survenues à des fréquences plus élevées lorsque Yervoy était administré en association avec nivolumab 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.

Lors de l'utilisation de Yervoy en association avec nivolumab, consulter la monographie du nivolumab pour obtenir de plus amples renseignements sur ce médicament.

Patients présentant un mélanome oculaire ou des métastases actives dans le système nerveux central

L'innocuité et l'efficacité de Yervoy n'ont pas été établies chez les patients atteints d'un mélanome oculaire ou présentant des métastases actives dans le système nerveux central.

Patients soumis à un régime pauvre en sodium

Ce produit médicinal 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.

Administration concomitante avec le vémurafénib

L'administration concomitante de Yervoy et de vémurafénib n'est pas recommandée. Au cours d'un essai de phase I, on a observé des augmentations asymptomatiques de grade 3 des résultats aux épreuves de la fonction hépatique (hausse des taux d'ALT/AST accompagnée ou non d'une hausse du taux de bilirubine totale) chez six des dix patients ayant reçu Yervoy (3 mg/kg) et le vémurafénib (960 mg ou 720 mg deux fois par jour) en concomitance. Ces résultats n'ont aucune répercussion sur l'utilisation approuvée de Yervoy en monothérapie (voir 14 Études cliniques).

Conseils aux patients

Il faut informer les patients de signaler immédiatement tout signe ou symptôme évocateur de réactions indésirables à médiation immunitaire, tel qu'il est décrit dans la section 7 Mises en garde et précautions. Il faut insister sur l'importance de signaler toute aggravation des symptômes ou tout symptôme grave. Par ailleurs, on doit fortement recommander aux patients de ne pas traiter leurs symptômes à l'aide de médicaments en vente libre sans avoir préalablement consulté un professionnel de la santé.

Conduite et utilisation de machines

En raison de la nature de certaines réactions indésirables telle que la fatigue (voir la section 8 Effets indésirables), il faut conseiller aux patients de faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent un véhicule ou font fonctionner une machine.

Système sanguin et lymphatique

Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH)

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

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

L'innocuité et l'efficacité de Yervoy n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique. L'expérience clinique avec Yervoy est limitée chez les patients présentant des taux initiaux de transaminases 5 fois ou plus la limite supérieure de la normale (LSN) ou de bilirubine 2 fois ou plus la LSN. Yervoy doit donc être administré avec prudence à ces patients (voir la section 14 Études cliniques). Selon l'analyse pharmacocinétique de population à partir des données provenant des études cliniques menées chez des patients atteints d'un mélanome métastatique, la covariable d'insuffisance hépatique légère préexistante n'a pas eu d'effet sur le paramètre de la clairance dans le modèle pharmacocinétique de population de l'ipilimumab et, sur cette base, aucune adaptation posologique particulière n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine totale plus de 1,0 à 1,5 fois la limite supérieure de la normale [LSN] ou taux d'AST supérieur à la LSN) (voir la section 10 Pharmacologie clinique).

Système immunitaire

Réactions indésirables à médiation immunitaire - Yervoy administré en monothérapie

Yervoy est un potentialisateur de l'immunité et peut être associé à des réactions indésirables inflammatoires résultant d'une activité immunitaire accrue ou excessive (réactions indésirables à médiation immunitaire), lesquelles sont probablement liées à son mode d'action.

Les réactions indésirables à médiation immunitaire, parfois mortelles, peuvent se produire dans n'importe quel organe, mais elles se manifestent le plus souvent dans l'appareil digestif, le foie, la peau, et les systèmes endocrinien et nerveux. Un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée sont essentiels pour réduire au minimum les risques de complications qui mettent la vie en danger. Les signes et symptômes évocateurs de réactions indésirables à médiation immunitaire peuvent être non spécifiques (p. ex. diarrhée, augmentation de la fréquence des selles, selles sanglantes, résultats plus élevés aux épreuves de la fonction hépatique, rash et endocrinopathies) et doivent être considérés comme des réactions à médiation immunitaire liés à Yervoy, à moins qu'une autre étiologie n'ait été identifiée. Même si la plupart de ces réactions sont survenues durant la période d'induction, certaines ont également été signalées plusieurs mois après l'administration de la dernière dose de Yervoy.

Les lignes directrices de prise en charge des réactions indésirables à médiation immunitaire spécifiquement liées à Yervoy sont décrites dans le Tableau 7 et dans le Tableau 8. En raison du mécanisme d'action des réactions inflammatoires observées avec Yervoy, un traitement par des corticostéroïdes à action générale à fortes doses avec ou sans immunosuppresseur additionnel peut être requis pour traiter les réactions indésirables graves à médiation immunitaire. Un résumé de l'administration de corticostéroïdes à fortes doses chez les patients ayant manifesté des réactions indésirables à médiation immunitaire graves à mortelles est présenté dans la section Réactions indésirables (Tableau 12).

Effets indésirable gastro-intestinaux à médiation immunitaire

Dans l'étude MDX-010-20, on a signalé une entérocolite à médiation immunitaire grave, potentiellement mortelle ou mortelle (diarrhée avec augmentation du nombre de selles de 7 ou plus par rapport au début du traitement, fièvre, iléus, signes péritonéaux; grades 3 à 5) chez 34 patients

(7 %) traités par Yervoy et une entérocolite modérée (diarrhée avec augmentation du nombre de selles de 6 ou moins par rapport au début du traitement, douleur abdominale, mucus ou sang dans les selles; grade 2) chez 28 patients (5%) traités par Yervoy. Parmi tous les patients traités par Yervoy (n = 511), 5 (1 %) ont subi une perforation intestinale, 4 (0,8 %) sont décédés à la suite de complications et 26 (5%) ont été hospitalisés en raison d'une entérocolite grave.

Le délai médian d'apparition d'une entérocolite de grade 3 à 5 était de 7,4 semaines (intervalle de 1,6 à 13,4 semaines) après l'instauration du traitement par Yervoy, et le nombre médian de doses administrées avant l'apparition de l'entérocolite était de 3 (intervalle de 1 à 4 doses). Le délai médian d'apparition d'une entérocolite de grade 2 était de 6,3 semaines (intervalle de 0,3 à 18,9 semaines) et le nombre médian de doses administrées avant l'apparition de l'entérocolite était de 3 (intervalle de 1 à 4 doses).

Vingt-neuf patients (85 %) atteints d'une entérocolite de grade 3 à 5 ont été traités par une dose élevée (≥ 40 mg de prednisone par jour ou l'équivalent) de corticostéroïde (dose médiane de 80 mg de prednisone par jour ou l'équivalent). La durée médiane du traitement était de 2,3 semaines (durée allant jusqu'à 13,9 semaines), puis la dose de corticostéroïde a été réduite graduellement. Des 29 patients atteints d'une entérocolite de grade 3 à 5 qui ont reçu une dose élevée de corticostéroïde, 21 (72 %) ont connu une résolution complète, 1 (3 %) a vu la gravité de son entérocolite diminuer au grade 2 et 7 (24 %) n'ont présenté aucune régression vers le grade 1 ou 2 (2 de ces patients [7 %] sont décédés). Des 28 patients atteints d'une entérocolite modérée, 13 (46 %) n'ont pas été traités par corticostéroïde à action générale, 8 (29 %) ont été traités par une dose de prednisone < 40 mg par jour ou l'équivalent pendant une durée médiane de 5,1 semaines, et 7 (25 %) ont été traités par une dose élevée de corticostéroïde pendant une durée médiane de 10 jours, puis la dose de corticostéroïde a été réduite graduellement. Des 28 patients atteints d'une entérocolite de grade 2, 22 (79 %) ont connu une résolution complète, 3 (11 %) ont vu leur état s'améliorer et 3 (11 %) n'ont présenté aucune amélioration.

L'infliximab a été administré à 6 des 62 patients (10 %) atteints d'une entérocolite à médiation immunitaire modérée, grave ou potentiellement mortelle à la suite d'une réponse inadéquate aux corticostéroïdes. Chez ces patients, l'infliximab a été administré une ou deux fois, habituellement à une dose de 5 mg/kg. On a observé une résolution de l'entérocolite chez les 6 patients traités par l'infliximab.

Faire le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes d'entérocolite (diarrhée, douleur abdominale, mucus ou sang dans les selles, avec ou sans fièvre) ou de perforation du côlon (signes péritonéaux et iléus). Chez les patients symptomatiques, écarter les étiologies infectieuses et envisager une évaluation endoscopique en présence de symptômes persistants ou graves.

Des cas d'infection par le cytomégalovirus (CMV)/de réactivation du virus ont été signalés chez des patients traités par Yervoy. La plupart de ces cas se sont produit 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.

Les recommandations concernant la prise en charge des cas de diarrhée ou de colite sont fondées sur la

gravité des symptômes (conformément à la classification du NCI-CTCAE, version 4). Les patients présentant une diarrhée légère ou modérée (grade 1 ou 2) (jusqu'à six selles de plus par jour) ou une colite soupçonnée légère ou modérée (p. ex. douleur abdominale ou sang dans les selles) peuvent poursuivre le traitement par Yervoy. On recommande l'administration d'un traitement symptomatique (p. ex. lopéramide, remplacement liquidien) et une surveillance étroite.

Cesser définitivement l'administration de Yervoy chez les patients présentant une diarrhée ou une colite grave (grade 3 ou 4) et instaurer un traitement par corticostéroïde à action générale à raison de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent. À l'atteinte du grade 1 ou moins, réduire graduellement la dose de corticostéroïde sur une période d'au moins un mois. Dans les essais cliniques, la réduction rapide de la dose de corticostéroïde a provoqué la réapparition ou l'aggravation des symptômes d'entérocolite chez certains patients (voir la section 4 Posologie et administration).

Interrompre l'administration de Yervoy en cas d'entérocolite modérée, administrer un traitement antidiarrhéique et, si les symptômes persistent pendant 5 à 7 jours, instaurer un traitement par corticostéroïde à action générale à raison de 0,5 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent. Si les symptômes régressent à leur intensité initiale ou à un grade 0 ou 1, le traitement par Yervoy peut être repris (voir la section 4 Posologie et administration).

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).

Effets indésirables hépatiques à médiation immunitaire

Yervoy est associé à une hépatotoxicité grave à médiation immunitaire. Des cas d'insuffisance hépatique d'issue fatale ont été signalés dans les essais cliniques.

Dans l'étude MDX-010-20, on a signalé une hépatotoxicité grave, potentiellement mortelle ou mortelle (taux d'aspartate aminotransférase [AST] ou d'alanine aminotransférase [ALT] plus de 5 fois supérieur à la limite supérieure de la normale ou taux de bilirubine totale plus de 3 fois supérieur à la limite supérieure de la normale; grades 3 à 5) chez 8 patients (2 %) traités par Yervoy, qui a entraîné une insuffisance hépatique d'issue fatale chez 0,2 % des patients et une hospitalisation chez 0,4 % des patients traités par Yervoy. Treize autres patients (2,5 %) ont présenté une hépatotoxicité modérée d'après les résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique (taux d'AST ou d'ALT plus de 2,5 fois, mais moins de 5 fois supérieur à la limite supérieure de la normale ou taux de bilirubine totale plus de 1,5 fois, mais moins de 3 fois supérieur à la limite supérieure de la normale; grade 2). L'état pathologique sous-jacent à l'hépatotoxicité n'a pas été établi pour tous les patients, mais dans certains cas, il s'agissait d'une hépatite à médiation immunitaire. Le nombre médian de doses de Yervoy administrées avant l'apparition de l'hépatite était de 3 (intervalle de 1 à 4 doses) chez les huit patients présentant une hépatite de grade 3 à 5.

Il faut surveiller les résultats des épreuves de la fonction hépatique (taux de transaminases hépatiques et de bilirubine) et évaluer les patients afin de déceler les signes et les symptômes d'hépatotoxicité avant l'administration de chaque dose de Yervoy. Chez les patients présentant une hépatotoxicité,

écarter les causes de nature infectieuse ou maligne et augmenter la fréquence des épreuves de la fonction hépatique jusqu'à la résolution.

Cesser définitivement l'administration de Yervoy chez les patients présentant une élévation des taux de transaminases ou de bilirubine de grade 3 ou 4 et instaurer un traitement par corticostéroïde à action générale à raison de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent. Une fois que les symptômes ont disparu et les épreuves de la fonction hépatique montrent une amélioration soutenue ou un retour aux valeurs initiales, réduire progressivement la dose de corticostéroïde sur une période d'un mois. Au cours du programme de développement clinique de Yervoy, un traitement par mycophénolate a été administré à des patients présentant une hépatite grave persistante malgré l'administration d'une dose élevée de corticostéroïdes.

Interrompre l'administration de Yervoy chez les patients présentant une élévation des taux de transaminases ou de bilirubine totale de grade 2 et surveiller les résultats des épreuves de la fonction hépatique jusqu'à la normalisation des taux. Si l'état du patient s'améliore, le traitement par Yervoy peut être repris (voir la section 4 Posologie et administration).

Effets indésirables cutanées à médiation immunitaire

Dans l'étude MDX-010-20, une dermatite à médiation immunitaire grave, potentiellement mortelle ou mortelle (p. ex. syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique ou rash compliqué par une ulcération sur toute l'épaisseur du derme ou manifestations nécrotiques, bulleuses ou hémorragiques; grades 3 à 5) a été observée chez 13 patients (2,5 %) traités par Yervoy. Un patient (0,2 %) est décédé à la suite d'une nécrolyse épidermique toxique et un autre a dû être hospitalisé en raison d'une dermatite grave. Par ailleurs, 63 patients (12 %) ont présenté une dermatite modérée (grade 2).

Le délai médian d'apparition d'une dermatite à médiation immunitaire modérée, grave ou potentiellement mortelle était de 3,1 semaines (délai pouvant aller jusqu'à 17,3 semaines) après l'instauration du traitement par Yervoy. Le nombre médian de doses de Yervoy administrées avant l'apparition de la dermatite était de 2 (intervalle de 1 à 4 doses) chez les patients présentant une dermatite de grade 2 à 5.

Sept patients (54 %) traités par Yervoy qui présentaient une dermatite grave ont reçu une dose élevée de corticostéroïde (dose médiane de 60 mg/jour de prednisone ou l'équivalent) pendant une période allant jusqu'à 14,9 semaines, suivie d'une réduction graduelle de la dose de corticostéroïde. De ces 7 patients, 6 ont connu une résolution complète; le délai de résolution allait jusqu'à 15,6 semaines. L'autre patient n'a présenté aucune amélioration.

