

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **YERVOY**^{MD}

Ipilimumab pour injection

Perfusion intraveineuse d'ipilimumab à 5 mg/mL
Flacons de 10 et 40 mL

Antinéoplasique

La Société Bristol-Myers Squibb Canada
Montréal, Canada

Date d'approbation initiale :
01 février, 2012

Date de révision :
26 avril, 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 244543

MD marques déposées de Bristol-Myers Squibb Company utilisée sous licence par la société
Bristol-Myers Squibb Canada.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Indications (1) déc. 2018

Mises en Garde et Précautions, Encadré mises en garde et précautions importantes (3) juin 2020

Posologie et Administration, Considérations posologiques (4.1) juin 2020

Posologie et Administration, Dose recommandée et modification posologique (4.2) déc. 2018

Posologie et Administration, Administration (4.3) déc. 2018

Mises en Garde et Précautions, Généralités (8) juin 2020

TABLEAU DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.3 Administration	12
5 SURDOSAGE	13
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET EMBALLAGE	13
7 DESCRIPTION	13
8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	13
8.1 Populations particulières.....	26
8.1.1 Femmes enceintes	26
8.1.2 Allaitement	26
8.1.3 Enfants.....	27
8.1.4 Personnes âgées	27
9 EFFETS INDÉSIRABLES	27
9.1 Aperçu des effets indésirables	27
9.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....	27
9.3 Effets indésirables moins fréquents identifiés lors des essais cliniques.....	29
9.4 Effets indésirable observés dans les essais cliniques (Enfants).....	35
9.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché	35
10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	36
10.1 Interactions médicament-médicaments	36
11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	36
11.1 Mode d'action.....	36
11.2 Pharmacodynamie	36

11.3	Pharmacocinétique.....	37
12	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	39
13	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	39
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		40
14	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	40
15	ESSAIS CLINIQUES.....	40
15.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude.....	40
15.2	Résultats de l'étude.....	42
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	44
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	56
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		57

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Mélanome non résecable ou métastatique :

- YERVOY (ipilimumab pour injection) est indiqué dans le traitement du mélanome non résecable ou métastatique.
- YERVOY est indiqué en association avec nivolumab dans le traitement du mélanome non résecable ou métastatique chez les adultes qui n'ont reçu aucun traitement antérieur.
 - Comparativement à nivolumab en monothérapie, l'association YERVOY et nivolumab a produit une amélioration de la survie sans progression uniquement chez les patients présentant une faible expression tumorale de PD-L1 (degré d'expression de PD-L1 prédéfini de < 5 %).
 - On n'a pas encore établi s'il y a amélioration de la survie. **Ce traitement d'association a été approuvé en vertu de la politique sur les Avis de conformité avec conditions (AC-C) pour OPDIVO.**
 - Lors de l'utilisation de YERVOY en association avec nivolumab, consulter la monographie d'OPDIVO (nivolumab) pour obtenir de plus amples renseignements sur ce médicament.

Adénocarcinome rénal métastatique :

- YERVOY, en association avec 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 nivolumab, consulter la monographie d'OPDIVO (nivolumab) pour obtenir de plus amples renseignements sur ce médicament.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans): L'efficacité et l'innocuité de YERVOY chez les enfants n'ont pas été établies [voir la section RÉACTIONS INDÉSIRABLE, Effets indésirable observés dans les essais cliniques (Enfants) et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers].

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 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 à 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 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET EMBALLAGE.

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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS].

Lors de l'utilisation de YERVOY en association avec nivolumab, consulter la monographie d'OPDIVO (nivolumab) pour obtenir de plus amples renseignements sur ce médicament.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

YERVOY en monothérapie ou en association avec nivolumab peut causer des réactions indésirables à médiation immunitaire graves et mortelles, notamment une entérocólite, 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS].

YERVOY en monothérapie ou en association avec 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION].

Les professionnels de la santé doivent consulter la monographie d'OPDIVO (nivolumab) avant d'instaurer un traitement par YERVOY en association avec nivolumab.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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.

Lors de l'utilisation de YERVOY en association avec nivolumab consulter la monographie d'OPDIVO (nivolumab) pour obtenir de plus amples renseignements.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

YERVOY en monothérapie

Le schéma thérapeutique d'induction recommandé pour YERVOY est de 3 mg/kg administré par voie intraveineuse sur une période de 90 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS].

YERVOY en association avec nivolumab

Melanome

La dose recommandée de YERVOY est de 3 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse pendant 90 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 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 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 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 90 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

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 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

Ajustement posologique recommandé - YERVOY administré en monothérapie

Tableau 3 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 traitement ^d . 4. Cesser le traitement par YERVOY si la réaction n'a pas régressé à un grade 1 ou
Fonction hépatique Élévation de grade 2 ^b des taux d'AST, d'ALT ou de bilirubine totale.	
Système endocrinien Endocrinopathie symptomatique.	
Peau :	

Rash grave (grade 3) ^b ou prurit généralisé/intense indépendamment de l'étiologie.	0 ou au grade initial.
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 4 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 :	
<p>Réactions indésirables modérées persistantes ou incapacité à réduire la dose de corticostéroïdes à 7,5 mg de prednisone par jour ou l'équivalent.</p> <p>Incapacité à administrer un cycle complet du médicament dans les 16 semaines suivant l'administration de la première dose.</p>	
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.

Tableau 5 : Modifications recommandées du traitement par YERVOY en association avec nivolumab et d'autres agents thérapeutiques

Organe/système cible	Réaction indésirable^a	Modification du traitement
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	<i>Patients présentant des taux d'AST/d'ALT/de bilirubine normaux au départ :</i> Élévation de grade 2 du taux d'aspartate aminotransférase (AST), d'alanine aminotransférase (ALT) ou de bilirubine totale	Interrompre le traitement jusqu'à ce que les paramètres de laboratoire reviennent à leurs valeurs initiales et que la corticothérapie soit terminée
	Élévation de grade 3 ou 4 des taux d'AST, d'ALT ou de bilirubine totale	Cesser définitivement le traitement ^c
Fonction pulmonaire	Pneumonite de grade 2	Interrompre le traitement jusqu'à la disparition des symptômes, l'amélioration des anomalies radiologiques et la fin de la corticothérapie
	Pneumonite de grade 3 ou 4	Cesser définitivement le traitement ^c
Fonction rénale	Élévation de grade 2 du taux de créatinine	Interrompre le traitement jusqu'à ce que les taux de créatinine reviennent aux valeurs initiales et que la corticothérapie soit terminée
	Élévation de grade 3 ou 4 du taux de créatinine	Cesser définitivement le traitement ^c
Peau	Rash de grade 3	Interrompre le traitement jusqu'à la disparition des symptômes et la fin de la corticothérapie
	Syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique soupçonnés	Interrompre le traitement
	Rash de grade 4	Cesser définitivement le traitement ^c
	Syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique	Cesser définitivement le traitement ^c

Tableau 5 : Modifications recommandées du traitement par YERVOY en association avec nivolumab et d'autres agents thérapeutiques		
Organe/système cible	Réaction indésirable^a	Modification du traitement
	confirmés	
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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS pour les recommandations thérapeutiques.

Lors de l'administration YERVOY en association avec 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 d'OPDIVO en monothérapie, selon l'évaluation du patient.

(voir la section 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 [voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques (enfants) et MODE D'ACTION ET 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 rénale légère ou modérée [voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE].

4.3 Administration

Les solutions d'ipilimumab ne doivent pas être administrées 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).

Préparation avant administration

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 flacons de YERVOY (5 mg/mL) nécessaire [voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION]. Laisser reposer les flacons à température ambiante pendant environ 5 minutes. Prélever le volume d'ipilimumab requis à l'aide d'une seringue stérile appropriée et transférer dans un flacon en verre sous vide stérile ou un sac pour perfusion intraveineuse (en PVC ou autre).

Ipilimumab à 5 mg/mL 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 flacons de YERVOY entamés ou vides doivent être jetés conformément aux exigences locales.

5 SURDOSAGE

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET EMBALLAGE

Pour aider à veiller à la traçabilité de produits biologiques, incluant de biosimilaires, les praticiens de la santé devraient reconnaître l'importance d'enregistrer la marque nominative et la dénomination commune (l'ingrédient actif), ainsi que d'autres identifiants propres aux produits, comme le numéro d'identification de médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 6 – Formes posologiques, concentrations, composition, et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/ composition	Ingrédients non-médicinaux
Perfusion intraveineuse	50 mg d'ipilimumab/10 mL 5 mg/mL 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 flacons à usage unique de 50 mg et 200 mg. La solution a un pH approximatif de 7.

7 DESCRIPTION

YERVOY (ipilimumab pour injection) est un anticorps monoclonal recombinant entièrement humain qui se lie à l'antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique humain (CTLA-4) et le bloque. L'ipilimumab est une immunoglobuline de type IgG1 kappa d'un poids moléculaire d'environ 148 kDa. La molécule est produite par culture cellulaire mammifère (ovaire de hamster chinois).

8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez voir ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

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 d'OPDIVO (nivolumab) pour obtenir de plus amples renseignements sur ce médicament.

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 3 et dans le Tableau 4.** 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 9**).

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 entérocologie 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'entérocologie était de 3 (intervalle de 1 à 4 doses).

Vingt-neuf patients (85 %) atteints d'une entérocologie 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 entérocologie 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 entérocologie 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 entérocologie 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 entérocologie 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 entérocologie 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'entérocologie chez les 6 patients traités par l'infliximab.

Faire le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes d'entérocologie (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 produits 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. loperamide, 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'entérocologie chez certains patients [voir la section 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 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 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 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 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 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.

Administer 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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION]. Une perte de vision transitoire a été signalée chez des patients présentant une inflammation oculaire liée à l'ipilimumab.

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 EFFETS INDÉSIRABLES).

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.

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.

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 CONTRE-INDICATIONS et RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés après la mise en marché).

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.

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.

Effets indésirables gastro-intestinaux à médiation immunitaire

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).

Effets indésirables hépatiques à médiation immunitaire

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 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 et rhabdomyolyse. Des cas de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada et d'hypoparathyroïdie 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 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 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE

CLINIQUE – 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 CONTRE-INDICATIONS].

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

Insuffisance 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 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE].

Insuffisance hépatique

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 ESSAIS 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 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE].

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 ESSAIS CLINIQUES).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

En raison de la nature de certaines réactions indésirables telle que la fatigue [voir la section EFFETS INDÉSIRABLES], il faut conseiller aux patients de faire preuve de prudence lorsqu'ils

conduisent un véhicule ou font fonctionner une machine.

Surveillance et tests 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'insuffisance 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.

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 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.

8.1 Populations particulières

8.1.1 Femmes enceintes

Les études sur la reproduction animale ont montré une toxicité sur la reproduction [voir la section 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.

8.1.2 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.

8.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans)

L'efficacité et l'innocuité de YERVOY chez les enfants n'ont pas été établies [voir la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans les essais cliniques (Enfants) et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers].

8.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 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).

9 EFFETS INDÉSIRABLES

9.1 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 résecable 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 nivolumab, consulter la monographie d'OPDIVO (nivolumab) pour obtenir de plus amples renseignements sur ce médicament.

9.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

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

YERVOY est associé le plus fréquemment à des réactions indésirables résultant d'une activité immunitaire accrue ou excessive (voir la section 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 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 7**). 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 7** 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 7: 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)						
Classe de système organique/ terme privilégié	Nombre de patients (%)					
	YERVOY 3 mg/kg n = 131		YERVOY 3 mg/kg + gp100^a n = 380			gp100^a n = 132
	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

Tableau 7: 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)

Classe de système organique/ terme privilégié	Nombre de patients (%)					
	YERVOY 3 mg/kg n = 131		YERVOY 3 mg/kg + gp100 ^a n = 380			
	Tous grades	Grade 3 ou 4	Tous grades	Grade 3 ou 4	Tous grades	Grade 3 ou 4
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 **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.