Des 63 patients atteints d'une dermatite modérée, 25 (40 %) ont été traités par corticostéroïde à action générale (dose médiane de 60 mg/jour de prednisone ou l'équivalent) pendant une durée médiane de 2,1 semaines, 7 (11 %) ont seulement été traités par corticostéroïde topique et 31 (49 %) n'ont pas reçu de corticostéroïdes à action générale ou topiques. Quarante-quatre patients (70 %) atteints d'une dermatite modérée ont connu une résolution complète, 7 (11 %) ont vu leur dermatite devenir légère (grade 1) et 12 (19 %) n'ont présenté aucune amélioration.

Faire le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes de dermatite, comme le rash et le prurit. À moins qu'une autre étiologie n'ait été établie, les signes et les symptômes de dermatite

doivent être considérés comme étant à médiation immunitaire.

Cesser définitivement le traitement par Yervoy chez les patients présentant un rash très grave (grade 4) (y compris le syndrome de Stevens-Johnson, une nécrolyse épidermique toxique ou un rash compliqué par une ulcération sur toute l'épaisseur du derme ou des manifestations nécrotiques, bulleuses ou hémorragiques) ou un prurit grave (grade 3). Administrer un corticostéroïde à action générale à raison de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent. Une fois la dermatite maîtrisée, la réduction de la dose de corticostéroïde doit se faire sur une période d'au moins un mois.

Interrompre l'administration de Yervoy en cas de signes et de symptômes graves (grade 3). Si les symptômes initiaux régressent à une intensité légère (grade 1) ou disparaissent, le traitement par Yervoy peut être repris (voir la section 4 Posologie et administration).

Les patients présentant des réactions indésirables cutanées légères ou modérées (grade 1 ou 2) peuvent poursuivre leur traitement par Yervoy tout en recevant un traitement symptomatique (p. ex. antihistaminiques). Administrer des corticostéroïdes topiques ou à action générale s'il n'y a pas d'atténuation des symptômes après une semaine.

La prudence est de mise lorsqu'on envisage de prescrire Yervoy à un patient ayant déjà présenté une réaction indésirable cutanée grave ou mettant la vie en danger pendant un traitement anticancéreux immunostimulateur.

Neuropathies à médiation immunitaire

Dans l'étude MDX-010-20, un cas mortel de syndrome de Guillain et Barré et un cas grave (grade 3) de neuropathie motrice périphérique ont été signalés. Au cours du programme de développement clinique de Yervoy, des cas de myasthénie grave et d'autres cas de syndrome de Guillain et Barré ont été signalés.

Faire le suivi des patients pour déceler la présence de symptômes de neuropathie motrice ou sensorielle, comme une faiblesse unilatérale ou bilatérale, des altérations sensorielles ou une paresthésie. Cesser définitivement l'administration de Yervoy chez les patients atteints d'une neuropathie grave (grade 3 ou 4, qui nuit aux activités quotidiennes), par exemple d'un syndrome semblable à celui de Guillain et Barré. Mettre en œuvre l'intervention médicale appropriée pour la prise en charge d'une neuropathie grave. Envisager l'administration d'un corticostéroïde à action générale à raison de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent. Interrompre l'administration de Yervoy chez les patients présentant une neuropathie modérée (grade 2, qui ne perturbe pas les activités quotidiennes). Si les symptômes neurologiques régressent à leur intensité initiale, le traitement par Yervoy peut être repris (voir la section 4 Posologie et administration).

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Dans l'étude MDX-010-20, des endocrinopathies à médiation immunitaire graves ou potentiellement mortelles (nécessitant une hospitalisation ou une intervention médicale urgente ou bien nuisant aux activités quotidiennes; grades 3 et 4) ont été observées chez 9 patients (1,8 %) traités par Yervoy. Ces 9 patients ont présenté un hypopituitarisme et certains d'entre eux ont présenté d'autres endocrinopathies concomitantes, comme une insuffisance surrénalienne, un hypogonadisme ou une hypothyroïdie. Six de ces 9 patients ont été hospitalisés en raison d'endocrinopathies graves. Une

endocrinopathie modérée (nécessitant une hormonothérapie substitutive ou une intervention médicale; grade 2) a été observée chez 12 patients (2,3 %) et comprenait des cas d'hypothyroïdie, d'insuffisance surrénalienne, d'hypopituitarisme ainsi qu'un cas d'hyperthyroïdie et un cas du syndrome de Cushing. Le délai médian d'apparition d'une endocrinopathie à médiation immunitaire modérée ou grave était de 11 semaines (délai allant jusqu'à 19,3 semaines) après l'instauration du traitement par Yervoy. Le nombre médian de doses de Yervoy administrées avant l'apparition de l'endocrinopathie était de 4 (intervalle de 1 à 4 doses) chez les patients présentant une endocrinopathie de grade 2 à 5.

Faire le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes d'hypophysite, d'insuffisance surrénalienne (y compris de crise surrénalienne) et d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie. Les patients peuvent présenter de la fatigue, des céphalées, une altération des fonctions mentales, une douleur abdominale, une activité intestinale inhabituelle et une hypotension ou des symptômes non spécifiques qui peuvent ressembler à d'autres causes telles des métastases au cerveau ou une affection sous-jacente. À moins qu'une autre étiologie n'ait été établie, les signes et les symptômes d'endocrinopathies doivent être considérés comme étant à médiation immunitaire.

Effectuer des tests de la fonction thyroïdienne et des analyses biochimiques au début du traitement, avant chaque dose et selon les indications cliniques à la lumière des symptômes. Une hypophysite a été diagnostiquée chez un nombre limité de patients par examen d'imagerie montrant une augmentation du volume de l'hypophyse.

Si l'examen d'imagerie de l'hypophyse ou les tests de laboratoire de la fonction endocrinienne sont anormaux, interrompre l'administration de Yervoy. Administrer un corticostéroïde à action générale à raison de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, et instaurer une hormonothérapie substitutive appropriée (voir la section 4 Posologie et administration).

Autres réactions indésirables à médiation immunitaire, notamment manifestations oculaires

Les réactions indésirables à médiation immunitaire suivantes, significatives sur le plan clinique, ont été observées chez moins de 1 % des patients traités par Yervoy dans le cadre de l'étude MDX-010-20 : néphrite, pneumonite, méningite, péricardite, uvéite, iritis et anémie hémolytique.

Au cours du programme de développement clinique de Yervoy, les réactions indésirables à médiation immunitaire suivantes ont également été signalées à une incidence de moins de 1 % : myocardite, angiopathie, artérite temporale, angéite, pseudopolyarthrite rhizomélique, conjonctivite, blépharite, épisclérite, sclérite, angéite leucocytoclasique, érythème polymorphe, psoriasis, pancréatite, arthrite et thyroïdite auto-immune.

Cesser définitivement le traitement par Yervoy en cas de réactions indésirables à médiation immunitaire graves (grade 3 ou 4) ou cliniquement significatives. Instaurer un traitement par corticostéroïde à action générale à raison de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent en cas de réactions indésirables à médiation immunitaire graves.

Administrer un corticostéroïde sous forme de gouttes oculaires aux patients qui présentent une uvéite, une iritis ou une épisclérite. Cesser définitivement le traitement par Yervoy en cas d'affection oculaire à médiation immunitaire qui ne répond pas au traitement immunosuppresseur local (voir la section 4 Posologie et administration). Une perte de vision transitoire a été signalée chez des patients présentant une inflammation oculaire liée à l'ipilimumab.

Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

Des cas de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ont été signalés après la commercialisation du produit. Le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, également connu sous le nom de syndrome d'uvéoméningite, est une maladie multisystémique rare, présumée auto-immune, touchant les tissus pigmentaires contenant de la mélanine. Il est caractérisé par une uvéite chronique, une poliose (baisse ou absence de mélanine dans les cheveux), une alopécie, une dysacousie (sensation désagréable ou douloureuse causée par les bruits ordinaires), un vitiligo et des signes d'irritation méningée.

Maladie du greffon contre l'hôte

Une maladie du greffon contre l'hôte grave ou mortelle peut survenir chez les patients qui reçoivent un anticorps bloquant le récepteur de la protéine CTLA-4 avant ou après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH). Surveiller étroitement les patients pour déceler les signes de la maladie du greffon contre l'hôte de manière à pouvoir intervenir rapidement, le cas échéant. Soupeser les bienfaits et les risques d'un traitement par un anticorps bloquant les récepteurs de la protéine CTLA-4 après une ACSH.

Rejet de greffe d'organe solide

Des cas de rejet de greffe d'organe solide, parfois mortelle, ont été signalés après la commercialisation chez des patients recevant un anticorps bloquant les récepteurs de la protéine CTLA-4. Le traitement par Yervoy est contre-indiqué chez les receveurs d'une greffe d'organe solide (voir les sections 2 Contre-indications et 8 Effets indésirables, Effets indésirables observés après la mise en marché).

Réactions indésirables à médiation immunitaire - Yervoy en association avec nivolumab

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 Yervoy en association avec nivolumab 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 Yervoy en association avec nivolumab 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 de Yervoy en association avec nivolumab pendant que le patient reçoit des doses immunosuppressives de corticostéroïdes ou d'autres médicaments immunosuppresseurs. Une antibioprophylaxie devrait être employée pour prévenir les infections opportunistes chez les patients recevant des médicaments immunosuppresseurs.

Endocrinopathies à médiation immunitaire

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 ont été observés durant le traitement par Yervoy en association avec nivolumab. 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.

En cas d'hypothyroïdie de grade 2 ou 3, interrompre le traitement par Yervoy en association avec nivolumab et instaurer une hormonothérapie substitutive. En cas d'hyperthyroïdie de grade 2 ou 3, interrompre le traitement par Yervoy en association avec nivolumab et instaurer un traitement antithyroïdien. En cas d'hypothyroïdie de grade 4 ou d'hyperthyroïdie de grade 4, cesser définitivement le traitement par Yervoy en association avec nivolumab. 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 ou 3, reprendre l'administration de Yervoy en association avec nivolumab 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 Yervoy en association avec nivolumab 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 Yervoy en association avec nivolumab. 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 Yervoy en association avec nivolumab et instaurer une hormonothérapie appropriée. En cas d'hypophysite de grade 3 ou 4, cesser définitivement le traitement par Yervoy en association avec nivolumab. 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 de Yervoy en association avec nivolumab 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 Yervoy en association avec nivolumab 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 les deux traitements.

<u>Effets indésirables gastro-intestinaux à médiation immunitaire</u>

De graves cas de diarrhée ou de colite ont été observés durant le traitement par Yervoy en association avec nivolumab. 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.

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

Si une diarrhée de grade 3 se manifeste pendant le traitement par Yervoy en association avec nivolumab, 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 Yervoy en association avec nivolumab 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 Yervoy en association avec nivolumab 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 Yervoy en association avec nivolumab.

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).

<u>Effets indésirables hépatiques à médiation immunitaire</u>

Des cas d'hépatotoxicité grave, y compris d'hépatite ont été observés durant le traitement par Yervoy en association avec nivolumab. 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.

En présence d'une augmentation des taux de transaminases ou de bilirubine totale de grade 3 ou 4, cesser définitivement le traitement par Yervoy en association avec nivolumab 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 Yervoy en association avec nivolumab 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 de Yervoy en association avec nivolumab 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 Yervoy en association avec nivolumab.

Effets indésirables pulmonaires à médiation immunitaire

De graves cas de pneumonite ou de pneumopathie interstitielle, dont des cas mortels ont été observés durant le traitement par Yervoy en association avec nivolumab. 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.

En présence d'une pneumonite de grade 3 ou 4, cesser définitivement le traitement par Yervoy en association avec nivolumab 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 Yervoy en association avec nivolumab et instaurer une corticothérapie à une dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone. Si l'état du patient s'améliore, reprendre l'administration de Yervoy en association avec nivolumab après avoir réduit progressivement la dose de corticostéroïdes. Si l'effet indésirable s'aggrave ou ne s'atténue pas en dépit de la corticothérapie, augmenter la dose à 2 à 4 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone et cesser définitivement le traitement par Yervoy en association avec nivolumab.

Effets indésirables rénaux à médiation immunitaire

Des cas graves de néphrotoxicité, notamment de néphrite et d'insuffisance rénale ont été observés durant le traitement par Yervoy en association avec nivolumab. 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.

En présence d'une augmentation de grade 3 ou 4 du taux de créatinine sérique, cesser définitivement le traitement par Yervoy en association avec nivolumab 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 Yervoy en association avec nivolumab 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 de Yervoy en association avec nivolumab après avoir réduit progressivement la dose de corticostéroïdes. Si l'effet indésirable s'aggrave ou ne s'atténue pas en dépit de la corticothérapie, augmenter la dose à 1 ou 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone et cesser définitivement le traitement par Yervoy en association avec nivolumab.

Réactions indésirables cutanées à médiation immunitaire

Des cas graves de rash ont été observés durant le traitement par Yervoy en association avec nivolumab.

Faire le suivi des patients pour déceler toute présence de rash. Interrompre l'administration de Yervoy en association avec nivolumab 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 Yervoy en association avec nivolumab 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 Yervoy en association avec nivolumab.

Encéphalite à médiation immunitaire

Une encéphalite à médiation immunitaire a été observé chez moins de 1 % des patients traités par Yervoy en association avec nivolumab lors des essais cliniques, toutes doses et tous types de tumeurs confondus, dont un cas mortel d'encéphalite limbique.

Interrompre le traitement par Yervoy en association avec nivolumab 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 Yervoy en association avec nivolumab chez les patients qui présentent une encéphalite à médiation immunitaire (voir 4 Posologie et administration).

Autres réactions indésirables à médiation immunitaire

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

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 Yervoy en association avec nivolumab et administrer des corticostéroïdes. Si l'état du patient s'améliore, reprendre l'administration de Yervoy en association avec nivolumab après avoir réduit progressivement la dose de corticostéroïdes. Cesser définitivement le traitement par Yervoy en association avec nivolumab 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 Yervoy en association avec nivolumab. 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 Yervoy en association avec nivolumab. 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 Yervoy en association avec nivolumab. 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 de Yervoy en association avec nivolumab. Dans le cas d'une myocardite de grade 3, l'administration de Yervoy en association avec nivolumab doit être cessée définitivement (voir 4 Posologie et administration).

Patients nécessitant un traitement immunosuppresseur pour une maladie ou une affection qui met la vie en danger

Les patients qui nécessitent un traitement immunosuppresseur à action générale pour une maladie auto-immune active préexistante ou le maintien d'une greffe d'organe n'ont pas été évalués dans les études cliniques. L'ipilimumab est un potentialisateur des lymphocytes T qui induit une réponse immunitaire (voir la section 10 Pharmacologie clinique 10.1 Mode d'action) et qui peut altérer les traitements immunosuppresseurs, ce qui entraîne une exacerbation de la maladie sous-jacente ou un risque accru de rejet de la greffe. Yervoy ne doit pas être administré aux patients atteints d'une maladie auto-immune active qui met la vie en danger ni aux patients ayant subi une greffe d'organe chez qui une activation immunitaire additionnelle pourrait précipiter le décès du patient (voir la section 2 Contre-indications).

Réaction à la perfusion

Des cas isolés de réaction grave à la perfusion ont été signalés dans les essais cliniques et après la commercialisation du médicament. En présence d'une telle réaction, la perfusion de Yervoy doit être cessée et un traitement médical approprié administré. Les patients présentant une réaction légère ou modérée à la perfusion peuvent recevoir Yervoy sous surveillance étroite.

Surveillance et examens de laboratoire

Les résultats des épreuves de la fonction hépatique doivent être évalués au début du traitement par l'ipilimumab et avant l'administration de chaque dose. En outre, il faut effectuer des épreuves de la fonction thyroïdienne et surveiller les électrolytes avant l'administration de chaque dose. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite durant le traitement visant à détecter la présence de signes et symptômes évocateurs de réactions indésirables à médiation immunitaire, y compris (sans s'y limiter) l'insuffsance surrénale, l'inflammation de l'hypophyse, une augmentation de la fréquence des selles, de la diarrhée, des douleurs abdominales, la présence de mucus ou de sang dans les selles

accompagnée ou non de fièvre, des signes péritonéaux, un iléus, une élévation des taux de transaminases hépatiques et de bilirubine, un rash, un prurit, une faiblesse musculaire (unilatérale ou bilatérale), des altérations sensorielles, une paresthésie, des céphalées, de la fatigue, une altération des fonctions mentales, une activité intestinale inhabituelle, de l'hypotension, des douleurs oculaires et des troubles visuels.

Fonction visuelle

Décollement séreux de la rétine

Des cas de décollement séreux de la rétine ont été signalés après la mise sur le marché. Une évaluation et un traitement rapides de la cause sous-jacente du décollement de la rétine sont nécessaires pour éviter des dommages permanents à la vision.

Fonction rénale

L'innocuité et l'efficacité de Yervoy n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'une insuffisance rénale. Selon l'analyse pharmacocinétique de population à partir des données des études cliniques menées sur les patients atteints d'un mélanome métastatique, la covariable d'insuffisance rénale légère ou modérée préexistante n'a pas eu d'effet sur le paramètre de la clairance dans le modèle pharmacocinétique de population de l'ipilimumab et, sur cette base, aucune adaptation posologique particulière n'est nécessaire (voir la section 10 Pharmacologie clinique).

Santé reproductive

Aviser les femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par Yervoy et pendant trois mois après l'administration de la dernière dose du médicament (voir 7 Mises en garde et précautions, 7.1.1 Grossesse).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Les études sur la reproduction animale ont montré une toxicité sur la reproduction (voir la section 16 Toxicologie non clinique).

D'après son mode d'action et les données provenant d'études réalisées sur des animaux, Yervoy peut entraîner des effets nocifs chez le fœtus lorsqu'il est administré aux femmes enceintes. Dans les études sur la reproduction chez les animaux, l'administration d'ipilimumab à des singes Cynomolgus dès le début de l'organogenèse jusqu'à la mise bas s'est traduite par une incidence plus élevée d'avortement, de mortinatalité et de naissance prématurée (et, conjointement, de réduction du poids à la naissance) ainsi que de mortalité des petits, liées à la dose. Il est probable que les effets de l'ipilimumab soient plus importants au cours du deuxième et du troisième trimestre de la grossesse. Aviser les femmes enceintes du risque potentiel pour le fœtus. Aviser les femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant un traitement comprenant Yervoy et pendant trois mois après la prise de la dernière dose du médicament.

On sait que l'IgG1 humain traverse la barrière placentaire; par conséquent, l'ipilimumab peut être transmis de la mère au fœtus et être nocif pour ce dernier. Yervoy ne doit être utilisé durant la

grossesse que si les bienfaits éventuels justifient les risques pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

De très faibles concentrations d'ipilimumab ont été décelées dans le lait des femelles de singe Cynomolgus traitées pendant la gestation. On ne sait pas si l'ipilimumab est sécrété dans le lait maternel, mais puisque l'IgG1 humaine passe dans le lait maternel humain, il est possible que l'ipilimumab puisse être transmis de la mère au nourrisson. Les femmes qui prennent Yervoy ne devraient pas allaiter.

7.1.3 Enfants et adolescents

Pédiatrie (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de [Marque nominative] dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada (voir la section 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents et 10 Pharmacologie clinique, Populations et états pathologiques particuliers).

7.1.4 Personnes âgées

Gériatrie (≥ 65 ans) : Parmi les 131 patients traités par Yervoy à raison de 3 mg/kg en monothérapie, 30 % étaient âgés de 65 ans ou plus. Aucune différence générale en ce qui a trait à l'innocuité ou à l'efficacité n'a été observée entre les sujets âgés (≥ 65 ans) et les sujets plus jeunes (< 65 ans).

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Sauf indication contraire, les données présentées ci-dessous reflètent l'exposition à Yervoy administré à raison de 3 mg/kg à des patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique ayant déjà été traité et participant à l'étude de phase III (étude MDX-010-20 : Yervoy en monothérapie, n = 131; Yervoy en association avec le vaccin peptidique gp100 [gp100] expérimental, n = 380). Dans le cadre de cette étude, les patients ont reçu un total médian de 4 doses (intervalle de 1 à 4 doses).

Lors de l'utilisation de Yervoy en association avec le nivolumab, consulter la monographie du nivolumab pour obtenir de plus amples renseignements sur ce médicament.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

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

Yervoy est associé le plus fréquemment à des réactions indésirables résultant d'une activité immunitaire accrue ou excessive (voir la section 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, disparaissent avec l'instauration d'un traitement médical approprié ou l'arrêt de

Yervoy (voir la section 7 Mises en garde et précautions).

Chez les patients qui ont reçu une dose de 3 mg/kg de Yervoy en monothérapie durant l'étude MDX-010-20, les réactions indésirables le plus fréquemment signalées (taux ≥ 10 %) ont été la diarrhée, le rash, le prurit, la fatigue, les nausées, les vomissements, une diminution de l'appétit et les douleurs abdominales (voir le Tableau 11). La majorité des réactions indésirables étaient légères ou modérées (grade 1 ou 2). Le traitement par Yervoy a été abandonné en raison de réactions indésirables chez 10 % des patients; la colite et la diarrhée ont été les réactions indésirables entraînant le plus fréquemment l'arrêt du traitement par Yervoy.

Le Tableau 11 présente les réactions indésirables signalées chez au moins 1 % des patients traités par Yervoy à raison de 3 mg/kg au cours de l'étude pivot MDX-010-20.

Tableau 11 : Réactions indésirables signalées chez au moins 1 % des patients traités par Yervoy à raison de 3 mg/kg dans le cadre de l'étude MDX-010-20 (phase d'induction)

	Nombre de patients (%)					
	Yervoy 3 mg/kg n = 131		Yervoy 3 mg/kg + gp100 [a] n = 380		gp100[a] n = 132	
Classe de système organique/ terme privilégié	**Tous grades**	**Grade 3 ou 4**	Tous grades	Grade 3 ou 4	Tous grades	Grade 3 ou 4
Troubles gastro-intestinaux						
Diarrhée	**35 (27)**	**6 (5)**	111 (29)	13 (3)	18 (14)	1 (0,8)
Nausées	**30 (23)**	**0**	71 (19)	1 (0,3)	23 (17)	0
Vomissements	**16 (12)**	**0**	34 (9)	1 (0,3)	9 (7)	1 (0,8)
Douleurs abdominales	**14 (11)**	**0**	38 (10)	1 (0,3)	9 (7)	0
Colite	**10 (8)**	**7 (5)**	19 (5)	11 (3)	1 (0,8)	0
Constipation	**3 (2)**	**0**	17 (4)	0	2 (2)	0
Hémorragie gastro-intestinale	**2 (2)**	**0**	8 (2)	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Reflux gastro-œsophagien pathologique	**1 (0,8)**	**0**	4 (1)	0	3 (2)	0
Affections des tissus cutanés et sous-cutanés						
Prurit	**34 (26)**	**0**	69 (18)	1 (0,3)	14 (11)	0
Rash	**34 (26)**	**1 (0,8)**	77 (20)	6 (2)	8 (6)	0
Érythème	**7 (5)**	**0**	18 (5)	1 (0,3)	4 (3)	0

Alopécie	**2 (2)**	**0**	3 (0,8)	0	0	0
Sueurs nocturnes	**2 (2)**	**0**	7 (2)	0	0	0
Vitiligo	**2 (2)**	**0**	13 (3)	0	1 (0,8)	0
Dermatite	**1 (0,8)**	**0**	5 (1)	1 (0,3)	0	0
Urticaire	**1 (0,8)**	**0**	9 (2)	0	1 (0,8)	0
Sécheresse de la peau	**0**	**0**	6 (2)	0	2 (2)	0
Troubles généraux et réactions au point d'administration						
Fatigue	**31 (24)**	**6 (5)**	89 (23)	10 (3)	26 (20)	2 (2)
Pyrexie	**11 (8)**	**0**	41 (11)	1 (0,3)	9 (7)	0
Frissons	**7 (5)**	**0**	12 (3)	1 (0,3)	6 (5)	0
Asthénie	**6 (5)**	**2 (2)**	15 (4)	0	5 (4)	1 (0,8)
Réaction au point d'injection	**5 (4)**	**0**	185 (49)	5 (1)	50 (38)	0
Œdème	**5 (4)**	**1 (0,8)**	11 (3)	0	2 (2)	0
Douleur	**2 (2)**	**0**	8 (2)	0	4 (3)	0
Troubles métaboliques et nutritionnels						
Diminution de l'appétit	**15 (11)**	**0**	39 (10)	1 (0,3)	8 (6)	1 (0,8)
Déshydratation	**2 (2)**	**0**	7 (2)	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Hypokaliémie	**1 (0,8)**	**0**	4 (1)	0	0	0
Troubles musculosquelettiques						
Douleurs musculosquelettiques[b]	**6 (5)**	**0**	33 (9)	4 (1)	10 (8)	1 (0,8)
Arthralgie	**5 (4)**	**1 (0,8)**	12 (3)	0	4 (3)	0
Myalgie	**5 (4)**	**0**	24 (6)	0	3 (2)	0
Spasmes musculaires	**1 (0,8)**	**0**	5 (1)	0	2 (2)	0
Troubles vasculaires						
Bouffées de chaleur	**6 (5)**	**0**	8 (2)	0	0	0
Hypotension	**4 (3)**	**2 (2)**	6 (2)	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Bouffées vasomotrices	**1 (0,8)**	**0**	4 (1)	0	4 (3)	0

Évaluations						
Diminution du poids	**4 (3)**	**0**	10 (3)	0	2 (2)	0
Augmentation du taux d'ALT	**2 (2)**	**0**	3 (0,8)	2 (0,5)	2 (2)	0
Baisse du taux sanguin de corticotrophine	**2 (2)**	**1 (0,8)**	0	0	0	0
Augmentation du taux d'AST	**1 (0,8)**	**0**	4 (1)	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Troubles endocriniens						
Hypopituitarisme	**5 (4)**	**4 (3)**	5 (1)	4 (1)	0	0
Insuffisance surrénalienne	**2 (2)**	**0**	2 (0,5)	2 (0,5)	0	0
Hyperthyroïdie	**2 (2)**	**0**	3 (0,8)	0	0	0
Hypothyroïdie	**2 (2)**	**0**	6 (2)	1 (0,3)	2 (2)	0
Troubles du système nerveux						
Céphalées	**6 (5)**	**1 (0,8)**	30 (8)	2 (0,5)	8 (6)	1 (0,8)
Étourdissements	**1 (0,8)**	**0**	7 (2)	0	5 (4)	0
Léthargie	**0**	**0**	4 (1)	0	1 (0,8)	0
Neuropathie sensorielle périphérique	**0**	**0**	9 (2)	0	2 (2)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Toux	**4 (3)**	**0**	12 (3)	1 (0,3)	2 (2)	0
Dyspnée	**2 (2)**	**1 (0,8)**	6 (2)	1 (0,3)	3 (2)	1 (0,8)
Troubles sanguins et lymphatiques						
Anémie	**2 (2)**	**0**	20 (5)	2 (0,5)	2 (2)	1 (0,8)
Troubles oculaires						
Vision trouble	**3 (2)**	**0**	4 (1)	0	2 (2)	0
Uvéite	**2 (2)**	**0**	1 (0,3)	0	1 (0,8)	0
Troubles hépatobiliaires						
Fonction hépatique anormale	**2 (2)**	**1 (0,8)**	3 (0,8)	0	4 (3)	3 (2)
Troubles rénaux et urinaires						
Insuffisance rénale	**2 (2)**	**1 (0,8)**	0	0	1 (0,8)	0

Néoplasmes bénins, malins et non précisés						
Douleur liée à la tumeur	**2 (2)**	**0**	4 (1)	0	1 (0,8)	0

a L'association Yervoy + gp100 n'est pas un schéma thérapeutique recommandé. Le vaccin peptidique gp100 est un agent témoin expérimental. Voir la section 4 Posologie et administration pour la posologie recommandée.

b « Douleurs musculosquelettiques » 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.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