9.3 Effets indésirables moins fréquents identifiés lors des essais 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 8**) :

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 thyroïdostimuline 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 cardiaque : 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, thrombocytopenie

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 musculosquelettique et du tissu conjonctif : arthrite, pseudopolyarthrite rhizomélisque

Troubles oculaires : douleur oculaire, sensation de corps étranger dans les yeux, iritis, hémorragie du vitré, diminution de l'acuité visuelle

Troubles psychiatrique : dépression, état confusionnel, altérations des fonctions mentales

Troubles rénaux et urinaires : infection des voies urinaires

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : insuffisance respiratoire, rhinite allergique, syndrome de détresse respiratoire aigu

Troubles vasculaires : hypotension orthostatique

Le **Tableau 8** 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 8: 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)

Tableau 8: 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
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)
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 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 9** 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 9: 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%)				
<i>Entérococolite à médiation immunitaire</i>	34 (7 %)	29/34 (85%)				
<i>Hépatite à médiation immunitaire</i>	8 (2 %)	2/8 (25%)				
<i>Dermatite à médiation immunitaire</i>	13 (3 %)	7/13 (54%)				
<i>Neuropathie à médiation immunitaire</i>	2 (0,4 %)	1/2 (50%)				
<i>Endocrinopathie à médiation immunitaire</i>	9 (2 %)	6/9 (67%)				
<i>Autres réactions indésirables à médiation immunitaire</i>	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 (%)					
<i>Entérococolite à médiation immunitaire</i>	17/34 (50 %)					
<i>Hépatite à médiation immunitaire</i>	2/8 (25 %)					
<i>Dermatite à médiation immunitaire</i>	1/13 (8 %)					
<i>Neuropathie à médiation immunitaire</i>	0					
<i>Endocrinopathie à médiation immunitaire</i>	1/9 (11 %)					
<i>Autres réactions indésirables à médiation immunitaire</i>	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
<i>Entérococolite à médiation immunitaire</i>	21/29 ^b (72 %)	0	1/29 (3 %)	4/29 (14 %)	1/29 (3 %)	2/29 (7 %)
<i>Hépatite à médiation immunitaire</i>	2/2 (100 %)	0	0	0	0	0
<i>Dermatite à médiation immunitaire</i>	6/7 (86 %)	0	0	0	0	1/7 ^c (14 %)
<i>Neuropathie à médiation immunitaire</i>	1/1 (100 %)	0	0	0	0	0
<i>Endocrinopathie à médiation immunitaire</i>	3/6 ^d (50 %)	0	1/6 (17 %)	1/6 (17 %)	0	0
<i>Autres réactions indésirables à médiation immunitaire</i>	2/2 (100 %)	0	0	0	0	0
Résultats cliniques à la suite du traitement par l'infliximab	Nombre de patients chez qui la réaction s'est résolue ou ne s'est pas résolue/Nombre de patients ayant reçu de l'infliximab (%)					
	Réaction résolue	Réaction non résolue – Dernier grade signalé				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Mortelle
<i>Entérococolite à médiation immunitaire</i>	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'entérococolite 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 9** 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 % – œsophagitea, 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 généraliséa

Évaluations

< 0,1 % – augmentation du taux sanguin de phosphatases alcalinesa, augmentation du taux de gamma-glutamyltransférasea, anomalie du taux sanguin de prolactinea

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, 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.

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.

9.4 Effets indésirable observés dans les essais cliniques (Enfants)

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.

9.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Les effets suivants ont été observés après l'autorisation de commercialisation de YERVOY ou YERVOY en association avec 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 syndrome 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

10.1 Interactions médicament-médicaments

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 EFFETS INDÉSIRABLES].

Lors de l'utilisation de YERVOY en association avec OPDIVO (nivolumab), consulter la monographie d'OPDIVO (nivolumab) pour obtenir de plus amples renseignements sur ce médicament.

11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

11.1 Mode d'action

La protéine CTLA-4 est un régulateur important de l'activité des lymphocytes T. L'ipilimumab 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.

11.2 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 ESSAIS 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.

11.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'ipilimumab a été étudiée chez 785 patients atteints d'un mélanome non résecable 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 10: 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 10** 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 11**.

Les concentrations maximale (C_{max}) et minimale (C_{min}) 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 C_{max} et la C_{min}. 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 11: Résumé des concentrations sériques maximale (C_{max}) et minimale (C_{min}) 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 C_{max}.
Comprend tous les patients soumis à une évaluation pharmacocinétique par échantillonnage restreint et riche.

Populations particulières et états pathologiques

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 :

L'efficacité de YERVOY chez les enfants n'a pas été établie. 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 résecable ayant déjà été traités ou non [voir la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables au cours des essais cliniques (enfants)]. 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 (C_{min}, C_{max}) 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 12: Résumé des valeurs de la clairance (CL) et des concentrations sériques maximale (C_{max}) et minimale (C_{min}) 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

Insuffisance hépatique :

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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION].

Insuffisance rénale :

L'innocuité et l'efficacité de YERVOY n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'une insuffisance rénale. Selon les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population incluant des 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 jugée nécessaire. Les données cliniques et pharmacocinétiques portant sur les patients atteints d'une insuffisance rénale grave préexistante sont limitées et il est impossible de déterminer si une adaptation posologique est nécessaire chez ces patients [voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION].

12 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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 le flacon doit être jetée.

13 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

14 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : ipilimumab

Formule et masse moléculaire : La formule moléculaire du produit prédominant est C₆₅₇₂H₁₀₁₂₆N₁₇₃₄O₂₀₈₀S₄₀ 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.

15 ESSAIS CLINIQUES

15.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

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 résecable 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 résecable 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 HLA-A2 *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 13** présente les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales.

Tableau 13: 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 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.

15.2 Résultats de l'étude

La figure 1 et le **Tableau 14** montrent les résultats sur le plan de la survie globale.