Deux études menées chez l'enfant (NCI17458/CA184070 et CA184178) incluaient 45 sujets âgés de 2,4 à 21,8 ans qui présentaient des tumeurs solides au stade avancé, y compris le mélanome. Quatre doses de Yervoy ont été étudiées, soit 1, 3, 5 et 10 mg/kg. Le produit a été administré toutes les 3 semaines, pour un total de 4 doses. Parmi tous les sujets des études, 32 étaient âgés de 12 ans et plus et 5 d'entre eux ont reçu la dose de 3 mg/kg. En plus des réactions indésirables observées chez les adultes, une diminution du nombre de lymphocytes, une prolongation du temps de céphaline activé (TCA), une hyperglycémie et un épanchement pleural ont été observés dans ces 2 études. En raison des données limitées chez les enfants, l'innocuité de Yervoy dans cette population n'a pas été pleinement établie. Chez les enfants et les adolescents âgés de 12 ans et plus, l'incidence des réactions indésirables graves (grade 3 ou 4) et des réactions indésirables à médiation immunitaire graves (grade 3 ou 4) à certaines doses a été numériquement supérieure à l'incidence chez les adultes. Les réactions indésirables à médiation immunitaire graves (grade 3 ou 4) suivantes ont été le plus fréquemment observées chez les enfants : réactions hépatiques, pancréatiques et gastro-intestinales ainsi que maladies auto-immunes. Aucune donnée sur les enfants âgés de moins de 12 ans n'a été colligée.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Dans le cadre de l'étude MDX-010-020, les réactions indésirables additionnelles suivantes ont été signalées chez moins de 1 % des patients traités par Yervoy à raison de 3 mg/kg en monothérapie ou en association avec le vaccin gp100 (excluant les termes des réactions indésirables à médiation immunitaire présentés au Tableau 12) :

Effets indésirables moins fréquents identifiés lors des essais cliniques (0.1 - <1%)
Épreuves de laboratoire : augmentation de la bilirubine sanguine, résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique, augmentation du taux de lipase, augmentation du taux d'amylase, diminution du cortisol sanguin, augmentation de la créatinine sanguine, augmentation de la thyréostimuline sanguine
Infections et infestations : septicémie, choc septique, conjonctivite, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies respiratoires inférieures
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes) : syndrome paranéoplasique
Troubles cardiaques : angiopathie, fibrillation auriculaire, arythmie
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : aménorrhée, hypogonadisme, diminution de la libido
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : nécrolyse épidermique toxique (incluant le Syndrome de Stevens Johnson), angéite leucocytoclasique
Troubles du Métabolisme et de la nutrition : syndrome de lyse tumorale, hypophosphatémie, hyponatrémie

Troubles hépatobiliaires : hépatite, insuffisance hépatique, hépatomégalie
Troubles du système immunitaire : hypersensibilité
Troubles du système nerveux : syndrome de Guillain-Barré, neuropathie périphérique, tremblements, ataxie, neuropathie crânienne, myoclonie, œdème cérébral
Troubles du système sanguin et lymphatique : anémie hémolytique, neutropénie, thrombocytopénie
Troubles gastro-intestinaux : perforation gastro-intestinale, perforation intestinale, perforation du gros intestin, péritonite, gastro-entérite, ictère
Troubles généraux et réactions au point d'administration : défaillance polyviscérale, réaction liée à la perfusion
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthrite, pseudopolyarthrite rhizomélique
Troubles oculaires : douleur oculaire, sensation de corps étranger dans les yeux, iritis, hémorragie du vitré, diminution de l'acuité visuelle
Troubles psychiatriques : dépression, état confusionnel, altérations des fonctions mentales
Troubles rénaux et urinaires : infection des voies urinaires
Troubles respiratoires, thoraciques et mediastinaux : insuffisance respiratoire, rhinite allergique, syndrome de détresse respiratoire aigu
Troubles vasculaires : hypotension orthostatique

Le Tableau 12 présente l'incidence des réactions indésirables à médiation immunitaire graves, potentiellement mortelles ou mortelles, selon le groupe de traitement par Yervoy, dans le cadre de l'étude MDX-010-20.

Tableau 12 : Réactions indésirables à médiation immunitaire graves à mortelles dans le cadre de l'étude MDX-010-20 (durant la phase d'induction)

	Nombre de patients (%)	
	Yervoy 3 mg/kg n = 131	Yervoy 3 mg/kg + gp100[a] n = 380
Toute réaction indésirable d'ordre immunitaire	**19 (15)**	47 (12)
Entérocolite[b,c]	**9 (7)**	25 (7)
Hépatotoxicité[b]	**1 (0,8)**	7 (2)
Dermatite[b]	**3 (2)**	10 (3)
Neuropathie[b]	**1 (0,8)**	1 (0,3)
Endocrinopathie	**5 (4)**	4 (1)
Hypopituitarisme	**5 (4)**	4 (1)
Insuffisance surrénalienne	**0**	2 (0,5)
Autre		
Pneumonite	**0**	1 (0,3)

	Nombre de patients (%)	
	Yervoy 3 mg/kg n = 131	Yervoy 3 mg/kg + gp100[a] n = 380
Méningite	**0**	1 (0,3)
Néphrite	**1 (0,8)**	0
Éosinophilie[d,e]	**1 (0,8)**	0
Péricardite[b,d]	**0**	1 (0,3)

a L'association Yervoy + gp100 n'est pas un schéma thérapeutique recommandé. Le vaccin peptidique gp100 est un agent témoin expérimental. Voir la section 4 Posologie et administration pour la posologie recommandée.
b Y compris les réactions d'issue fatale.
c Y compris la perforation intestinale.
d Cause sous-jacente non établie.
e Réaction s'étant manifestée après l'induction

Cinq patients ont présenté des réactions indésirables à médiation immunitaire qui se sont manifestées plus de 2 mois après l'administration de la dernière dose de Yervoy. Tous ces patients avaient déjà présenté des réactions indésirables à médiation immunitaire similaires pendant l'étude et 4 d'entre eux avaient été traités par des corticostéroïdes. Un de ces 5 patients est décédé à la suite d'une perforation du gros intestin environ 5 mois après l'administration de la dernière dose de Yervoy et au moins 1 mois après avoir reçu de la dacarbazine et du témozolomide. Un autre patient a présenté une entérocolite grave et une dermatite modérée environ 3 mois et 4,5 mois, respectivement, après l'administration de la dernière dose de Yervoy. Ces deux réactions indésirables ont complètement disparu. Les réactions indésirables à médiation immunitaire chez les trois autres patients ont été d'intensité modérée et comprenaient notamment l'hypothyroïdie, l'entérocolite et la dermatite, qui se sont manifestées entre 2,5 et 10,5 mois après l'administration de la dernière dose de Yervoy.

De nouvelles réactions indésirables à médiation immunitaire se sont manifestées chez cinq patients pendant qu'ils recevaient une corticothérapie à forte dose pour traiter une réaction indésirable à médiation immunitaire apparue antérieurement. La nouvelle réaction indésirable à médiation immunitaire est survenue chez trois patients le jour de l'instauration de la corticothérapie à forte dose et après un et quatre jours de traitement chez les deux autres patients.

Le Tableau 13 présente un résumé des réactions indésirables à médiation immunitaire graves à mortelles et de l'issue du traitement chez les patients ayant reçu des corticostéroïdes à fortes doses ou de l'infliximab.

Tableau 13 : Administration de corticostéroïdes à action générale à fortes doses chez les patients ayant présenté des réactions indésirables à médiation immunitaire de grade 3 à 5 : patients recevant

l'un des deux schémas thérapeutiques de Yervoy (n = 511)

	Nombre (%) de patients ayant présenté des réactions indésirables à médiation immunitaire de grade 3 à 5 (n = 511)	**Nombre de patients ayant reçu des corticostéroïdes à fortes doses/ Nombre (%) de patients ayant présenté des réactions indésirables à médiation immunitaire de grade 3 à 5**
Réactions indésirables à médiation immunitaire de grade 3 à 5	**66 (13 %)**	**44/66 (67%)**
Entérocolite à médiation immunitaire	34 (7 %)	29/34 (85%)
Hépatite à médiation immunitaire	8 (2 %)	2/8 (25%)
Dermatite à médiation immunitaire	13 (3 %)	7/13 (54%)
Neuropathie à médiation immunitaire	2 (0,4 %)	1/2 (50%)
Endocrinopathie à médiation immunitaire	9 (2 %)	6/9 (67%)
Autres réactions indésirables à médiation immunitaire	4 (0,8 %)	2/4 (50%)

Abandon du traitement en raison de réactions indésirables à médiation immunitaire de grade 3 à 5[a]	**Nombre de patients ayant abandonné le traitement/nombre de patients ayant présenté des réactions indésirables à médiation immunitaire de grade 3 à 5 (%)**
Entérocolite à médiation immunitaire	17/34 (50 %)
Hépatite à médiation immunitaire	2/8 (25 %)
Dermatite à médiation immunitaire	1/13 (8 %)
Neuropathie à médiation immunitaire	0
Endocrinopathie à médiation immunitaire	1/9 (11 %)
Autres réactions indésirables à médiation immunitaire	2/4 (50 %)

Résultats cliniques à la suite du traitement par des corticostéroïdes à fortes doses	**Nombre de patients chez qui la réaction s'est résolue ou ne s'est pas résolue/Nombre de patients ayant reçu des corticostéroïdes à fortes doses (%)**					
	Réaction résolue	**Réaction non résolue – Dernier grade signalé**				
		Grade 1	**Grade 2**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Mortelle**
Entérocolite à médiation immunitaire	21/29 [b] (72 %)	0	1/29 (3 %)	4/29 (14 %)	1/29 (3 %)	2/29 (7 %)

Hépatite à médiation immunitaire	2/2 (100 %)	0	0	0	0	0
Dermatite à médiation immunitaire	6/7 (86 %)	0	0	0	0	1/7 [c] (14 %)
Neuropathie à médiation immunitaire	1/1 (100 %)	0	0	0	0	0
Endocrinopathie à médiation immunitaire	3/6[d] (50 %)	0	1/6 (17 %)	1/6 (17 %)	0	0
Autres réactions indésirables à médiation immunitaire	2/2 (100 %)	0	0	0	0	0

	Nombre de patients chez qui la réaction s'est résolue ou ne s'est pas résolue/Nombre de patients ayant reçu de l'infliximab (%)					
Résultats cliniques à la suite du traitement par l'infliximab	**Réaction résolue**	**Réaction non résolue – Dernier grade signalé**				
		Grade 1	**Grade 2**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Mortelle**
Entérocolite à médiation immunitaire	6/6 (100 %)	0	0	0	0	0

a Avec ou sans corticostéroïdes à fortes doses

b Chez un des 21 patients, on a observé une résolution de l'entérocolite après un traitement par des corticostéroïdes, mais le patient est décédé 4 mois plus tard (5 mois après la dernière dose de Yervoy) à la suite d'une perforation du gros intestin. Le patient avait reçu deux chimiothérapies après l'arrêt du traitement par Yervoy et avant la survenue de la perforation du gros intestin qui s'est révélée mortelle.

c Un patient a présenté une nécrolyse épidermique toxique dont le dernier grade consigné après le traitement par des corticostéroïdes était de 4. Ce patient est décédé ultérieurement à la suite d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Le patient présentait des métastases pulmonaires au départ et on avait diagnostiqué chez lui une pneumonie de grade 4 avant la survenue du SDRA. Ce cas a été inclus parmi les cas de dermatite à médiation immunitaire mortelle dans le Tableau 13 puisqu'on ne pouvait exclure la possibilité que la nécrolyse épidermique toxique ait contribué à l'issue fatale.

d Trois des six cas d'endocrinopathie à médiation cellulaire ne se sont pas résolus. Deux cas de réaction non résolue sont présentés dans le tableau. Un autre patient a présenté une résolution (grade 0) selon l'évaluation de l'investigateur; cependant, la réaction a été considérée comme étant non résolue, car le patient a dû recevoir une hormonothérapie substitutive de longue durée.

Décès

Parmi les patients qui ont reçu Yervoy en monothérapie (n = 131) ou Yervoy en association avec le vaccin gp100 (n = 380) dans le cadre de l'étude MDX-010-20, 8 (1,6 %) sont décédés à la suite de réactions indésirables à médiation immunitaire : 2 (1,5%) de ces décès sont survenus dans le groupe ayant reçu Yervoy en monothérapie (perforation du gros intestin et insuffisance hépatique) et 6 (1,6%), dans le groupe ayant reçu Yervoy en association avec le vaccin gp100 (nécrolyse épidermique toxique avec syndrome de détresse respiratoire aiguë; colite avec perforation gastro-intestinale; perforation intestinale; défaillance polyviscérale due à une péritonite; syndrome de Guillain-Barré; et épanchement péricardique [péricardite]).

En outre, 5 (1,0%) patients traités par Yervoy sont décédés : 2 (1.5%) dans le groupe ayant reçu Yervoy en monothérapie (angiopathie; infection et insuffisance rénale avec choc septique) et 3 (0,8%) dans le

groupe ayant reçu Yervoy en association avec le vaccin gp100 (septicémie; myélofibrose; colite grave et hyponatrémie associées à une septicémie mortelle).

Autres études

Le profil d'innocuité de Yervoy à 3 mg/kg qui a été observé dans le cadre d'essais cliniques de phase II et III chez des patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie (n = 75; traités) et d'une étude d'observation rétrospective (n = 120) chez des patients jamais traités (c.-à-d. n'ayant jamais reçu de chimiothérapie, d'inhibiteurs de BRAF ou d'immunothérapie) était comparable à celui observé chez les patients atteints d'un mélanome au stade avancé ayant déjà été traités.

Les réactions indésirables graves décrites ci-dessous ont également été signalées chez les patients atteints d'un mélanome au stade avancé traités par Yervoy dans le cadre des études cliniques (indépendamment de la dose ou du schéma thérapeutique; n = 1 498, sauf indication contraire). Les réactions indésirables présentées dans une autre partie de cette section ont été exclues.

Troubles gastro-intestinaux

0,1 % - < 1 % – pancréatite

< 0,1 % – œsophagite[a], ulcère intestinal important, pancréatite (auto-immune)[a], inflammation des muqueusesa, péritonite (infectieuse)[a]

Troubles généraux et réactions au point d'administration

< 0,1 % – syndrome pseudogrippal (symptômes)[a], syndrome de réaction inflammatoire généralisée[a]

Évaluations

< 0,1 % – augmentation du taux sanguin de phosphatases alcalines[a], augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase[a], anomalie du taux sanguin de prolactine[a]

Troubles endocriniens

< 0,1 % – thyroïdite auto-immune, hyperpituitarisme, insuffisance corticosurrénale secondaire

Troubles métaboliques et nutritionnels

< 0,1 % – alcalose

Troubles hépatobiliaires

0,1 % - < 1 % – hépatite auto-immune

Troubles du système nerveux

0,1 % - < 1 % – dysarthrie

< 0,1 % – méningisme, myasthénie grave[a], méningite (aseptique)a, neuropathie centrale auto-immune (encéphalite)a, névrite optique[a]

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique

< 0,1 % – polycythémie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

0,1 % - < 1 % – infiltration pulmonaire

Troubles de l'appareil musculosquelettique et des tissus conjonctifs

<0,1% - polymyosite[a], myosite[a]

Troubles oculaires

< 0,1 % – épisclérite, œdème oculaire, sclérite, myosite oculaire[a]

Troubles rénaux et urinaires

0,1 % - < 1 % – hématurie

< 0,1 % – néphrite auto-immune, protéinurie, acidose tubulaire rénale

Troubles vasculaires

< 0,1 % – ischémie périphérique, phénomène de Raynaud, artérite temporale, angéite

Troubles du système immunitaire

<0,1% - sarcoidose[a]

< 0,01 % – réaction anaphylactique (choc)[a]

Troubles cardiaques

< 0,1 % – cardiomyopathie, myocardite, épanchement péricardique (péricardite)a

Troubles de l'oreille

<0,1% – hypoacousie neurosensorielle[a]

[a] Évènements rapportés dans le cadre d'études cliniques portant sur le développement autre que le mélanome

D'autres réactions indésirables ont été signalées lors des essais cliniques menés chez des patients atteints de mélanome. Ces réactions additionnelles sont toutes survenues à une fréquence inférieure à 1 % : eczéma, syncope, modification de la couleur des cheveux et syndrome de libération de cytokines.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets suivants ont été observés après l'autorisation de commercialisation de Yervoy ou Yervoy en association avec le nivolumab. 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.

De très rares cas de syndrôme d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS Syndrome) ont été signalés après la commercialisation de Yervoy.

Trouble cardiaque : péricardite

Troubles endocriniens : hypoparathyroïdie

Troubles gastro-intestinaux : stomatite (peu fréquent)

Troubles oculaires : syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada; décollement séreux de la rétine

Troubles sanguins et lymphatiques : lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH), anémie hémolytique auto-immune.

Troubles du système immunitaire : maladie du greffon contre l'hôte, rejet d'une greffe d'organe (voir 7 Mises en garde et précautions).

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal humain qui n'est pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 (CYP) ou par d'autres enzymes métabolisant les médicaments. Lors d'une étude sur les interactions médicamenteuses pendant laquelle Yervoy a été administré seul ou en association avec une chimiothérapie (dacarbazine ou paclitaxel/carboplatine) à des patients atteints d'un mélanome au stade avancé n'ayant jamais été traités, l'ipilimumab n'a pas entraîné d'effet d'importance clinique observable sur la pharmacocinétique des substrats du CYP1A2, du CYP2E1, du CYP2C8 et du CYP3A4 lorsqu'il était administré en concomitance avec ces substrats (paclitaxel/carboplatine, dacarbazine ou son métabolite, l'amino-5 imidazole-4 carboxamide [AIC]).

Exception faite du traitement des réactions indésirables à médiation immunitaire, les immunosuppresseurs à action générale, y compris les corticostéroïdes à action générale, devraient être évités puisqu'ils peuvent altérer l'activité pharmacodynamique de l'ipilimumab.

On sait que la prise d'anticoagulants accroît le risque d'hémorragie gastro-intestinale. Puisque l'hémorragie gastro-intestinale est une réaction indésirable associée à l'ipilimumab, une surveillance étroite s'impose chez les patients qui doivent recevoir une anticoagulothérapie concomitante (voir 8 Effets indésirables).

Lors de l'utilisation de Yervoy en association avec le nivolumab, consulter la monographie de produit du nivolumab pour obtenir de plus amples renseignements sur ce médicament.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction médicament-comportement n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

La protéine CTLA-4 est un régulateur important de l'activité des lymphocytes T. L'ipilimumab, un anticorps monoclonal humain, est un inhibiteur immunitaire du point de contrôle CTLA-4 qui bloque les signaux inhibiteurs des lymphocytes T déclenchés par cette voie de signalisation, augmentant ainsi le nombre de lymphocytes T effecteurs qui se mobilisent pour déclencher une attaque directe contre les cellules tumorales. Le blocage du CTLA-4 peut également réduire la fonction des lymphocytes T régulateurs, ce qui peut accroître la réponse immunitaire antitumorale. L'ipilimumab peut causer une déplétion sélective des lymphocytes T régulateurs au foyer tumoral, entraînant une augmentation du ratio lymphocytes T effecteurs /lymphocytes T régulateurs dans les tumeurs favorisant ainsi la mort des cellules tumorales.

10.2 Pharmacodynamie

L'activité pharmacodynamique de Yervoy n'est pas entièrement élucidée. Chez les patients atteints d'un mélanome ayant reçu un traitement par Yervoy, le nombre absolu moyen des lymphocytes dans le sang périphérique a augmenté durant toute la période d'ajustement posologique du traitement d'induction. Dans les études de phase II, cette augmentation a été liée à la dose. Dans l'étude MDX-010-20 (voir la section 14 Études cliniques), l'administration de Yervoy, avec ou sans le gp100, à raison de 3 mg/kg a augmenté le nombre absolu de lymphocytes durant toute la période d'ajustement posologique du traitement d'induction, mais aucune variation significative du nombre absolu de lymphocytes n'a été observée dans le groupe témoin de patients qui avaient reçu uniquement le vaccin peptidique expérimental gp100.

Dans le sang périphérique des patients atteints d'un mélanome, une augmentation moyenne du pourcentage de lymphocytes T CD4+ et CD8+ HLA-DR+ et une diminution moyenne du pourcentage des lymphocytes T CD4+ et CD8+ naïfs (CCR7+ CD45RA+) ont été observées après le traitement par Yervoy, ce qui est conforme au mécanisme d'action du médicament. Une augmentation moyenne du pourcentage de lymphocytes T CD4+ et CD8+ à mémoire centrale (CCR7+ CD45RA-) ainsi qu'une faible (mais significative) augmentation moyenne du pourcentage de lymphocytes T CD8+ à mémoire effectrice (CCR7- CD45RA-) ont également été observées après le traitement par Yervoy.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'ipilimumab a été étudiée chez 785 patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique ayant reçu des doses d'induction allant de 0,3 à 10 mg/kg, administrées une fois toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses. Parmi les 785 patients traités, 30 (3,8 %) ont été soumis à une évaluation intensive des paramètres pharmacocinétiques. Les données obtenues par échantillonnage intensif chez 30 patients atteints de mélanome avancé ont été soumises à une analyse pharmacocinétique non compartimentale.

Tableau 14 : Statistiques sommaires des paramètres pharmacocinétiques chez les sujets soumis à

de nombreux prélèvements sanguins

Jour de l'étude	Demi-vie (jour) Moyenne (ÉT) [N]	CL (mL/h/kg) Moyenne géométrique (IC à 95 %) [N]	Vss (mL/kg) Moyenne géométrique (IC à 95 %) [N]
1	9,45 (3,17) [18]	0,218 (0,180;0,265) [15]	68,3 (57,2;81,6) [15]
43	15,44 (6,90) [30]	0,129 (0,105,0,146) [28]	62,0 (56,2,68,5) [28]

Les paramètres pharmacocinétiques sont résumés dans le Tableau 14 ci-dessus. La demi-vie terminale moyenne (ET) de l'ipilimumab était de 15,4 (6,90) jours, la clairance moyenne (IC à 95 %) étaient de 0,218 (0,180, 0,265) mL/h/kg au jour 1 et de 0,129 (0,105, 0,146) mL/h/kg au jour 43 et le volume de distribution moyen (IC à 95 %) à l'état d'équilibre était de 68,3 (57,2, 81,6) mL/kg au jour 1 et de 62,0 (56,2, 68,5) mL/kg au jour 43. Le faible volume de distribution à l'état d'équilibre montre que l'ipilimumab est principalement confiné au liquide extracellulaire, ce qui concorde avec son poids moléculaire élevé. Les concentrations sériques minimales et maximales moyennes d'ipilimumab sont présentées au Tableau 15.

Les concentrations maximale (Cmax) et minimale (Cmin) de l'ipilimumab se sont révélées proportionnelles à la dose dans l'intervalle des doses évaluées. Après l'administration de doses multiples de Yervoy toutes les 3 semaines, une accumulation systémique a été observée, telle que le démontre un indice d'accumulation (IA) de 1,37 fois ou moins pour la Cmax et la Cmin. En outre, les concentrations à l'état d'équilibre de l'ipilimumab sont atteintes dans une proportion de 95 % après la quatrième dose de Yervoy administré toutes les trois semaines.

Tableau 15 : Résumé des concentrations sériques maximale (Cmax) et minimale (Cmin) observées pour l'ipilimumab dans les études (CA184004, CA184007, CA184008, CA184022, CA184024 et

CA184078)

Paramètre	0,3 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg
C_{max} (µg/mL) (Dose du jour 1)	5,18 ± 1,20 (n = 32)	72,58 ± 105,94 (n = 74)	188,24 ± 44,60 (n = 515)
C_{max} (µg/mL) (Dose du jour 43)	6,63 ± 1,48 (n = 31)	74,78 ± 55,85 (n = 68)	227,62 ± 133,78 (n = 395)
$C_{max\ IA}$ (Jour 43/jour 1)	1,37 ± 0,772 (n = 22)	1,26 ± 0,814 (n = 48)	1,33 ± 1,520 (n = 332)
C_{min} (µg/mL) (Dose du jour 1)	S.O.	S.O.	39,2 ± 8,2 (n = 6)
C_{min} (µg/mL) (Dose du jour 43)	2,1 ± 1,1 (n = 30)	18,93 ± 10,61 (n = 63)	53,094 ± 26,01 (n = 363)
$C_{min\ IA}$ (Jour 43/jour 1)	S.O.	S.O.	1,36 ± 0,45 (n = 3)

Remarque : La valeur de la concentration à la fin de la perfusion correspond à la Cmax.
Comprend tous les patients soumis à une évaluation pharmacocinétique par échantillonnage restreint et riche.

Absorption

L'ipilimumab est administré par voie intraveineuse et est donc immédiatement et complètement biodisponible.

Distribution

Le volume de distribution moyen (IC à 95 %) à l'état d'équilibre était de 68,3 (57,2, 81,6) mL/kg au jour 1 et de 62,0 (56,2, 68,5) mL/kg au jour 43. Le faible volume de distribution à l'état d'équilibre montre que l'ipilimumab est principalement confiné au liquide extracellulaire, ce qui concorde avec son poids moléculaire élevé. Les concentrations sériques minimales et maximales moyennes d'ipilimumab sont présentées au Tableau 14 ci-haut.

Métabolisme

La voie métabolique de l'ipilimumab n'a pas été caractérisée.

Élimination

La demi-vie terminale moyenne (ET) de l'ipilimumab était de 15,4 (6,90) jours, la clairance moyenne (IC à 95 %) étaient de 0,218 (0,180, 0,265) mL/h/kg au jour 1 et de 0,129 (0,105, 0,146) mL/h/kg au jour 43. Les concentrations sériques minimales et maximales moyennes d'ipilimumab sont présentées au Tableau 14 ci-haut.

Populations et états pathologiques particuliers

Aucune étude contrôlée n'a été menée pour évaluer la pharmacocinétique de l'ipilimumab chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique ou rénale.

On a analysé les données de diverses études portant sur 785 patients atteints de mélanome et ayant reçu une ou de multiples perfusions de Yervoy à la dose de 0,3, 3 ou 10 mg/kg. Selon les analyses pharmacocinétiques de population, les covariables d'insuffisance rénale légère ou modérée préexistante, d'insuffisance hépatique légère préexistante ou d'administration antérieure d'un traitement anticancéreux à action générale n'ont pas eu d'effet sur le paramètre de la clairance dans le modèle pharmacocinétique de population de l'ipilimumab.

- **Enfants et adolescents**:

  L'efficacité de Yervoy chez les enfants n'a pas été établie. L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada. Yervoy a fait l'objet de deux essais chez les enfants; au total, 45 enfants y ont participé, dont 17 adolescents âgés de 12 ans et plus présentant un mélanome avancé.
  Yervoy a été évalué dans le cadre d'un essai de détermination de la dose chez des enfants présentant des tumeurs solides malignes non traitables, récidivantes ou réfractaires ainsi que dans le cadre d'une étude ouverte chez des adolescents atteints de mélanome malin de stade 3 ou 4 non résécable ayant déjà été traités ou non (voir la section 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents). L'analyse pharmacocinétique de population regroupant les données disponibles provenant de 565 patients ayant participé à 4 études de phase II menées chez les adultes (n = 521) et à 2 études menées chez les enfants (n = 44) a montré une corrélation positive entre la covariable du poids corporel initial et le paramètre de la clairance dans le modèle pharmacocinétique de population de l'ipilimumab. Cette observation justifie une posologie fondée sur le poids. La covariable de l'âge (de 2 à 87 ans) n'a eu aucun effet sur le paramètre de la clairance dans le modèle pharmacocinétique de population de l'ipilimumab. Les taux d'exposition normalisés (Cmin, Cmax) ont été comparables chez les adolescents et les adultes, tel qu'il est indiqué ci-dessous. Cette analyse a montré qu'à la dose de 3 mg/kg, l'exposition chez les adolescents était comparable à celle observée chez les adultes.