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

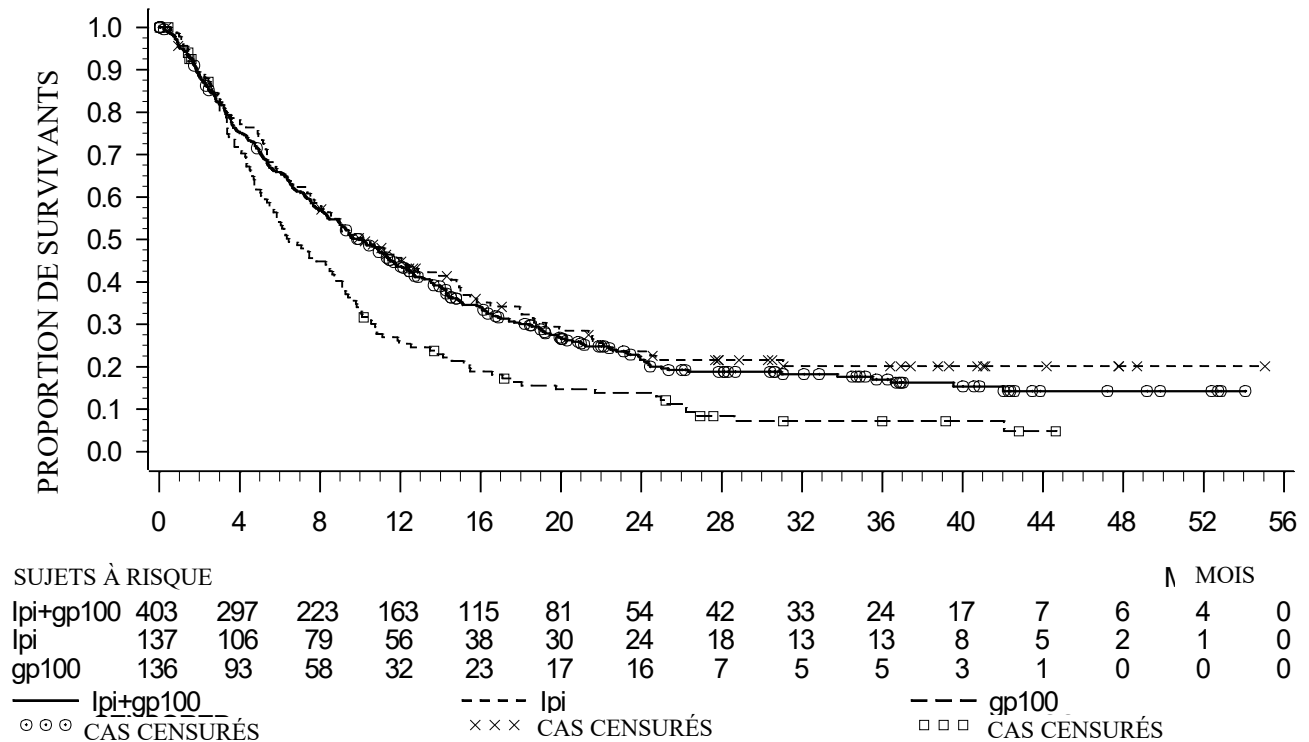


Tableau 14: Résumé et comparaison de la survie globale dans l'étude MDX-010-20

	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%
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 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 15** montre les résultats pour le meilleur taux de réponse globale et la durée de réponse.

Tableau 15: 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 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 résecable 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS].

Pour obtenir des renseignements sur les études cliniques menées sur YERVOY (ipilimumab) en association avec OPDIVO (nivolumab), consulter la monographie d'OPDIVO (nivolumab).

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les études de toxicologie effectuées sur l'ipilimumab sont résumées au **Tableau 16**.

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 $\leq 682 \mu\text{g/mL}$), à une dose de 10 mg/kg (équivalent 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 $31,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ et de $102,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, 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.

Reproduction et 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.

Altération de la fertilité

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.

Mutagénicité

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.

Carcinogénicité

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.

Tableau 16. Résumé des études toxicologiques					
Type d'étude	Durée du traitement	Espèces/ système évalué	Sexe et nombre par groupe	Doses (mg/kg) ^a	Observations importantes
Toxicité générale					
Toxicité de doses répétées i.v.	2 semaines (administration aux jours 1, 4 et 7; nécropsie au jour 14)	Singes/ Cynomolgus	2F	<u>3</u>	Aucune.
Toxicité de doses répétées i.v.	2 semaines (administration aux jours 1, 4 et 7; nécropsie au jour 14)	Singes/ Cynomolgus	2M (3 mg/kg), 2F (10 mg/kg)	3, <u>10</u>	Il n'y a eu aucun effet toxique indésirable.
Toxicité de doses répétées i.v.	2 semaines (administration aux jours 1, 4 et 7; nécropsie au jour 14)	Singes/ Cynomolgus	2M (3 mg/kg) 2M, 2F (30 mg/kg)	3, <u>30</u>	On n'a observé aucun effet indésirable lié au médicament, comparativement au stade préalable à l'étude, ni aucun changement substantiel dans les sous-populations lymphocytaires. La dose sans effet nocif observé était de 30 mg/kg.
Toxicité de doses répétées i.v.	1 mois (administration aux jours 1, 8, 15 et 22; nécropsie aux jours 24 et 91/92)	Singes/ Cynomolgus	5M, 5F	0, <u>10^b</u>	On n'a observé aucun effet indésirable lié au traitement pendant la période de l'étude. La dose sans effet nocif observé de l'ipilimumab était de 10 mg/kg (environ deux fois la dose à laquelle sont exposés les humains) lorsqu'il était administré seul ou en association avec 100 mg/kg de BMS-663513. On a détecté des anticorps passagers dirigés contre l'ipilimumab chez un seul des 10 singes ayant reçu le traitement d'association. On n'en a pas détecté chez les singes ayant reçu l'ipilimumab seul. Après l'immunisation par hémocyanine de patelle au jour 10, le rehaussement de la réponse des anticorps spécifiques de l'hémocyanine de patelle dépendant des lymphocytes T avec l'ipilimumab administré seul (de 3,9 à 4,7 fois le témoin) et, dans une plus grande mesure, en association avec le BMS-663513 (de 6,3 à 7,0 fois le témoin) concordait avec son effet de potentialisation des lymphocytes T.