  Tableau 16 : Résumé des valeurs de la clairance (CL) et des concentrations sériques maximale (Cmax) et minimale (Cmin) associées à l'ipilimumab chez les adolescents et les adultes inclus dans l'analyse pharmacocinétique de population

Plage d'âge (années)	Nombre de sujets	CL (mL/h)	Cmin** (ug/mL [mg/kg])*	Cmax** (ug/mL [mg/kg])*
De 12 à < 18	26	8,72	6,95 [53 %]	26,7 [26 %]
De 18 à 87	530	14,7	5,05 [50,1 %]	24 [17,7 %]

  (*) Moyenne géométrique, dose normalisée (CV %)

(**) Concentrations maximale (Cmax) et minimale (Cmin) de l'ipilimumab à l'état d'équilibre

L'innocuité et l'efficacité de Yervoy n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique. Selon les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population portant sur des patients atteints d'un mélanome métastatique, la présence d'une insuffisance hépatique légère préexistante (taux de bilirubine totale de 1,0 à 1,5 fois la LSN ou taux d'AST supérieur à la LSN, selon les critères d'évaluation du dysfonctionnement hépatique du National Cancer Institute) n'a pas eu d'effet sur le paramètre de la clairance dans le modèle pharmacocinétique de population de l'ipilimumab, et aucune adaptation posologique particulière n'est jugée nécessaire. L'ipilimumab n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (taux de bilirubine totale plus de 1,5 à 3 fois la LSN et tout taux d'AST) ou grave (taux de bilirubine totale plus de 3 fois la LSN et tout taux d'AST). Il est donc impossible de déterminer l'effet sur la clairance de l'ipilimumab ou si une adaptation posologique est nécessaire chez ces patients. L'ipilimumab doit donc être administré avec prudence à ces patients (voir les sections 7 Mises en garde et précautions et 4 Posologie et administration).

10.4 Immunogénicité

Moins de 2 % des patients atteints d'un mélanome au stade avancé recevant Yervoy dans le cadre des phases II et III des études cliniques ont produit des anticorps contre l'ipilimumab. Aucun de ces patients ne présentait d'hypersensibilité ou de réactions anaphylactiques liées à la perfusion. Aucun anticorps neutralisant contre l'ipilimumab n'a été détecté. Dans l'ensemble, aucune association apparente n'a été observée entre la production d'anticorps et les réactions indésirables.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Yervoy doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °C à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. Puisque Yervoy ne contient pas d'agents de conservation, toute portion inutilisée restant dans la fiole doit être jetée.

12 Instructions particulières de manipulation du produit

Aucune

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Nom propre : ipilimumab

Formule et masse moléculaire : La formule moléculaire du produit prédominant est C6572 H10126 N1734 O2080 S40 et sa masse moléculaire prévue est de 147 991 daltons.

Formule de structure : L'ipilimumab est une immunoglobuline entièrement humaine (IgG1κ) composée de quatre chaînes polypeptidiques; deux chaînes lourdes identiques comportant principalement 447 acides aminés chacune et deux chaînes légères kappa identiques comportant 215 acides aminés chacune, liées entre elles par des ponts disulfures.

Propriétés physicochimiques : La substance médicamenteuse, l'ipilimumab, à 5 mg/mL dans du Tris-HCl à 20 mM, du chlorure de sodium à 0,1 M, du mannitol à 1,0 % p/v, de l'acide pentétique à 0,1 mM, du polysorbate 80 à 0,01 % p/v, à un pH de 7,0, est un liquide transparent à légèrement opalescent, incolore à jaune pâle. De légères particules (petit nombre) pourraient être présentes. L'absorptivité calculée de l'ipilimumab est de 1,53 mL.mg-1.cm-1.

Caractéristiques du produit :

L'ipilimumab pour perfusion est une solution aqueuse, isotonique, transparente, incolore, stérile, apyrogène et à usage unique. De légères particules (petit nombre) pourraient être présentes. L'ipilimumab pour perfusion à 50 mg/10 mL (5 mg/mL) et à 200 mg/40 mL (5 mg/mL) est présenté dans des fioles en verre au plomb de type 1 de 10 mL ou de 50 mL, respectivement, fermées avec un bouchon en butylcaoutchouc gris et scellées avec un opercule en aluminium. Le médicament est formulé à un pH de 7.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Mélanome non résécable ou métastatique

Les bienfaits de YERVOY à la dose recommandée de 3 mg/kg sur le plan de la survie globale (SG) chez les patients atteints de mélanome métastatique ou non résécable ayant déjà reçu un traitement ont été démontrés dans le cadre d'une étude de phase III (étude MDX-010-20).

Étude MDX-010-20 : Étude de phase III à double insu menée auprès de patients présentant un mélanome métastatique ou non résécable qui ont déjà reçu un traitement comprenant au moins un des médicaments suivants : IL-2, dacarbazine, témozolomide, fotémustine ou carboplatine. Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 3:1:1 pour recevoir soit Yervoy à 3 mg/kg administré en association avec un vaccin peptidique gp100 expérimental, soit Yervoy à 3 mg/mg administré en monothérapie, soit le vaccin gp100 administré seul.

L'étude était menée auprès de patients porteurs de l'antigène de type HLAA2 *0201; cet antigène d'histocompatibilité favorise la présentation de la protéine gp100 au système immunitaire. Les patients ont été admis à l'étude sans égard à leur statut mutationnel BRAF initial. Les patients présentant une maladie auto-immune active (ou ceux qui recevaient un traitement immunosuppresseur par voie générale en raison d'une greffe d'organe), un mélanome oculaire, un mélanome primitif du système nerveux central, des métastases cérébrales actives non traitées, une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), une hépatite B ou une hépatite C, et ayant un indice fonctionnel ECOG > 1 étaient exclus de l'étude. Les patients n'ayant pas de métastases hépatiques et ayant un taux initial d'AST ≥ 2 fois la LSN, les patients ayant des métastases hépatiques et ayant un taux initial d'AST > 5 fois la LSN, ainsi que les patients ayant un taux initial de bilirubine totale ≥ 2 fois la LSN étaient aussi exclus.

Yervoy associé à un placebo était administré à raison de 3 mg/kg par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines, pour un total de quatre doses. Le vaccin Gp100 associé à un placebo était administré à raison de 2 mg de peptides par injection sous-cutanée profonde toutes les 3 semaines, pour un total de quatre doses. Les patients chez qui on observait une augmentation apparente du volume tumoral avant la fin de la période d'induction et dont l'indice fonctionnel était adéquat poursuivaient le traitement d'induction s'il était toléré. Les évaluations de la réponse tumorale à Yervoy ont été effectuées après 12 et 24 semaines, puis tous les 3 mois. Les patients présentant des signes de réponse tumorale objective après 12 ou 24 semaines ont été évalués afin de confirmer la durabilité de la réponse après 16 ou 28 semaines, respectivement.

Au total, 676 patients ont été répartis aléatoirement : 137 dans le groupe Yervoy administré en monothérapie, 403 dans le groupe Yervoy associé au vaccin gp100 et 136 dans le groupe recevant le vaccin gp100 seul. Les proportions de patients traités qui ont reçu les quatre doses étaient de 67 %, de 64 % et de 59 %, respectivement. Le suivi médian était de 9,5 mois (fourchette de 0,36 à 55,06), de 9,4 mois (fourchette de 0,03 à 54,08) et de 6,2 mois (fourchette de 0,03 à 44,65), respectivement. Les caractéristiques initiales étaient bien équilibrées entre les groupes. Au total, 77 patients (12%) avaient déjà été traités pour des métastases cérébrales, qui étaient cliniquement stables au moment de l'inscription à l'étude. Le Tableau **17** présente les caractéristiques démographiques et pathologiques

initiales.

Tableau 17 : Caractéristiques initiales dans l'étude MDX-010-20

	Yervoy 3 mg/kg n = 137	Yervoy 3 mg/kg + vaccin gp100[a] n = 403	gp100[a] n = 136
Hommes	**59 %**	61 %	54 %
Femmes	**41 %**	39 %	46 %
Âge (médian)	**57 ans**	57 ans	57 ans
Stade M au moment de l'inscription à l'étude (%)			
M0	**1 %**	1 %	3 %
M1a (tissu mou)	**10 %**	9 %	8 %
M1b (poumon)	**16 %**	19 %	17 %
M1c (tous les viscères)	**73 %**	71 %	72 %
ECOG			
0 (%)	**53 %**	58 %	51 %
1 (%)	**47 %**	41 %	45 %
2 (%)	**1 %**	1 %	3 %
3 (%)	**0 %**	< 1 %	0 %
Taux initial élevé de LDH[a]	**39 %**	37 %	38 %

a L'association Yervoy + vaccin gp100 n'est pas un schéma thérapeutique recommandé. Le vaccin peptidique gp100 est un agent témoin expérimental. Voir la section 4 Posologie et administration pour la posologie recommandée.

Le critère d'évaluation principal était la survie globale (SG) dans le groupe Yervoy associé au vaccin gp100 vs le groupe recevant le vaccin gp100 seul. Les critères d'évaluation secondaires étaient la SG dans le groupe Yervoy associé au vaccin gp100 vs le groupe recevant Yervoy en monothérapie ainsi que dans le groupe recevant Yervoy en monothérapie vs le groupe recevant le vaccin gp100 seul. Le meilleur taux de réponse globale jusqu'à la semaine 24 et la durée de la réponse faisaient partie des autres critères d'évaluation secondaires.

La Figure 1 et le Tableau 18 montrent les résultats sur le plan de la survie globale.

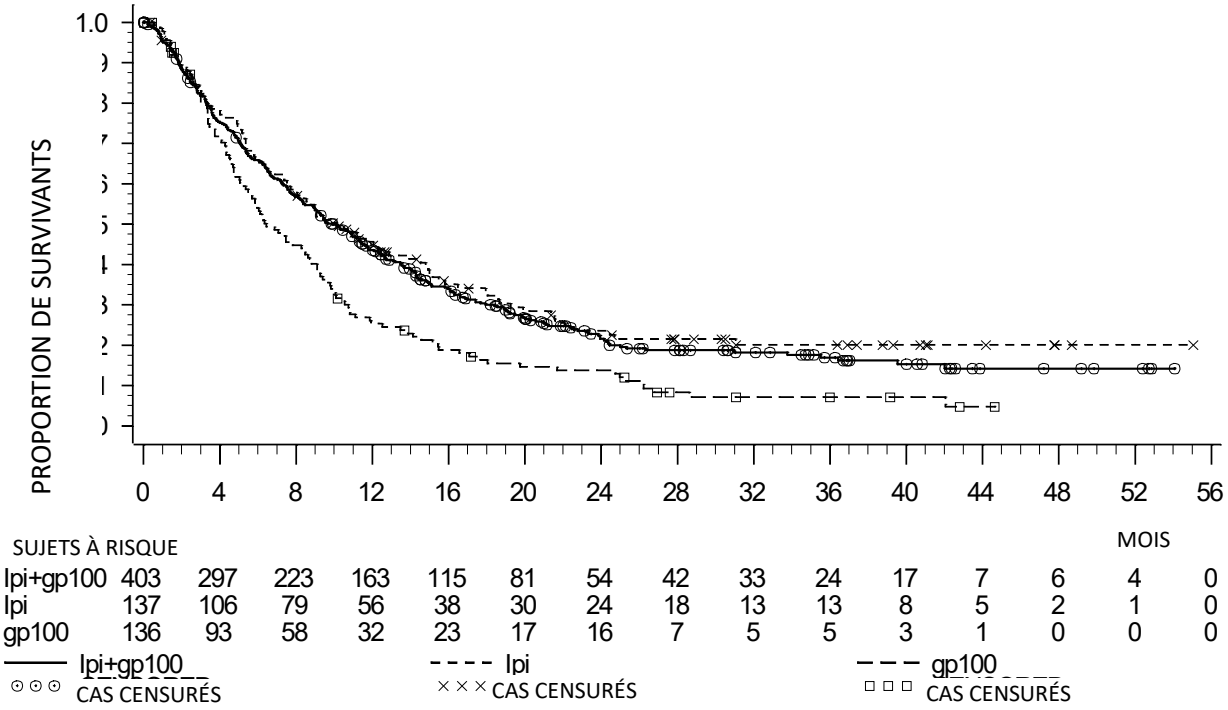

Figure 1 Survie globale dans l'étude MDX-010-20

Tableau 18 : Résumé et comparaison de la survie globale dans l'étude MDX-010-20

	Yervoy 3 mg/kg n = 137	Yervoy 3 mg/kg + vaccin gp100[a] n = 403	vaccin gp100[a] n = 136
Nombre d'événements	**100**	306	119
Médiane (mois)	**10,1**	10,0	6,4
IC à 95 % pour la médiane	**(8,0 – 13,8)**	(8,5 – 11,5)	(5,5 – 8,7)
RR *vs* vaccin gp100 (IC à 95 %)	**0,66 (0,51 – 0,87)[b]**	0,68 (0,55 – 0,85)[b]	
Valeur *p* du log par rangs *vs* vaccin gp100	**0,0026[b,c]**	0,0004[b]	
RR *vs* Yervoy (IC à 95 %)		1,04 (0,83 – 1,30)b	
Taux de survie globale à 1 an	**46%**	44%	25%

	Yervoy 3 mg/kg n = 137	Yervoy 3 mg/kg + vaccin gp100[a] n = 403	vaccin gp100[a] n = 136
Taux de survie globale à 2 ans	**24%**	22%	14%

a L'association Yervoy + vaccin gp100 n'est pas un schéma thérapeutique recommandé. Le vaccin peptidique gp100 est un agent témoin expérimental. Voir la section 4 Posologie et administration pour la posologie recommandée.

b Le modèle de Cox pour le rapport des risques (RR) et les valeurs p du log par rangs étaient stratifiés en fonction du stade M lors de la répartition aléatoire (M0, M1a, M1b vs M1c) et des antécédents de traitement par IL-2 (oui vs non).

c Les valeurs p pour la comparaison du groupe recevant Yervoy en monothérapie et du groupe recevant le vaccin gp100 seul n'ont pas été ajustées aux fins de comparaisons multiples.

Le Tableau 19 montre les résultats pour le meilleur taux de réponse globale et la durée de réponse.

Tableau 19 : Efficacité de Yervoy dans l'étude MDX-010-20

	Yervoy 3 mg/kg n = 137	**Yervoy 3 mg/kg + vaccin gp100[a] n = 403**	vaccin gp100[a] n = 136
Meilleur taux de réponse globale[b] (jusqu'à la semaine 24) % (IC à 95 %)	**10,9 % (6,3 – 17,4)**	5,7 % (3,7 – 8,4)	1,5 % (0,2 – 5,2)
RC (%)	**1,5 %**	0,2 %	0
RP (%)	**9,5 %**	5,5 %	1,5 %
MS (%)	**17,5 %**	14,4 %	9,6 %
Durée médiane de la réponse (fourchette)	**Non atteinte (2,8 – 44,2+)**	11,5 mois (1,9 – 44,4+)	Non atteinte (2,0 – 5,6+)

a L'association Yervoy + vaccin gp100 n'est pas un schéma thérapeutique recommandé. Le vaccin peptidique gp100 est un agent témoin expérimental. Voir la section 4 Posologie et administration pour la posologie recommandée.
b D'après l'évaluation de l'investigateur.

CA184045 : Lors d'une étude multicentrique ouverte de phase II menée chez des patients atteints d'un mélanome non résécable de stade III ou IV qui n'avaient pas répondu ou qui avaient présenté une intolérance à au moins un traitement antérieur à action générale, 2 751 patients ont été traités par l'ipilimumab à 3 mg/kg. Au cours de la phase d'induction, le nombre médian de doses reçues a été de 4 dans l'ensemble du groupe de l'étude. Dans le sous-groupe de patients présentant un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2 (n = 214; 212 sujets présentant un indice fonctionnel ECOG = 2), le nombre médian de doses reçues a été de 2, et 25 % des patients ont reçu le traitement d'induction en entier (quatre doses). Au total, 75 % des patients ont cessé de prendre le traitement par l'ipilimumab durant la phase d'induction, et la progression de la maladie a été la raison la plus fréquente d'abandon du traitement (67 % des patients).

CA184161 : Une étude de phase I a été menée en vue d'évaluer l'innocuité de l'administration concomitante de vémurafénib et de Yervoy chez des patients présentant un mélanome métastatique à

mutation BRAFV600 n'ayant jamais reçu d'anticorps bloquant la protéine CTLA-4 ni d'inhibiteurs de BRAF ou de MEK. Après une phase préparatoire de un mois au cours de laquelle ils ont reçu le vémurafénib en monothérapie (960 mg ou 720 mg deux fois par jour), les patients ont reçu Yervoy (3 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines) et le vémurafénib en concomitance. Parmi les dix patients ayant reçu le traitement d'association, six ont présenté une augmentation de grade 3 des taux d'ALT/AST, accompagnée chez un des patients d'une hausse de grade 3 du taux de bilirubine totale. Dans tous les cas, l'augmentation n'a pas entraîné de symptômes et elle est disparue après l'interruption ou l'abandon permanent du traitement et/ou l'administration de corticostéroïdes (voir 7 Mises en garde et précautions).

Pour obtenir des renseignements sur les études cliniques menées sur Yervoy (ipilimumab) en association avec le nivolumab, consulter la monographie du nivolumab.

15 Microbiologie

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

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale :

Toxicité de doses répétées

Dans les études de toxicité de doses intraveineuses répétées menées sur des singes, l'ipilimumab était toléré sans effets indésirables à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg/jour administrées tous les 3 jours, pour un total de 3 doses (concentrations sériques maximales ≤ 682 □g/mL), à une dose de 10 mg/kg (équivalant à environ 3 fois la dose humaine calculée à partir du poids corporel) administrée une fois par semaine pendant 1 mois (ASC moyenne [0-168 h] et ASC [0-63 jours] de 31,6 µg•h/mL et de 102,1 µg•h/mL, respectivement), à une dose de 1 mg/kg administrée une fois par semaine pendant 10 semaines, et à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour administrées environ 1 fois par mois pendant un maximum de 6 mois. Dans une étude de toxicité pharmacologie exploratoire, un des six singes a été euthanasié dans un état moribond en raison d'une colite après avoir reçu deux doses mensuelles d'ipilimumab de 10 mg/kg en association avec trois vaccins. Dans une autre étude pharmacologique, un singe recevant l'ipilimumab environ une fois par mois à raison de 10 mg/kg en association avec un autre anticorps immunomodulateur et des vaccins a présenté une dermatite/éruption cutanée quatre semaines après une période d'administration de trois mois, tandis qu'un autre singe de cette étude a présenté une réaction à la perfusion quelques minutes après avoir reçu une dose d'ipilimumab. La colite et l'éruption cutanée ont été des événements rares dans les études précliniques (~6 % des singes recevant environ une fois par mois une dose d'ipilimumab de 10 mg/kg et 3 % des singes de toutes les études sur des doses répétées). Étant donné que la réaction à la perfusion n'a pas pu être reproduire lors de la réadministration contrôlée de l'ipilimumab, le lien entre cet événement et le médicament reste incertain; toutefois, il peut se produire une libération aiguë de cytokines attribuable à une vitesse d'injection rapide.

Génotoxicité :

Étant donné qu'on ne s'attend pas à ce que de grosses protéines recombinantes comme l'ipilimumab

interagissent directement avec l'ADN ou d'autre matériel chromosomique, des études de génotoxicité n'ont pas été menées sur l'ipilimumab.

Cancérogénicité :

Aucune étude formelle sur les animaux n'a été menée pour établir le pouvoir carcinogène de l'ipilimumab. Les études de carcinogénicité ne sont généralement pas nécessaires pour les agents oncologiques destinés au traitement d'une maladie systémique au stade avancé. En dépit de l'apparition d'un trouble lymphoprolifératif mortel chez des souris transgéniques pour la protéine CTLA-4, il n'y a eu aucune lésion hyperplasique, prénéoplasique ou néoplasique dans le sang périphérique ou les tissus lymphoïdes de singes traités par l'ipilimumab dans les études de toxicologie, et ce, malgré un traitement de longue durée à une dose nettement immunostimulatrice de 10 mg/kg.

Les études non cliniques menées sur les anticorps bloquant la protéine CTLA-4 ont montré des effets anti-prolifératifs. Dans les modèles tumoraux murins, le traitement par des anticorps monoclonaux bloquant la protéine CTLA-4 a entraîné l'induction d'une réponse immunitaire antitumorale capable de retarder la croissance de la tumeur ou d'éradiquer des tumeurs établies. Dans les modèles tumoraux où le traitement anti-CTLA-4 n'était pas efficace, l'association de plusieurs modalités thérapeutiques, comme la chirurgie, la vaccination, la radiothérapie et les agents immunomodulateurs, a eu des effets synergiques dans la maîtrise de la croissance tumorale.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Des guenons gravides ont reçu de l'ipilimumab tous les 21 jours dès le début de l'organogenèse, au premier trimestre, et jusqu'à la mise bas, à des doses 2,6 ou 7,2 fois plus élevées que la dose clinique de 3 mg/kg d'ipilimumab (selon l'ASC). Aucun effet indésirable sur la reproduction lié au traitement n'a été observé pendant les deux premiers trimestres de la gestation. À partir du troisième trimestre, on a noté une incidence plus élevée, liée à la dose, d'avortement, de mortinatalité et de naissance prématurée (et, conjointement, de réduction du poids à la naissance) ainsi que de mortalité des petits dans les groupes recevant l'ipilimumab, par rapport aux animaux témoins. Des troubles du développement externe ou viscéral ont été observés dans l'appareil génito-urinaire de deux petits exposés in utero à une dose de 30 mg/kg d'ipilimumab toutes les trois semaines. Un nouveau-né femelle présentait une agénésie du rein et de l'uretère gauches, et un nouveau-né mâle présentait une imperforation de l'urètre accompagnée d'une obstruction urinaire et d'un œdème scrotal sous-cutané. La relation entre ces malformations et le traitement n'a pas été établie.

On sait que l'IgG1 humaine traverse la barrière placentaire; par conséquent, Yervoy pourrait être transmis de la mère au fœtus et être nocif pour ce dernier. Il est probable que les effets de l’ipilimumab soient plus importants au cours du deuxième et du troisième trimestre de la grossesse. Aviser les femmes enceintes du risque potentiel pour le fœtus. Aviser les femmes en âge de procréer d’utiliser une méthode de contraception efficace pendant un traitement comprenant Yervoy et pendant trois mois après la prise de la dernière dose du médicament.

Yervoy ne doit être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits éventuels justifient les risques pour le fœtus.

<u>Altération de la fertilité</u>

Aucune étude officielle sur les effets de l'ipilimumab sur la fécondité n'a été menée. Dans le cadre des examens histopathologiques de routine sur les organes recueillis dans les études de toxicité, on a évalué les organes reproducteurs de mâles et de femelles, y compris la morphologie et la maturation des spermatozoïdes et des ovules. Il n'y avait pas de modifications histopathologiques dans ces organes qui auraient pu être attribuables à l'ipilimumab. Dans une étude de toxicologie chronique d'une durée de six mois menée chez des singes âgés de sept à huit ans ayant atteint la maturité sexuelle, les modifications de poids des organes reproducteurs liées au médicament se limitaient à des diminutions du poids testiculaire absolu et relatif (27 à 50 %) à la dose de 10 mg/kg; cependant, il n'y avait pas de modifications microscopiques correspondantes dans ces organes. Il n'y avait aucune autre modification de poids des organes reproducteurs ou endocriniens des mâles et des femelles liée au médicament, pas plus que des modifications microscopiques liées au médicament dans ces organes.

Dans les études de réactivité croisée tissulaire, l'ipilimumab se liait spécifiquement aux lymphocytes activés exprimant la protéine CTLA-4 dans plusieurs tissus normaux provenant d'humains ou de singes Cynomolgus (amygdale, tractus gastro-intestinal, système lymphoïde, poumon, rein, foie, peau et/ou sang périphérique). De plus, l'ipilimumab se liait spécifiquement au tissu conjonctif dans le placenta d'humains et de singes Cynomolgus et au tissu conjonctif dans les ovaires de singes Cynomolgus; aucune liaison spécifique n'a été observée dans les ovaires humains. En dépit de la liaison spécifique de l'ipilimumab au tissu ovarien des singes Cynomolgus, aucune modification morphologique macroscopique ou microscopique n'a été observée dans les études de toxicité sur l'ipilimumab menées auprès de singes. Par conséquent, la liaison de l'ipilimumab au tissu conjonctif dans l'ovaire de singes Cynomolgus ne devrait pas avoir de pertinence biologique ou toxicologique, en particulier puisqu'une telle liaison n'a pas été observée dans les ovaires humains.

17 Monographies de référence

1. OPDIVO[MD] (Perfusion intraveineuse, 10 mg de nivolumab/mL), 289379, Monographie de produit, Bristol-Myers Squibb Canada. (16 juillet 2025)

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

YERVOY

ipilimumab pour injection

Lisez attentivement ces renseignements avant de prendre **Yervoy** et après chaque renouvellement. Cew feuillet est un résumé et ne mentionne pas toute l'information sur ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé à propos de votre été et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements sur **Yervoy**.

Mises en garde et précautions importantes

- Yervoy 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.
- Yervoy administré seul ou en association avec le nivolumab peut provoquer des effets secondaires graves dans de nombreuses parties de l'organisme, ce qui peut entraîner la mort. Ces effets secondaires graves peuvent comprendre : inflammation des intestins (colite) pouvant causer des déchirures ou des trous (perforations) dans les intestins; inflammation du foie (hépatite) susceptible d'entraîner une insuffisance hépatique; inflammation de la peau pouvant provoquer une réaction cutanée grave (nécrolyse épidermique toxique ou un syndrome de Stevens-Johnson); inflammation des nerfs pouvant donner lieu à une paralysie (syndrome de Guillain-Barré); inflammation des glandes hormonales (en particulier de l'hypophyse, des glandes surrénales et de la glande thyroïde) pouvant nuire au fonctionnement de ces glandes; l'inflammation du tissu pulmonaire (pneumonite ou une pneumopathie interstitielle); l'inflammation du muscle cardiaque (myocardite) qui réduit la capacité de pompage du cœur; l'inflammation du cerveau (encéphalite); une maladie neuromusculaire qui entraîne une faiblesse du muscle squelettique (myasthénie grave), diminution du nombre de globules rouges (anémie hémolytique auto-immune) et inflammation des yeux qui peut entraîner des problèmes de vision. Pour obtenir plus de détails sur les signes et symptômes de ces effets secondaires, veuillez consulter les Renseignements importants sur l'innocuité.

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 médecin immédiatement si vous présentez un des symptômes énumérés à la section **Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre ou si un de ces symptômes apparaît.**

Si vous recevez Yervoy en association avec le nivolumab, il est important que vous lisiez également le feuillet d'information sur ce médicament.

À quoi sert Yervoy :

Cancer de la peau

Yervoy (ipilimumab pour injection) est un médicament vendu sur ordonnance utilisé dans le traitement du mélanome au stade avancé (un type de cancer de la peau) qui s'est propagé ou qui ne peut être

enlevé par chirurgie. Il est destiné au traitement du mélanome chez les adultes.

Yervoy peut être administré en association avec le nivolumab chez les adultes atteints d'un mélanome au stade avancé qui n'ont jamais été traités.

Cancer du rein

Yervoy peut être administré en association avec le nivolumab chez les adultes atteints d'un cancer du rein au stade avancé (appelé adénocarcinome rénal) qui n'ont jamais été traités.

Cancer du poumon

Yervoy peut être administré en association avec le nivolumab chez les adultes atteints d'un cancer du poumon qui n'ont jamais été traités.

Yervoy peut être administré en association avec le nivolumab 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.

Mésothéliome pleural malin :

Yervoy est utilisé en association avec le nivolumab 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 rectum ou du côlon:

Yervoy, en association avec le nivolumab, est utilisé chez les adultes dans le traitement de première intention du cancer du rectum ou du côlon qui ne peut pas être retiré par chirurgie ou qui s'est propagé à d'autres parties du corps et dont un test de laboratoire a montré qu'il avait une instabilité microsatellitaire élevée (IM-E) ou une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) de l'ADN.

Yervoy, en association avec le nivolumab, 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 IM-E ou une déficience du 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

Yervoy est 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 du foie (carcinome hépatocellulaire) :

Yervoy est utilisé en association avec le nivolumab comme traitement de première intention lorsque le cancer du foie ne peut être retiré par chirurgie (stade avancé) ou s'est propagé à d'autres parties du corps (métastatique).

Si votre médecin vous a prescrit Yervoy en association avec le nivolumab, vous devriez lire les feuillets d'information des deux médicaments, car ils contiennent des renseignements différents.

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

« Pour l'indication ci-dessous, Yervoy a été approuvé avec conditions (AC-C). Cela signifie que Santé Canada a conclu son examen du dossier et que ce produit être vendu et acheté au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le produit agit bien comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements. »

- les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique caractérisé par une instabilité microsatellitaire élevée (IM-E) ou une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) de l'ADN 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.

« Pour les indications ci-dessous, Yervoy a été approuvé sans conditions. Cela signifie que Santé Canada a conclu son examen du dossier et que ce produit peut être vendu et acheté au Canada.