Tableau 16. Résumé des études toxicologiques					
Type d'étude	Durée du traitement	Espèces/ système évalué	Sexe et nombre par groupe	Doses (mg/kg) ^a	Observations importantes
Toxicité de doses répétées i.v.	2 mois (administration aux jours 1 et 29; nécropsie au jour 64)	Singes/ Cynomolgus	2M, 2F	0°, <u>10</u>	Il n'y a eu aucun effet toxique après l'administration mensuelle de 10 mg/kg d'ipilimumab avec ou sans oligo-CpG au jour 2 de l'étude. On a observé des effets stimulateurs sur la réponse des anticorps spécifiques de l'antigène (AgHBs) dépendant des lymphocytes T et une activation intracellulaire des lymphocytes T spécifiques de l'antigène <i>ex vivo</i> , les effets étant semblables à ceux de l'oligo-CpG et concordant avec l'activité pharmacologique de l'ipilimumab. On n'a observé aucun signe d'activation des cellules immunitaires non spécifiques.
Toxicité de doses répétées i.v.	3 mois (administration aux jours 1, 29, 57 et 140; nécropsie au jour 154)	Singes/ Cynomolgus	3M, 3F	0, <u>10</u>	Un singe a présenté une colite grave et a été euthanasié dans un état moribond au jour 42. Les constatations avant le décès comprenaient diarrhée persistante, inappétence, perte pondérale et changements agoniques. Les constatations secondaires comprenaient des infiltrations de cellules mixtes dans les surrénales, le foie et les glomérules rénaux, un épaississement du mésangium glomérulaire, une hyperplasie de la corticosurrénale et une déplétion lymphocytaire dans le thymus, la rate et le tissu lymphoïde associé à l'intestin. Chez les singes survivants, il n'y a eu aucun changement toxicologique lié au médicament. On a observé une augmentation des réponses immunitaires cellulaires (score de provocation d'hypersensibilité de type retardée pour l'AgHbs ~2 fois celui des témoins) et humorales (\leq ~5 fois pour la lignée cellulaire SK-Mel-3 et l'AgHBs), ainsi qu'une augmentation (\leq 77 %) de la population de lymphocytes T CD4 à mémoire centrale dans le sang périphérique chez les singes ayant reçu l'ipilimumab.

Tableau 16. Résumé des études toxicologiques					
Type d'étude	Durée du traitement	Espèces/ système évalué	Sexe et nombre par groupe	Doses (mg/kg)^a	Observations importantes
Toxicité de doses répétées i.v.	4 mois (administration aux jours 4, 7, 29, 32, 57, 59, 85 et 87)	Singes/ Cynomolgus	3M, 3 F (0 mg/kg) 4M, 2F (10 mg/kg)	0, <u>10^d</u>	Un singe recevant l'ipilimumab à raison de 10 mg/kg a présenté une réaction à la perfusion immédiatement après l'administration au jour 58 d'ipilimumab à 10 mg/kg et de vaccins à ADN contre le SIV. L'état du singe s'est stabilisé environ 45 minutes plus tard. Environ cinq mois plus tard (jour 211), l'animal a reçu une nouvelle dose d'ipilimumab de 10 mg/kg (sans provocation par vaccin). Après la réadministration, il n'y a eu aucun signe clinique indésirable. Un deuxième singe ayant reçu l'ipilimumab à raison de 10 mg/kg en association avec le BMS-663513 et des vaccins à ADN contre le SIV a présenté une dermatite/éruption cutanée dans la région inguinale accompagnée d'une lymphadénopathie périphérique au jour 113. Le traitement antihistaminique a fait disparaître l'éruption cutanée, mais celle-ci est réapparue environ un mois plus tard et s'est propagée à l'arrière des genoux. À ce moment, un traitement par la prednisone a été instauré. Les observations faites à partir des biopsies cutanées provenant des régions touchées étaient compatibles avec une réaction d'hypersensibilité de type retardée. Le schéma médicamenteux a été bien toléré chez tous les autres singes de l'étude.

Type d'étude	Durée du traitement	Espèces/ système évalué	Sexe et nombre par groupe	Doses (mg/kg)^a	Observations importantes
Toxicité de doses répétées i.v.	6 mois (administration aux jours 0, 28, 56, 84 et 140; nécropsie au jour 167/168)	Singes/ Cynomolgus	2 ou 3/sexe	0, <u>10</u>	Les observations liées au médicament se limitaient à des diminutions des poids absolu et relatif de la thyroïde (de 44 à 50 %) et des testicules (de 27 à 50 %); toutefois, il n'y avait pas de modifications microscopiques correspondantes dans ces organes. De plus, une irritation (érythème léger et œdème) a été observée après la quatrième et la cinquième dose au point d'injection sous-cutanée du vaccin préparé à partir de cellules SK-mel chez un mâle qui a reçu l'ipilimumab et ce vaccin. L'ipilimumab a considérablement augmenté la réponse des anticorps dépendant des lymphocytes T au vaccin préparé à partir de cellules SK-mel. Cinq des six animaux recevant l'ipilimumab ont présenté une solide réponse des anticorps au vaccin préparé à partir de cellules SK-mel, comparativement à un des six animaux témoins n'ayant reçu que le vaccin. Les concentrations moyennes d'anticorps anti-SK-mel et leur fixation moyenne étaient considérablement plus élevées que chez les animaux témoins n'ayant reçu que le vaccin. La dose sans effet nocif observé après l'administration d'ipilimumab pendant une période de six mois était de 10 mg/kg.

Tableau 16. Résumé des études toxicologiques					
Type d'étude	Durée du traitement	Espèces/ système évalué	Sexe et nombre par groupe	Doses (mg/kg) ^a	Observations importantes
Études de toxicité sur le traitement d'association i.v.	1 mois (administration aux jours 1, 8, 15 et 22; nécropsie aux jours 30 et 59)	Singes/ Cynomolgus	5M, 5F	3/10, 10/50 Ipilimumab/ MDX-1106 ^e	Aux deux combinaisons de doses (3/10 ou 10/50 mg/kg d'ipilimumab/MDX-1106), on a observé une augmentation dépendant de la dose de l'incidence de selles aqueuses (accompagnées d'une diminution de la consommation de nourriture et d'une perte pondérale à la dose élevée); une augmentation du poids de la rate et une diminution du poids du thymus; une inflammation partiellement réversible et liée à la dose du gros intestin (côlon, cæcum et/ou rectum) accompagnée de diminutions secondaires du taux d'albumine et d'augmentations des taux de globulines et du nombre de neutrophiles; des augmentations minimales ou légères de la taille/du nombre de follicules lymphoïdes et/ou une expansion de la zone marginale dans la rate; et des diminutions de minimales à marquées de la taille et/ou de la cellularité des centres germinaux dans la rate et les ganglions lymphatiques (inguinaux, mandibulaires, mésentériques, coliques et axillaires). Aux doses d'association élevées, il y eu des augmentations du nombre total de lymphocytes T et de lymphocytes T auxiliaires circulants, et le décès d'un singe mâle au jour 23 a été attribué à une dilatation gastrique aiguë (ballonnement). Les autres observations liées au médicament consécutives au stress comprenaient l'hypocellularité lymphoïde du cortex et/ou de la medulla du thymus aux deux doses et une dégranulation des cellules acinaires dans le pancréas à la dose élevée uniquement. Les effets sur la réponse des anticorps dépendant des lymphocytes T à l'hémocyanine de patelle concordaient avec l'activité immunostimulatrice de l'ipilimumab et du MDX-1106. Après l'administration d'hémocyanine de patelle au jour 10 (deux jours après la deuxième dose hebdomadaire), un accroissement de la réponse des anticorps spécifiques de l'hémocyanine de patelle (IgM ou IgG) a été observé aux deux doses, dans une mesure semblable (de 1,4 à 2,5 fois la réponse chez les témoins pour l'IgM aux jours 15 et/ou 24, et de 2,3 à 3,2 fois la réponse chez les témoins pour l'IgG au jour 24).
Études de comparabilité de produits/à dose unique i.v.	1 jour	Singes/ Cynomolgus	4F	10 Processus B ^f Processus C ^g	Les signes cliniques, les poids corporels moyens du groupe, les observations qualitatives sur la consommation de nourriture, les températures corporelles moyennes du groupe et les résultats de l'examen physique étaient comparables chez les singes ayant reçu l'ipilimumab fabriqué selon le processus B ou C. Il n'y avait pas de différence considérable dans les paramètres de la C _{max} ou de l'ASC et dans l'immunogénicité entre l'ipilimumab fabriqué selon le processus B ou C.

Tableau 16. Résumé des études toxicologiques					
Type d'étude	Durée du traitement	Espèces/ système évalué	Sexe et nombre par groupe	Doses (mg/kg)^a	Observations importantes
Études de comparabilité du produit/toxicité à doses répétées i.v.	Une fois par mois pendant 3 mois Nécropsie au jour 79 Une fois par semaine pendant 10 semaines Nécropsie au jour 79	Singes/ Cynomolgus	3M, 3F	10 Processus A ^h 0, 0.1, 1, 10 Processus B' ¹ Processus A ^h	Il n'y a eu aucun effet toxique indésirable après l'administration d'ipilimumab fabriqué selon le processus B à raison de 0,1, de 1 ou de 10 mg/kg une fois par mois pendant trois mois ou de 1 mg/kg une fois par semaine pendant 10 semaines, ou d'ipilimumab fabriqué selon le processus A à raison de 10 mg/kg une fois par mois pendant trois mois. On a considéré que la dose sans effet nocif observé était de 10 mg/kg pour les deux processus. La pharmacocinétique, l'immunogénicité, la bioactivité (activation des lymphocytes T et réponse des anticorps dépendant des lymphocytes T) et les profils de toxicité étaient comparables entre l'ipilimumab dérivé de cellules d'ovaire de hamster chinois (processus B) ou d'hybridomes (processus A) à des expositions approximativement équivalentes à celles utilisées dans les essais cliniques.
Tolérance locale					
L'ipilimumab est administré par voie intraveineuse chez les humains. La tolérance locale du médicament, y compris de la préparation que l'on prévoit actuellement commercialiser (processus B), a été évaluée dans le cadre d'une étude de doses répétées d'ipilimumab administrées par voie intraveineuses à des singes, tel qu'il est décrit plus haut. Se reporter à chacune des études énumérées plus haut pour des renseignements précis sur ces études et les observations au point d'injection. Aucune irritation importante au point d'injection n'a été observée dans ces études.					

Tableau 16. Résumé des études toxicologiques					
Type d'étude	Durée du traitement	Espèces/ système évalué	Sexe et nombre par groupe	Doses (mg/kg) ^a	Observations importantes
Développement prénatal et postnatal	Tous les 21 jours, du J20-J22 de la gestation jusqu'à la mise bas	Singe/ Cynomolgus	20F 19F 20F 3F	0 <u>10</u> <u>30</u> =	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). Les concentrations sériques d'ipilimumab chez les petits étaient semblables à celles observées chez les mères (les rapports de concentration sérique mère-petit variaient de $1,1 \pm 0,6$ à $1,7 \pm 1,1$) jusqu'à trois mois après la naissance. De très faibles concentrations d'ipilimumab ont été décelées dans le lait des mères adultes (les rapports moyens lait-concentration sérique d'ipilimumab variaient de 0,002 à 0,003). Aucun effet indésirable sur la reproduction lié au traitement n'a été observé pendant les deux premiers trimestres de la gestation. L'évolution de la gestation chez la mère pendant les deux premiers trimestres était comparable dans les groupes recevant le médicament et le groupe témoin. À partir du troisième trimestre (\geq J100 de la gestation), on a observé des réductions accrues du poids maternel et une incidence plus élevée d'avortement, de mortinatalité et de naissance prématurée (et, conjointement, de réduction du poids à la naissance) ainsi de mortalité des petits, liées à la dose, dans les groupes recevant l'ipilimumab, comparativement aux animaux témoins (21 % et 30 % avec les doses de 10 et 30 mg/kg toutes les trois semaines, respectivement; comparativement aux témoins de l'étude [0 %] et aux témoins historiques [17,6 %]). Certains cas de mortalité des petits dans les groupes traités par l'ipilimumab pourraient être attribuables à la prématurité; toutefois, les durées de gestation moyennes étaient comparables dans les trois groupes expérimentaux (160, 160 et 155 jours dans les groupes recevant la solution saline, la dose de 10 mg/kg et la dose de 30 mg/kg, respectivement). Des troubles du développement externe ou viscéral ont été observés dans l'appareil génito-urinaire de deux petits exposés <i>in utero</i> 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. Les petits exposés à une dose d'ipilimumab de 30 mg/kg toutes les trois semaines présentaient un poids corporel moyen plus faible à la naissance (-15 % comparativement aux petits du groupe témoin). Toutefois, le gain de poids corporel chez ces petits s'est accru dans les 3 mois

Tableau 16. Résumé des études toxicologiques					
Type d'étude	Durée du traitement	Espèces/ système évalué	Sexe et nombre par groupe	Doses (mg/kg) ^a	Observations importantes
					suivant la naissance et, après 6 mois, le poids corporel moyen des petits du groupe recevant la dose de 30 mg/kg toutes les trois semaines était comparable à celui des petits du groupe témoin. L'ipilimumab n'a eu aucun effet négatif sur la capacité du système immunitaire des petits à déclencher une réponse des anticorps dépendant des lymphocytes T contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B à l'âge de 6 et 18 semaines. Aucun effet indésirable lié à l'exposition à l'ipilimumab <i>in utero</i> n'a été observé chez les petits sur les plans des observations cliniques, des mesures morphométriques, des évaluations neurocomportementales et squelettiques, de la pathologie clinique, du phénotypage des lymphocytes, de la formation d'anticorps antinucléaires ou des concentrations sériques d'immunoglobulines au cours des 6 mois suivant la naissance.
Autres études					
Réactivité croisée tissulaire <i>In vitro</i>	1 h ^l	Humains	n = 3 donneurs ~36 tissus/ donneur	2,5, 10 µg/mL d'ipilimumab marqué à la fluorescéine (processus A)	L'ipilimumab se liait spécifiquement aux lymphocytes exprimant la protéine CTLA-4 dans quelques tissus humains normaux (amygdale, côlon et sang périphérique). Aucune réactivité croisée inattendue n'a été observée.
Réactivité croisée tissulaire <i>In vitro</i>	1 h ^l	Humains	n = 3 donneurs ~12 tissus/ donneur	2, 10 µg/mL d'ipilimumab marqué à la fluorescéine (processus B)	L'ipilimumab s'est lié spécifiquement aux lymphocytes exprimant la protéine CTLA-4 dans le tissu normal humain d'amygdale, de côlon, d'œsophage, d'intestin grêle, d'estomac, de poumon, de rein, de foie et de sang périphérique. Aucune réactivité croisée inattendue n'a été observée.
Réactivité croisée tissulaire <i>In vitro</i>	30 min ^l	Souris/ CD-1, rat/ SD, lapin/ Néo- Zélandais blanc, singe/ Cynomolgus , humain	2M, 2F par espèce ~23 tissus/ donneur	1, 10 µg/mL de MDX-010 biotinylé	La liaison spécifique de l'ipilimumab se limitait aux tissus de singes Cynomolgus et d'humains. Plus précisément, il y a eu une liaison avec le tissu de placenta, de tractus gastro-intestinal, du système lymphoïde et de peau pour les deux espèces, et de tissu ovarien chez les singes Cynomolgus. Ces données confirment la spécificité d'espèce de la liaison de l'ipilimumab à la protéine CTLA-4 de singes Cynomolgus et d'humains.

Type d'étude	Durée du traitement	Espèces/ système évalué	Sexe et nombre par groupe	Doses (mg/kg) ^a	Observations importantes
Études de libération des cytokines <i>In vitro</i>	6 et 24 h pour l'évaluation de la libération de cytokines ^j 66 h pour l'évaluation de la prolifération ^l	Humains	10 donneurs	0, 0,016, 0,08, 0,4, 2, 10 ou 50 µg/puits pour le dosage sur film sec ^{k,l} 0,08, 0,4, 2, 10, 50 et 250 µg/ml pour le dosage par fixation d'anticorps ^{k,l} 2 µg/puits d'IgG1 isotype témoin pour le dosage sur film sec 0,4 µg/mL d'IgG1 isotype témoin pour le dosage par fixation d'anticorps	L'ipilimumab seul a provoqué une prolifération minimale et une libération correspondante de cytokines (principalement IL-2, IL-6, IL-8 et TNF-α dans une bien moins grande ampleur d'indices de stimulation maximaux moyens ou un indice de stimulation allant de 2 à 6) dans les cellules mononucléées de sang périphérique de certains donneurs, comparativement à l'anticorps anti-CD28 témoin positif 5.11A1 (indice de stimulation moyen allant jusqu'à 137). Il n'y avait aucun effet additif ou synergique de l'ipilimumab en association avec le BMS-663513.
Études de libération des cytokines <i>In vitro</i>	4 ou 24 h ^l	Humains	10 donneurs	0, 10, 100 µg/mL ^{m,nt} 100 µg/mL d'IgG1 isotype témoin	Aucune libération importante de cytokines des cellules mononucléées de sang périphérique humain n'a été observée au moyen de ce format de dosage soluble, et l'ajout de MDX-1106 à l'ipilimumab n'a pas non plus créé d'effet additif ni synergique.

^a Sauf indication contraire. Pour la toxicité de doses répétées, la DSENO (dose sans effet nocif observé) est soulignée.

^b Un autre groupe a reçu l'ipilimumab à raison de 10 mg/kg en association avec le BMS-663513 (anticorps monoclonal anti-CD137 immunostimulateur) par voie intraveineuse à raison de 100 mg/kg.

^c Les animaux témoins ont reçu 10 mg/kg d'une IgG humaine témoin appariée pour l'isotype (MAbRSV) spécifique du virus syncytial respiratoire.

^d Un autre groupe a reçu l'ipilimumab à raison de 10 mg/kg en association avec le BMS-663513 (anticorps monoclonal anti-CD137 immunostimulateur) par voie intraveineuse à raison de 10 mg/kg.

- e Tous les animaux ont reçu l'ipilimumab en association avec le MDX-1106, un anticorps monoclonal anti-PD-1 immunostimulateur. Il n'y avait pas de groupe recevant un seul agent dans cette étude.
- f Processus B (dérivé de cellules d'ovaire de hamster chinois).
- g Échelle pilote 1500-L utilisant un sous-clone à plus grande capacité de production de la banque cellulaire maîtresse du processus B et des modifications des processus de fermentation et de purification.
- h Processus A (dérivé d'hybridomes).
- i Processus B, grade de développement (dérivé de cellules d'ovaire de hamster chinois).
- j Durée de l'incubation avec l'ipilimumab.
- k L'ipilimumab a été testé seul ou en association avec le BMS-663513 (anticorps monoclonal anti-CD137 immunostimulateur). L'AcM murin anti-CD28 superagoniste humain 5.11A1 (TGN1412 est la version humanisée IgG4 de 5.11A1) a aussi été utilisé comme témoin positif et comparateur dans ces dosages aux mêmes concentrations que les AcM à l'étude.
- l Deux essais d'immobilisation ont été effectués, un dosage sur film sec et un dosage par fixation des AcM. Dans le dosage sur film sec, l'AcM testé (seul ou en association) était immobilisé par séchage direct sur les plaques tandis que dans le dosage d'AcM fixés, l'AcM testé était immobilisé par liaison à une immunoglobuline anti-humaine appliquée auparavant sur les plaques.
- m L'ipilimumab a été testé seul ou en association avec le MDX-1106 (anticorps monoclonal anti-PD-1 immunostimulateur). L'AcM murin anti-CD3 humain UCHT-1 a aussi été utilisé comme témoin positif et comparateur dans ces dosages aux mêmes concentrations que l'AcM testé.
- n L'AcM testé a été ajouté en format soluble (non immobilisé) (seul ou en association) à du sang entier en l'absence de stimuli antigéniques exogènes.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. OPDIVO^{MD} (Perfusion intraveineuse, 10 mg de nivolumab/mL), 236255, Monographie de produit, La Société Bristol-Myers Squibb Canada. (août, 06, 2020)

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

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrYERVOY^{MD} (ipilimumab pour injection)

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **YERVOY** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **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 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 OPDIVO (nivolumab), il est important que vous lisiez également le feuillet d'information sur ce médicament.

Pour quoi YERVOY est-il utilisé ?

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 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 nivolumab chez les adultes atteints d'un cancer du rein au stade avancé (appelé adénocarcinome rénal) qui n'ont jamais été traités.

Si votre médecin vous a prescrit YERVOY en association avec OPDIVO (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.

Comment YERVOY agit-il ?

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 OPDIVO.

OPDIVO contient une substance active appelée nivolumab, 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 OPDIVO sont administrés ensemble, ils peuvent exercer un effet combiné sur votre système immunitaire.

Quels sont les ingrédients dans YERVOY ?

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 est disponible sous les formes posologiques qui suivent :

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.

Ne prenez pas YERVOY si :

- 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

Pour éviter des effets secondaires et afin de garantir une bonne utilisation du médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre YERVOY.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous 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.

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

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, ou avez pris récemment y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

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

Comment prendre 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 90 minutes.

Lors de l'utilisation de YERVOY en association avec le nivolumab, YERVOY est administré par perfusion intraveineuse sur une période de 90 minutes (traitement du cancer de la peau avancé) ou de 30 minutes (traitement du cancer du rein avancé). 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 stade avancé, la dose d'ipilimumab recommandée est de 1 mg par kilogramme de poids corporel toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses.

Surdosage :

En cas de surdosage de médicament, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez aucun symptôme.

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.

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

En prenant YERVOY, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux énumérés dans cette liste. Si vous ressentez des effets secondaires non énumérés ici, contactez 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) <i>Les symptômes peuvent comprendre :</i> <ul style="list-style-type: none"> • 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) <i>Les symptômes peuvent comprendre</i> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <i>Les symptômes peuvent comprendre</i> <ul style="list-style-type: none"> • éruption cutanée, ampoules dans la bouche ou peau qui pèle 		√	
Peu fréquents	Inflammation des nerfs <i>Les symptômes peuvent comprendre</i> <ul style="list-style-type: none"> • faiblesse des jambes, des bras ou du visage • engourdissement ou picotements dans les mains ou les pieds 		√	

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 de certaines glandes (hypophyse, glandes surrénales ou glande thyroïdienne) entraînant une production insuffisante d'hormones <i>Les symptômes peuvent comprendre</i> <ul style="list-style-type: none"> • 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 d'autres parties de l'organisme, dont les yeux, les reins, le pancréas ou les poumons <i>Les symptômes peuvent comprendre</i> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <i>Les symptômes peuvent comprendre</i> <ul style="list-style-type: none"> • 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 		√	

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	
Très rare	Maladie immunitaire (syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada) <i>Les symptômes peuvent comprendre une vision trouble, une intolérance à la lumière vive ou d'autres symptômes oculaires en association avec les symptômes suivants :</i> <ul style="list-style-type: none"> • 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).

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 les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ;
- ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

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

Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

N'utilisez pas YERVOY après la date de péremption qui est indiquée sur l'étiquette et sur la boîte, à côté de la mention EXP.

Conservez le médicament au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Ne le congélez pas.

Conservez le médicament dans son emballage d'origine, pour le protéger de la lumière.

Ne pas agiter le produit.

Pour en savoir davantage au sujet de YERVOY, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur les médicaments pour le patient. Ce document est disponible sur le [site Web de Santé Canada](https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), le site Web du fabricant <http://www.bmscanada.ca>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-463-6267.

Le présent dépliant a été rédigé par La Société Bristol-Myers Squibb Canada.

Dernière révision 26 avril, 2021

YERVOY et OPDIVO (nivolumab) sont des marques déposées de Bristol-Myers Squibb Company utilisée sous licence par La Société Bristol-Myers Squibb Canada.