- les adultes atteints d'un cancer de la peau (mélanome avancé).
- les adultes atteints d'un cancer de la peau (mélanome avancé) qui n'ont jamais été traités, lorsqu'utilisé en association avec le nivolumab.
- les adultes atteints d'un cancer du rein (adénocarcinome rénal au stade avancé) qui n'ont jamais été traités, en association avec le nivolumab.
- 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 le nivolumab 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 le nivolumab et une chimiothérapie à base de platine.
- les adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable qui n'ont jamais été traités auparavant, en association avec le nivolumab.
- les adultes atteints d'un cancer du foie (carcinome hépatocellulaire), en association avec le nivolumab en tant que traitement de première intention lorsque le cancer ne peut être retiré par chirurgie ou s'est propagé à d'autres parties du corps (non résécable ou avancé).
- les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique ayant une instabilité microsatellitaire élevée (IM-E) ou une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) de l'ADN qui n'ont jamais été traités et dont le cancer du rectum ou du côlon s'est propagé à d'autres parties du corps, en association avec le nivolumab.

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

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

Seul un produit qui permet de traiter, de prévenir ou de détecter une maladie grave ou mettant la vie en danger peut faire l'objet d'une approbation avec conditions de Santé Canada. Ces produits doivent être

prometteurs sur le plan de l'efficacité, de grande qualité et raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que les produits existants.

Les fabricants doivent convenir par écrit d'indiquer clairement dans la monographie que le produit a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres études pour vérifier que le produit agit bien comme il se doit, d'assurer une surveillance après la vente et de signaler leurs observations à Santé Canada.

Comment fonctionne Yervoy :

Yervoy contient une substance active, l'ipilimumab, qui aide le système immunitaire à attaquer et à détruire les cellules cancéreuses.

Yervoy se fixe à une protéine cible appelée antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique humain (CTLA-4) 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 à la protéine CTLA-4, l'ipilimumab l'empêche d'agir et d'interrompre l'activité de vos lymphocytes T. Ces derniers peuvent ainsi mieux s'attaquer aux cellules cancéreuses.

Yervoy peut aussi être administré en association avec le nivolumab.

La substance active nivolumab est un médicament différent qui aide aussi le système immunitaire à attaquer et à détruire les cellules cancéreuses. Il est important que vous lisiez aussi le feuillet d'information sur ce médicament. Si vous avez des questions au sujet du nivolumab, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

Lorsque Yervoy et le nivolumab sont administrés ensemble, ils peuvent exercer un effet combiné sur votre système immunitaire.

Les ingrédients de Yervoy sont :

Ingrédients médicinaux : ipilimumab

Ingrédients non médicinaux : acide diéthylènetriamine pentaacétique (DTPA), chlorhydrate de Tris, chlorure de sodium, mannitol, polysorbate 80 et l'eau pour injection. De l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique est ajouté au besoin pour ajuster le pH.

Yervoy se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Yervoy à 50 mg/10 mL (5 mg/mL) et à 200 mg/40 mL (5 mg/mL) est présenté dans des fioles en verre à usage unique.

N'utilisez pas Yervoy dans les cas suivants :

- êtes allergique à l'ipilimumab ou à l'un des ingrédients du produit
- vous présentez une affection évolutive de nature très grave dans laquelle votre système immunitaire s'attaque à votre organisme (maladie auto-immune menaçante pour la vie)
- vous avez subi une greffe d'organe

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Yervoy, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- vous êtes atteint d'une maladie auto-immune active comme la colite ulcéreuse, la maladie de Crohn, le lupus ou la sarcoïdose;
- vous êtes atteint d'hépatite;
- vous avez subi une greffe d'organe
- vous prenez des stéroïdes ou d'autres médicaments qui diminuent la réponse immunitaire;
- vous avez déjà eu une réaction cutanée sévère lors d'un précédent traitement anticancéreux qui agit sur le système immunitaire;
- vous prenez des médicaments qui empêchent le sang de coaguler (anticoagulants);
- vous avez reçu une greffe de moelle osseuse (cellules souches) provenant d'un donneur (allogreffe).

Grossesse et allaitement :

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Vous ne devez pas devenir enceinte pendant que vous prenez Yervoy. Yervoy 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 Yervoy et pendant une période d'au moins trois mois après la dernière dose de Yervoy;
- vous allaitez. Yervoy pourrait passer dans votre lait. Vous et votre médecin devez décider si vous prendrez Yervoy ou si vous allaiterez. Vous ne devez pas faire les deux en même temps.

Veuillez toujours tenir votre médecin ou votre infirmière informé de vos troubles médicaux.

Autres mises en garde :

Donnez-vous le temps après avoir pris Yervoy pour voir comment vous vous sentez avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Ne commencez pas à prendre un nouveau médicament avant d'en avoir parlé à votre médecin.

Les produits suivants pourraient interagir avec Yervoy :

- Immunosuppresseurs systémiques
- Anticoagulants

Comment utiliser Yervoy :

Yervoy vous sera administré à l'hôpital ou à la clinique, sous la supervision d'un médecin expérimenté.

Yervoy est un concentré de solution pour perfusion. La quantité de Yervoy que vous recevrez sera calculée en fonction de votre poids corporel. Selon votre dose, une partie ou la totalité du contenu de la fiole de Yervoy pourrait être diluée avec un soluté physiologique ou une solution de glucose avant l'administration. Pour obtenir la dose voulue, il pourrait être nécessaire d'utiliser plusieurs fioles.

Lorsque Yervoy est administré en monothérapie, vous recevrez le médicament sous forme de perfusion (goutte à goutte) dans une veine (par voie intraveineuse) pendant 30 minutes.

Lors de l'utilisation de Yervoy en association avec le nivolumab, Yervoy est administré par perfusion intraveineuse sur une période de 30 minutes (traitement du cancer de la peau avancé ou traitement du cancer du rein avancé). Lorsque Yervoy est administré en association avec le nivolumab et une chimiothérapie pour traiter un cancer du poumon métastatique, Yervoy est administré par perfusion intraveineuse sur une période de 30 minutes. Le nivolumab est administré le même jour (voir la section ci-dessous pour la dose et la fréquence d'administration).

Dose habituelle :

- Lorsque Yervoy est administré en monothérapie, la dose d'ipilimumab recommandée est de 3 mg par kilogramme de poids corporel. Vous recevrez Yervoy toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses, en fonction de la tolérance et de votre réponse au traitement.
- Lors de l'utilisation de Yervoy en association avec le nivolumab pour traiter un cancer de la peau au stade avancé, la dose d'ipilimumab recommandée est de 3 mg par kilogramme de poids corporel toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses.
- Lors de l'utilisation de Yervoy en association avec le nivolumab pour traiter un cancer du rein au state avancé ou dans le cas d'un type de cancer du rectum ou du côlon (cancer colorectal) déjà traité, la dose d'ipilimumab recommandée est de 1 mg par kilogramme de poids corporel toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses.
- Lorsque Yervoy est administré en association avec le nivolumab en tant que traitement de première intention d'un cancer du rectum ou du côlon, la dose recommandée de Yervoy (ipilimumab) est de 1 mg/kg toutes les 3 semaines, et le nivolumab est administré à raison de 240 mg toutes les 3 semaines, le même jour que Yervoy, pour un maximum de 4 doses.
- Lorsque Yervoy est administré en association avec le nivolumab pour traiter un cancer du poumon au stade avancé, la dose recommandée de Yervoy est de 1 mg d'ipilimumab par kilogramme de poids corporel toutes les 6 semaines, pendant au maximum 2 ans.
- Lorsque Yervoy est administré en association avec le nivolumab et une chimiothérapie pour traiter un cancer du poumon métastatique, la dose recommandée de Yervoy est de 1mg d'ipilimumab par kilogramme de poids corporel toutes les 6 semaines, pendant au maximum 2 ans. L'ipilimumab, le nivolumab et la chimiothérapie doivent être administrés le même jour.
- Lorsque Yervoy est administré en association avec le nivolumab pour traiter un mésothéliome pleural malin non résécable, la dose recommandée de Yervoy est de 1 mg d'ipilimumab par kilogramme de poids corporel toutes les 6 semaines, pendant une durée maximale de 2 ans. Yervoy et le nivolumab doivent être administrés le même jour.
- Lorsque Yervoy est administré en association avec le nivolumab pour traiter un cancer épidermoïde de l'œsophage métastatique, la dose recommandée de Yervoy est de 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.
- Lorsque Yervoy est administré en association avec le nivolumab pour traiter un cancer du foie, la dose recommandée de Yervoy (ipilimumab) est de 3 mg par kilogramme de poids corporel toutes les 3 semaines, et le nivolumab est administré toutes les 3 semaines, le même jour que Yervoy, pour un maximum de 4 doses.

Veuillez consulter le feuillet d'information sur nivolumab 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.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Yervoy, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Il est très important de vous présenter à tous vos rendez-vous pour l'administration de Yervoy. Si vous manquez un rendez-vous, demandez à votre médecin quand prévoir votre prochaine dose.

Effets secondaires possibles de l'utilisation Yervoy:

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Yervoy. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Yervoy peut provoquer des effets secondaires, mais ces effets ne surviennent pas chez tous les patients. Votre médecin en discutera avec vous et vous expliquera les risques et les bienfaits de votre traitement.

Les effets secondaires les plus courants de Yervoy sont les suivants : perte d'appétit, diarrhée, nausées (envie de vomir) ou vomissements, douleurs abdominales, démangeaisons, éruption cutanée et sensation de fatigue ou de faiblesse.

Yervoy agit sur le système immunitaire et pourrait provoquer une inflammation dans certaines parties de votre organisme.

L'inflammation peut provoquer des lésions graves dans l'organisme, lesquelles peuvent mettre la vie en danger. Des cas de déchirures ou de trous (perforations) dans les intestins, d'insuffisance hépatique, de réaction cutanée grave (nécrolyse épidermique toxique), de paralysie (syndrome de Guillain Barré) et de cécité temporaire ont été signalés.

Il est important que vous informiez immédiatement votre médecin si vous avez un des symptômes énumérés dans le tableau ci-dessous ou si vos symptômes s'aggravent. Votre médecin peut vous donner un traitement pour éviter des complications plus graves. Il pourrait vous donner d'autres médicaments afin d'atténuer vos symptômes, omettre la prochaine dose de Yervoy ou arrêter complètement votre traitement par Yervoy. **N'essayez pas de traiter ni de diagnostiquer vous-même les symptômes.** Ces symptômes sont parfois retardés et pourraient apparaître plusieurs semaines ou plusieurs mois après votre dernière dose. Avant le traitement, votre médecin vérifiera votre état de santé général. Vous subirez aussi des analyses sanguines avant et pendant le traitement.

Effets secondaires graves et mesure à prendre				
	Symptôme ou effet	**Contactez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiate**
		Uniquement si l'effet est sévère	**Dans tous les cas**	
Fréquents	**Inflammation des intestins (colite)** *Les symptômes peuvent comprendre* : • diarrhée (selles molles) ou selles plus fréquentes que d'habitude. Ne traitez pas votre diarrhée vous-même • constipation • selles sanguinolentes, noirâtres, goudronneuses ou collantes • douleur à l'estomac (douleur abdominale) ou sensibilité abdominale		√	
Fréquents	**Inflammation du foie (hépatite)** *Les symptômes peuvent comprendre* • jaunissement de votre peau ou du blanc de vos yeux • urines foncées, fatigue, nausées ou vomissements, perte d'appétit, douleur du côté droit de l'abdomen ou tendance aux ecchymoses		√	
Fréquents	**Inflammation de la peau** *Les symptômes peuvent comprendre* • éruption cutanée, ampoules dans la bouche ou peau qui pèle		√	
Fréquents	**Inflammation de certaines glandes (hypophyse, glandes surrénales ou glande thyroïdienne) entraînant une production insuffisante d'hormones** *Les symptômes peuvent comprendre* • maux de tête, fatigue inhabituelle ou somnolence • changements de comportement, tels que diminution de la libido, irritabilité ou étourderie • étourdissements ou évanouissement		√	

Peu fréquents	**Inflammation des nerfs** *Les symptômes peuvent comprendre* • faiblesse des jambes, des bras ou du visage • engourdissement ou picotements dans les mains ou les pieds		√	
Peu fréquents	**Inflammation d'autres parties de l'organisme, dont les yeux, les reins, le pancréas ou les poumons** *Les symptômes peuvent comprendre* • vision floue, vision double ou vision trouble ou autres problèmes de vision y compris la perte temporaire de la vue • douleur ou rougeur oculaires		√	
Peu fréquents	**Réaction à la perfusion** *Les symptômes peuvent comprendre* • essoufflement ou difficulté à respirer, toux, oppression dans la poitrine • étourdissements, évanouissement, battements cardiaques rapides ou faibles • démangeaisons, urticaire ou sensation de chaleur • gonflement de la gorge, de la langue ou du visage • voix rauque, serrement de gorge ou difficulté à avaler		√	
Très rare	**Maladie immunitaire (syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada)** *Les symptômes peuvent comprendre une vision trouble, une intolérance à la lumière vive ou d'autres symptômes oculaires en association avec les symptômes suivants :* • raideur du cou, maux de tête; • bourdonnement d'oreille, difficulté à entendre, étourdissements; • inconfort pseudo-grippal; • décoloration de la peau, perte de cheveux.		√	

La maladie du greffon contre l'hôte, une complication qui peut survenir après une greffe de moelle osseuse (cellules souches) provenant d'un donneur (allogreffe), peut être grave et peut entraîner la mort si vous recevez Yervoy avant ou après la greffe. Votre professionnel de la santé surveillera l'apparition des signes et symptômes suivants : éruption cutanée, inflammation du foie, douleur dans la région de l'estomac (abdominale) et diarrhée.

Si vous devez subir une greffe de cellules souches, informez le médecin chargé de réaliser la greffe que vous déjà reçu Yervoy.

Autres effets secondaires ayant été signalés (fréquence inconnue) avec Yervoy administré seul ou en association avec le nivolumab :

- 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 votre corps cesse de produire suffisamment de nouvelles cellules sanguines (anémie aplastique).

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

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

Pour en savoir plus sur Yervoy :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données) et sur le site Web du fabricant [https://www.bms.com/ca/fr] ou peut être obtenu en téléphonant au [1-800-463-6267].

Le présent feuillet été rédigé par Bristol-Myers Squibb Canada.

Date d'approbation 2026-09-16

Yervoy est une marque déposée de Bristol-Myers Squibb Company utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada.