

OPDIVO[®]
(nivolumab)

OPDIVO[®]
(nivolumab)

+

YERVOY[®]
(ipilimumab)

Opdualag[®]
(nivolumab/relatlimab)



GUIDE PRATIQUE D'UTILISATION

Document basé sur le résumé des caractéristiques des produits OPDIVO, YERVOY et OPDUALAG

Table des matières

- INDICATIONS
- OPDIVO MONOTHÉRAPIE
- IMMUNOTHÉRAPIES DUALES
 - OPDIVO + YERVOY
 - OPDIVO + RELATLIMAB (OPDUALAG)
- OPDIVO EN COMBINAISON AVEC D'AUTRES THÉRAPIES
- GESTION DES EFFETS SECONDAIRES
- PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES
- RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DES PRODUITS



INDICATIONS

Indications enregistrées



Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC)

- OPDIVO est indiqué en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résecable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$
- OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.
- OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK.



Mésothéliome pleural malin (MPM)

- OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résecable.



Mélanome

- OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC, ou avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.
- OPDIVO est indiqué en association au Yervoy dans le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).*
- OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).
- OPDUALAG est indiqué en première ligne de traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus avec une expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales inférieure à 1%.

* Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1.

Indications enregistrées



Carcinome à Cellules Rénales (CCR)

- OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur.
- OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable.
- OPDIVO est indiqué en association au cabozantinib, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.



Lymphome de Hodgkin classique (LHc)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin.



Cancer épidermoïde de la Tête et du Cou (SCCHN)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou en rechute ou métastatique en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.



Carcinome Urothélial (CU)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récurrence après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$

OPDIVO est indiqué en association au cisplatine et à la gemcitabine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial non résécable ou métastatique.

Indications enregistrées



Cancer de l'œsophage ou de la jonction oeso-gastrique (CO ou CJOG)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction oeso-gastrique et qui présentent une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure.



Carcinome épidermoïde de l'oesophage (CEO)

OPDIVO est indiqué en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résecable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'oesophage avancé non résecable, récurrent ou métastatique, après une chimiothérapie combinée antérieure à base de fluoropyrimidine et de sels de platine.



Adénocarcinome gastrique, de la jonction oeso-gastrique (JOG) ou de l'oesophage

OPDIVO est indiqué en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne de traitement, dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction oeso-gastrique ou de l'oesophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score combiné positif (Combined Positive Score : CPS) ≥ 5 .



Cancer colorectal (CRC) avec déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H)

OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.

Résumé des indications remboursées ou partiellement remboursées

| | OPDIVO en monothérapie | OPDIVO + YERVOY | OPDUALAG | OPDIVO + combo |
|---|------------------------|-----------------|----------|----------------|
| CBNPC en néoadjuvant | | | | ✓ **** |
|  CBNPC en 1 ^{ère} ligne | | ✓ * | | |
| CBNPC à partir de la 2 ^{ème} ligne | ✓ | | | |
|  MÉSOTHÉLIOME (MPM) en 1 ^{ère} ligne | | ✓ | | |
| MÉLANOME Adjuvant [#] | ✓ | | | |
|  MÉLANOME en 1 ^{ère} ligne [#] | ✓ | ✓ | ✓ | |
| MÉLANOME à partir de la 1 ^{ère} ligne [#] | ✓ | ✓ | | |
|  CCR en 1 ^{ère} ligne | | ✓ ** | | ✓ *** |
| CCR à partir de la 2 ^{ème} ligne | ✓ | | | |

 Le remboursement est demandé par le médecin spécialiste par la plateforme électronique e-Health: www.ehealth.fgov.be.

 = totalement remboursé

* En association avec deux cycles de chimiothérapies.

** Patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable.

*** En association avec cabozantinib

**** En association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résecable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$


[#]Des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus

Résumé des indications remboursées ou partiellement remboursées

| | OPDIVO en monothérapie | OPDIVO + YERVOY | OPDUALAG | OPDIVO + combo |
|--|---|-----------------|----------|--|
|  LHC à partir de la 4 ^{ème} ligne |  | | | |
|  SCCHN après chimiothérapie antérieure à base de sels de platine |  | | | |
|  CU après chimiothérapie antérieure à base de sels de platine |  * | | | |
|  CUIM adjuvant à haut risque de récurrence après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ |  | | | |
|  CU non résecable ou métastatique en 1 ^{ère} ligne | | | |  **** |
|  CO ou CJOG Adjuvant** |  | | | |
|  CEO en 1 ^{ère} ligne (TPS $\geq 1\%$) | | | |  *** |
|  CEO à partir de la 2 ^{ème} ligne |  | | | |
|  Adénocarcinome gastrique, JOG ou de l'oesophage (HER2- ; CPS ≥ 5) | | | |  *** |

 Le remboursement est demandé par le médecin spécialiste par la plateforme électronique e-Health: www.ehealth.fgov.be.

 = totalement remboursé

 = remboursement partiel en Belgique

* Uniquement pour des prolongations de remboursement du traitement des bénéficiaires déjà existants
 ** Après radiochimiothérapie néoadjuvante et avec une maladie résiduelle

*** en combinaison avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine
 **** En association au cisplatine et à la gemcitabine



OPDIVO MONOTHÉRAPIE

OPDIVO, un anticorps monoclonal anti-PD-1 qui réactive le système immunitaire de vos patients contre la tumeur

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

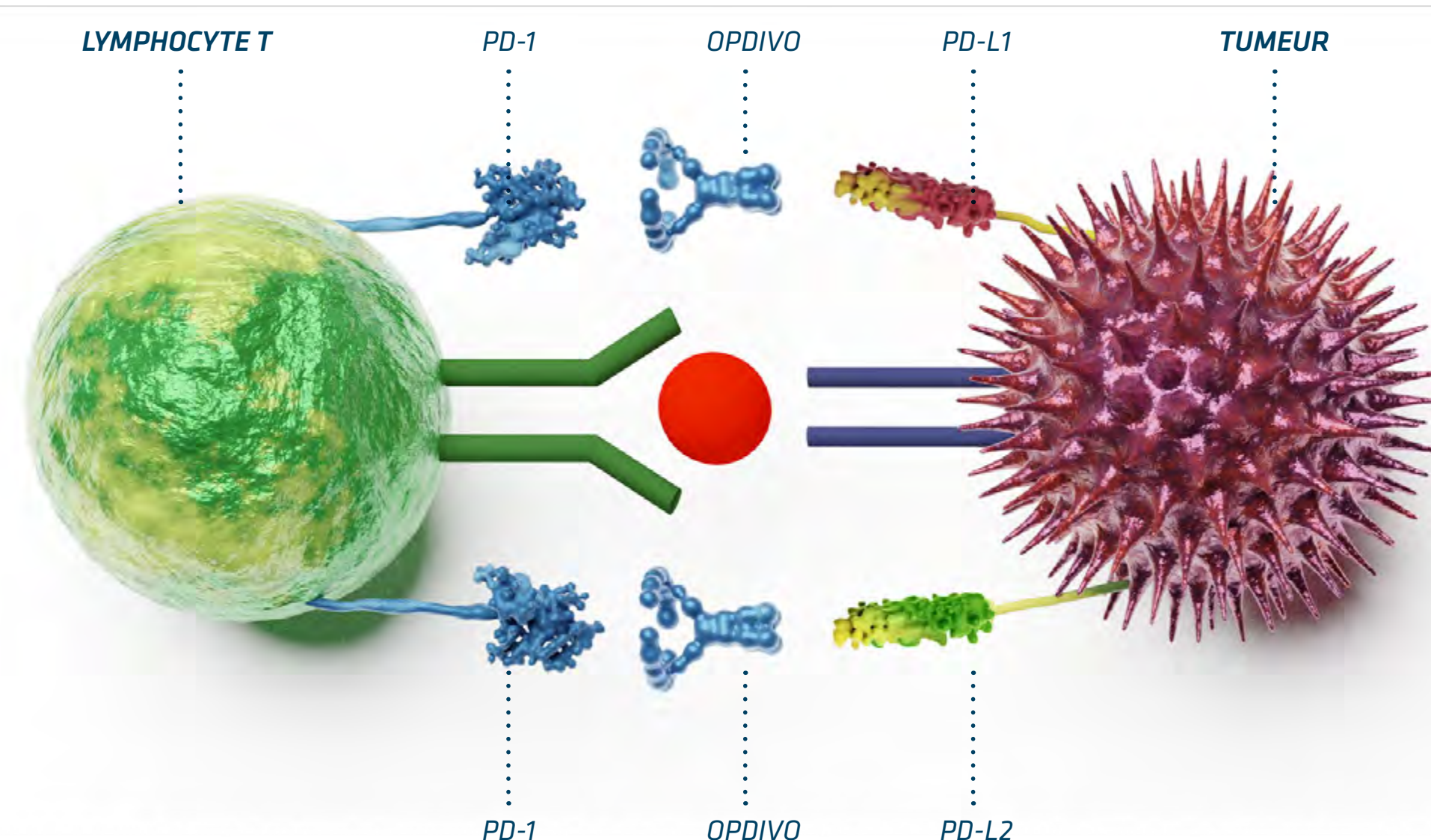
Antinéoplasique : anticorps monoclonal (IgG4) entièrement humain anti-PD-1.

PRINCIPE ACTIF

Nivolumab

MÉCANISME D'ACTION

OPDIVO® bloque la liaison du PD-1 à ses ligands PD-L1 et PD-L2

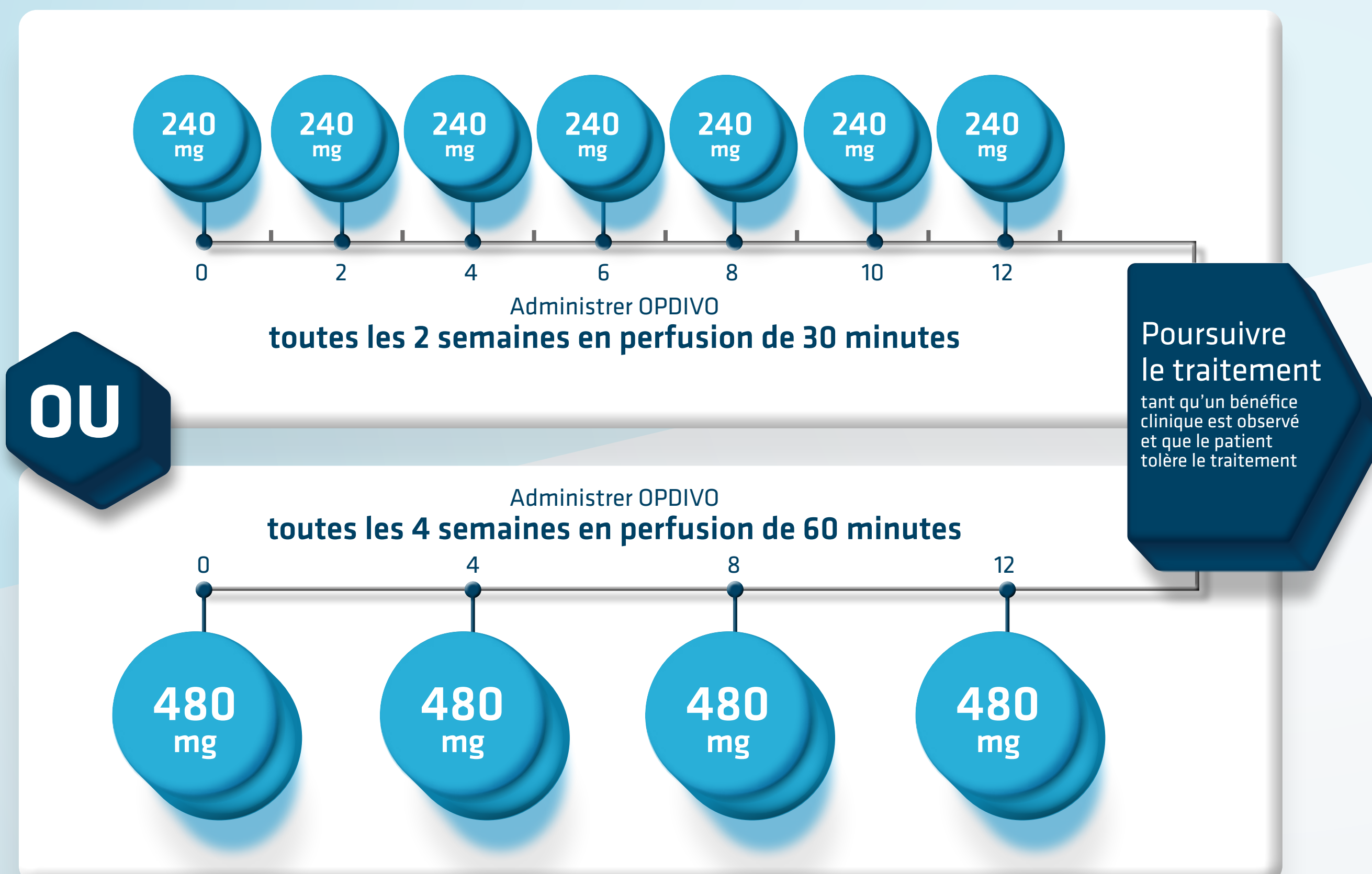
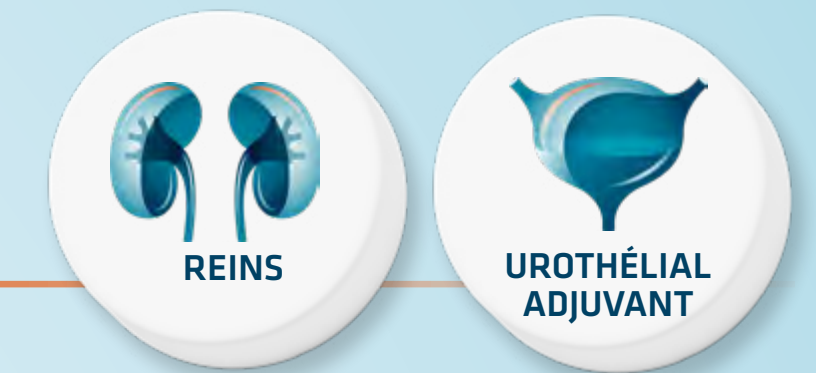


Le lymphocyte T reste actif

- PD-1 « Programmed cell death-1 » : protéine naturellement exprimée à la surface des lymphocytes T.
- La liaison du récepteur PD-1 à l'un de ses ligands PD-L1 ou PD-L2 inhibe l'activité des lymphocytes T.
- OPDIVO réactive les réponses des lymphocytes T, incluant les réponses antitumorales, par un blocage de la liaison de PD-1 aux ligands PD-L1 et PD-L2.

OPDIVO en monothérapie

POSOLOGIE POUR



- La dose recommandée d'OPDIVO est soit de 240 mg de nivolumab toutes les 2 semaines, soit de 480 mg toutes les 4 semaines en fonction de l'indication.
- Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé et que le patient tolère le traitement.
- Pour le traitement adjuvant du carcinome urothélial infiltrant le muscle, la durée maximale de traitement est de 12 mois.
- Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et la tolérabilité au traitement.
- S'il est nécessaire de faire passer des patients atteints de mélanome, de CCR, de CO, de CJOG ou de CUIM (traitement adjuvant) du schéma posologique à 240 mg toutes les 2 semaines au schéma posologique à 480 mg toutes les 4 semaines, la première dose à 480 mg doit être administrée 2 semaines après la dernière dose à 240 mg.

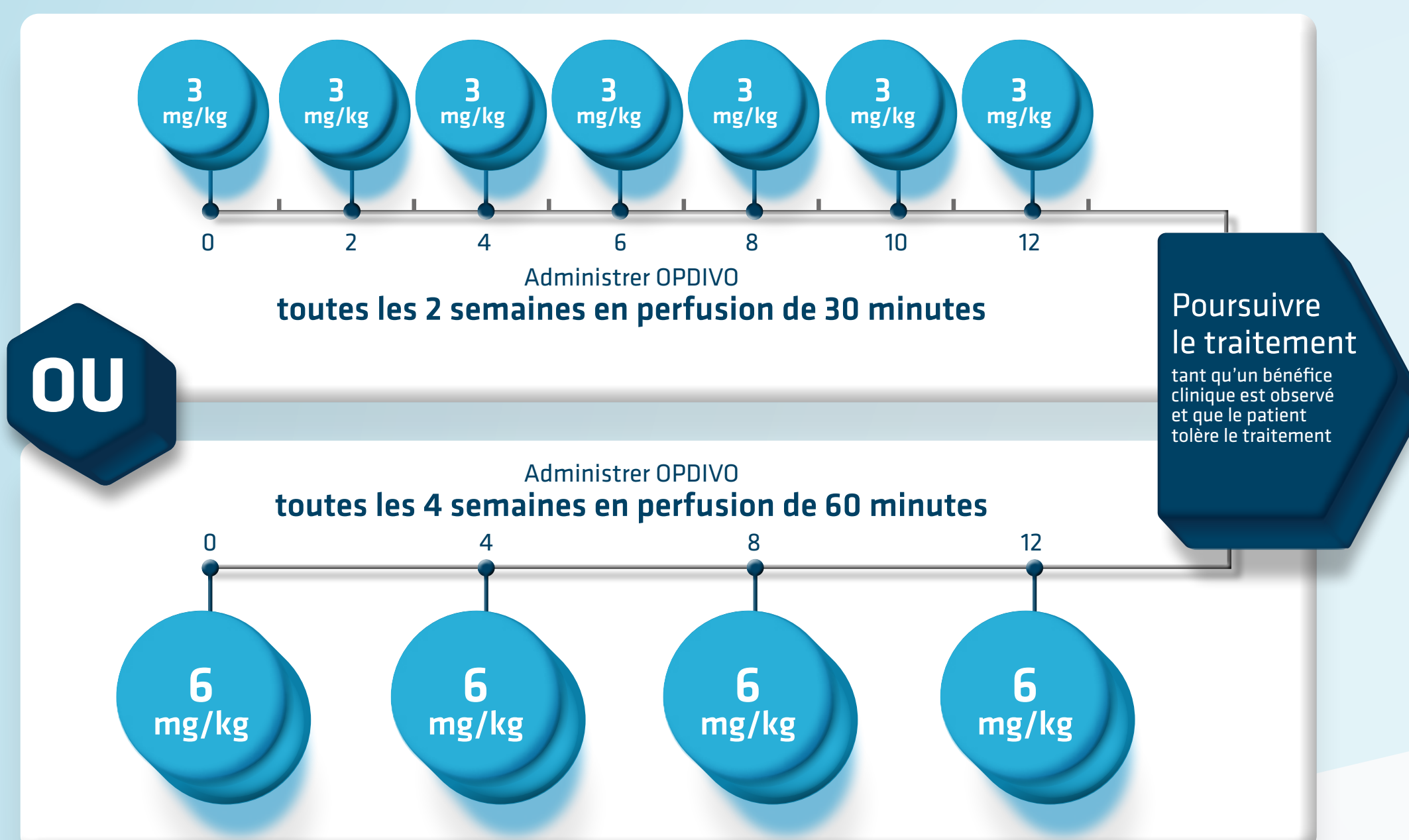
A l'inverse, s'il est nécessaire de faire passer des patients du schéma posologique à 480 mg toutes les 4 semaines au schéma posologique à 240 mg toutes les 2 semaines, la première dose à 240 mg doit être administrée 4 semaines après la dernière dose à 480 mg.

OPDIVO en monothérapie

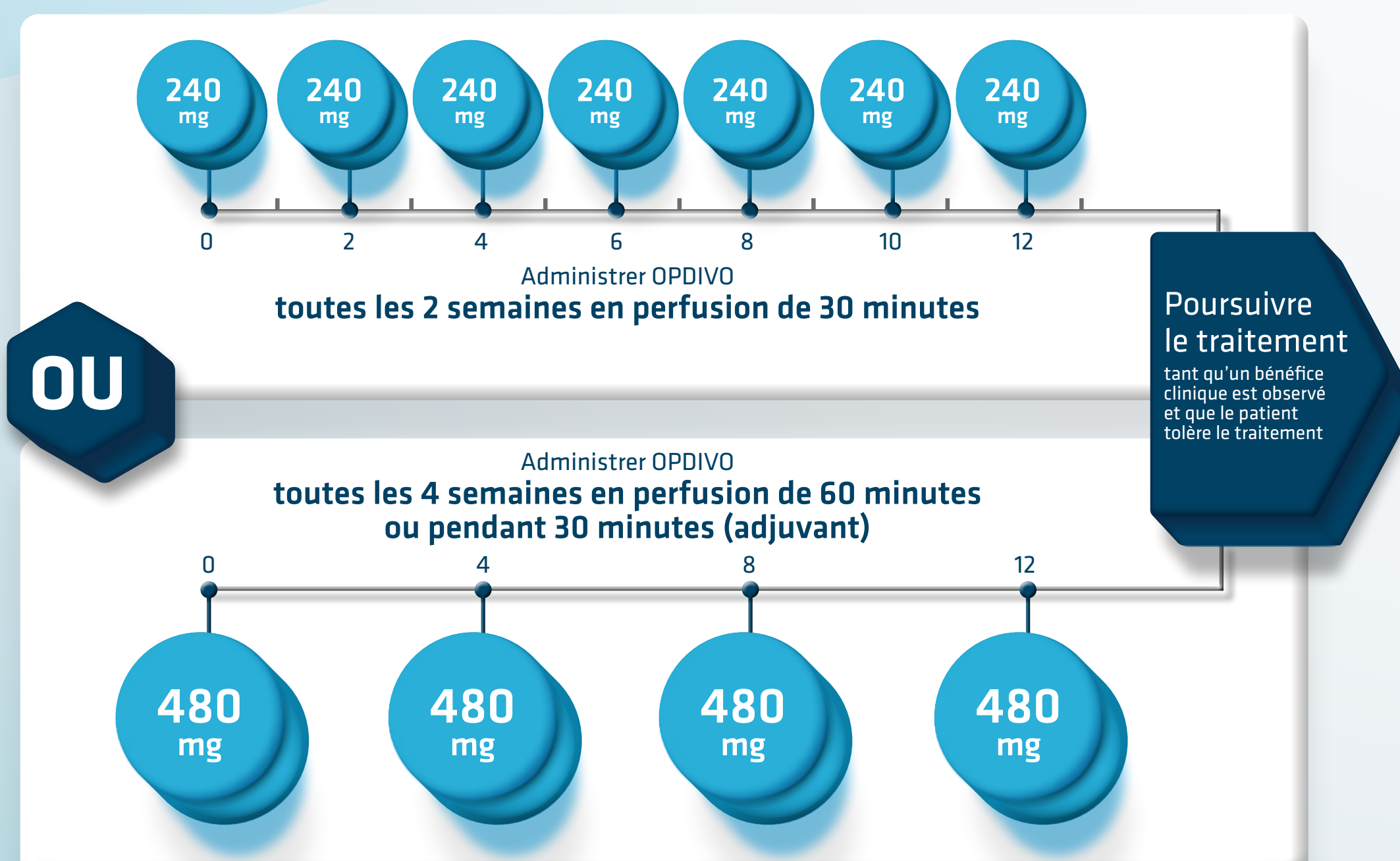


POSOLOGIE POUR

Chez les adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant moins de 50 kg



Chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 50kg

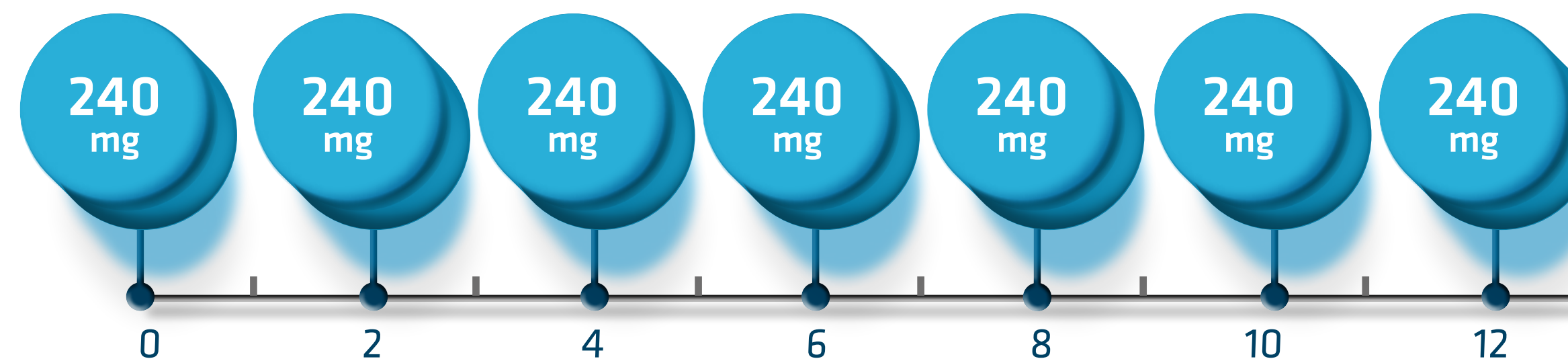


- Chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 50kg, la dose recommandée d'OPDIVO est soit de 240 mg de nivolumab toutes les 2 semaines, soit de 480 mg toutes les 4 semaines en fonction de l'indication et de la population.
- Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé et que le patient tolère le traitement.
- Pour le traitement adjuvant du mélanome, la durée maximale de traitement est de 12 mois.
- Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et la tolérabilité au traitement.
- Chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 50kg, s'il est nécessaire de faire passer des patients du schéma posologique à 240 mg toutes les 2 semaines au schéma posologique à 480 mg toutes les 4 semaines, la première dose à 480 mg doit être administrée 2 semaines après la dernière dose à 240 mg.

A l'inverse, s'il est nécessaire de faire passer des patients du schéma posologique à 480 mg toutes les 4 semaines au schéma posologique à 240 mg toutes les 2 semaines, la première dose à 240 mg doit être administrée 4 semaines après la dernière dose à 480 mg.

OPDIVO en monothérapie

POSOLOGIE POUR



Administrer OPDIVO
toutes les 2 semaines en perfusion de 30 minutes

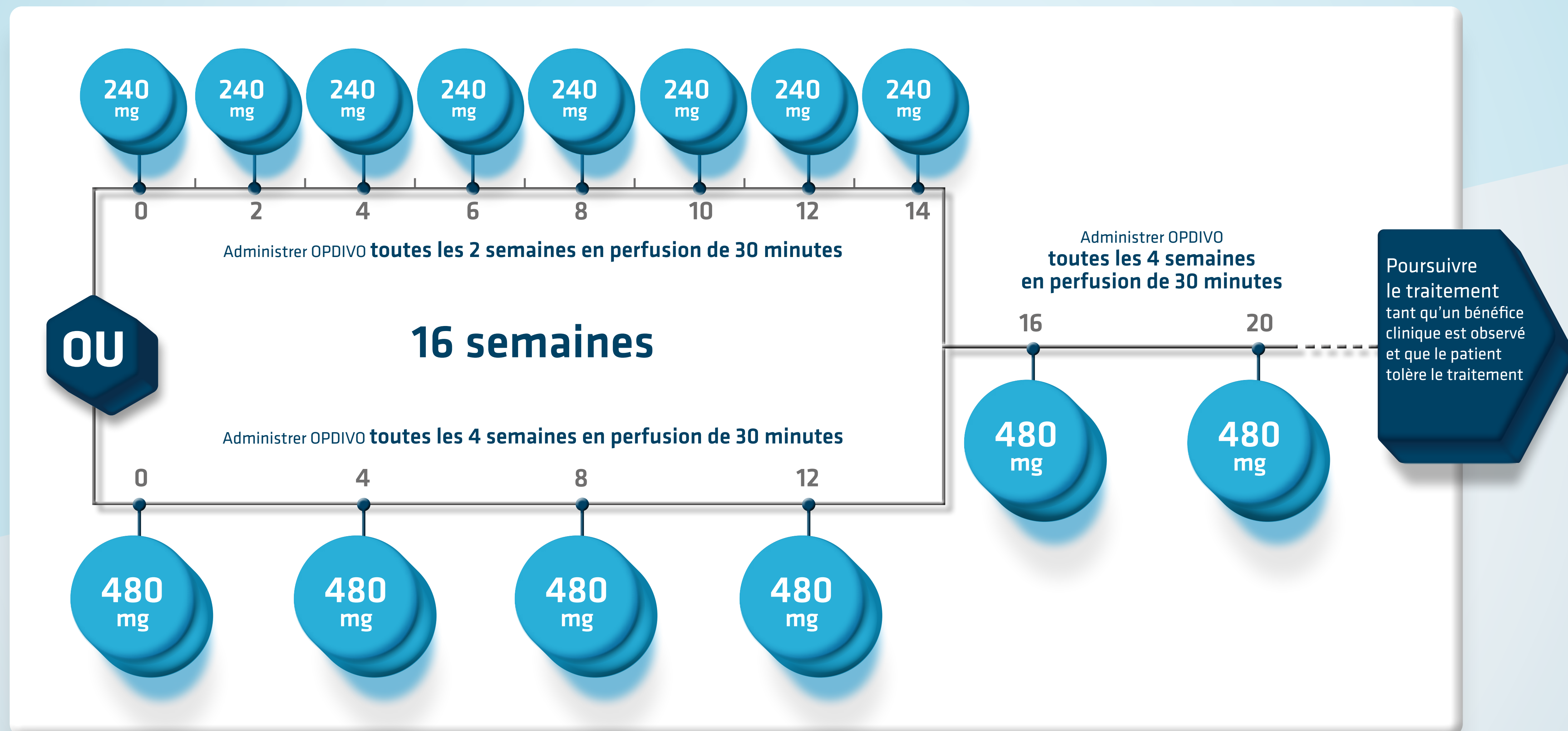
**Poursuivre
le traitement**

tant qu'un bénéfice
clinique est observé
et que le patient
tolère le traitement

- Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé et que le patient tolère le traitement.
- Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et la tolérabilité au traitement.

OPDIVO en monothérapie

POSOLOGIE POUR



Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé et que le patient tolère le traitement. Pour le traitement en adjuvant, la durée maximale du traitement avec OPDIVO est de 12 mois.

Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle au traitement

OPDIVO en monothérapie : Résumé posologie

| INDICATIONS | | Dose fixe de 240 mg toutes les 2 semaines | Dose fixe de 480 mg toutes les 4 semaines |
|--|---|---|---|
| MONOTHÉRAPIE | OPDIVO | | |
|  Mélanome [#] | Adjuvant | ✓ En perfusion de 30 min | ✓ En perfusion de 30 ou 60 min |
|  Mélanome [#] | à partir de la 1 ^{ère} ligne | ✓ En perfusion de 30 min | ✓ En perfusion de 60 min |
|  CCR | à partir de la 2 ^{ème} ligne | ✓ En perfusion de 30 min | ✓ En perfusion de 60 min |
|  CBNPC | à partir de la 2 ^{ème} ligne | ✓ En perfusion de 30 min | |
|  LHc | à partir de la 4 ^{ème} ligne | ✓ En perfusion de 30 min | |
|  SCCHN | après chimiothérapie antérieure à base de sels de platine | ✓ En perfusion de 30 min | |
|  CU | après chimiothérapie antérieure à base de sels de platine | ✓ En perfusion de 30 min | |
|  CUIM (traitement adjuvant) | à haut risque de récurrence après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ | ✓ En perfusion de 30 min | ✓ En perfusion de 60 min |
|  CO ou CJO | adjuvant après radiochimiothérapie néoadjuvante et maladie résiduelle | ✓ En perfusion de 30 min | ✓ En perfusion de 30 min |
|  CEO | à partir de la 2 ^{ème} ligne | ✓ En perfusion de 30 min | |

[#]Des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant plus de 50kg

OPDIVO : Forme pharmaceutique et conditionnement

OPDIVO 10 MG/ML SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION
1 mL de solution d'OPDIVO contient 10 mg de nivolumab.



Un flacon de 4 mL
contient **40 mg**
de nivolumab
CNK 3304318



Un flacon de 10 mL
contient **100 mg**
de nivolumab
CNK 3304326



Un flacon de 12 mL
contient **120 mg**
de nivolumab
CNK 4474664



Un flacon de 24 mL
contient **240 mg**
de nivolumab
CNK 3780210

Solution claire à opalescente, incolore à jaune pâle, pouvant contenir quelques particules légères.

OPDIVO : Conservation

FLACON NON OUVERT



A l'abri de la lumière

DURÉE OPDIVO



3 ans

TEMPÉRATURE

8°C
2°C




NE PAS CONGELER

AUTRES CONDITIONS



NE PAS SECOUER



A l'abri de la lumière




A la lumière

48^H

MAX
25°C



Température ambiante



NE PAS SECOUER



A la lumière

APRÈS PRÉPARATION DE LA PERFUSION

DURÉE OPDIVO diluée dans une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5%)


7 jours

DURÉE OPDIVO diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%)

30 jours

TEMPÉRATURE

8°C
2°C



AUTRES CONDITIONS



NE PAS SECOUER


8^{H*}

24^{H**}

MAX
25°C



Température ambiante



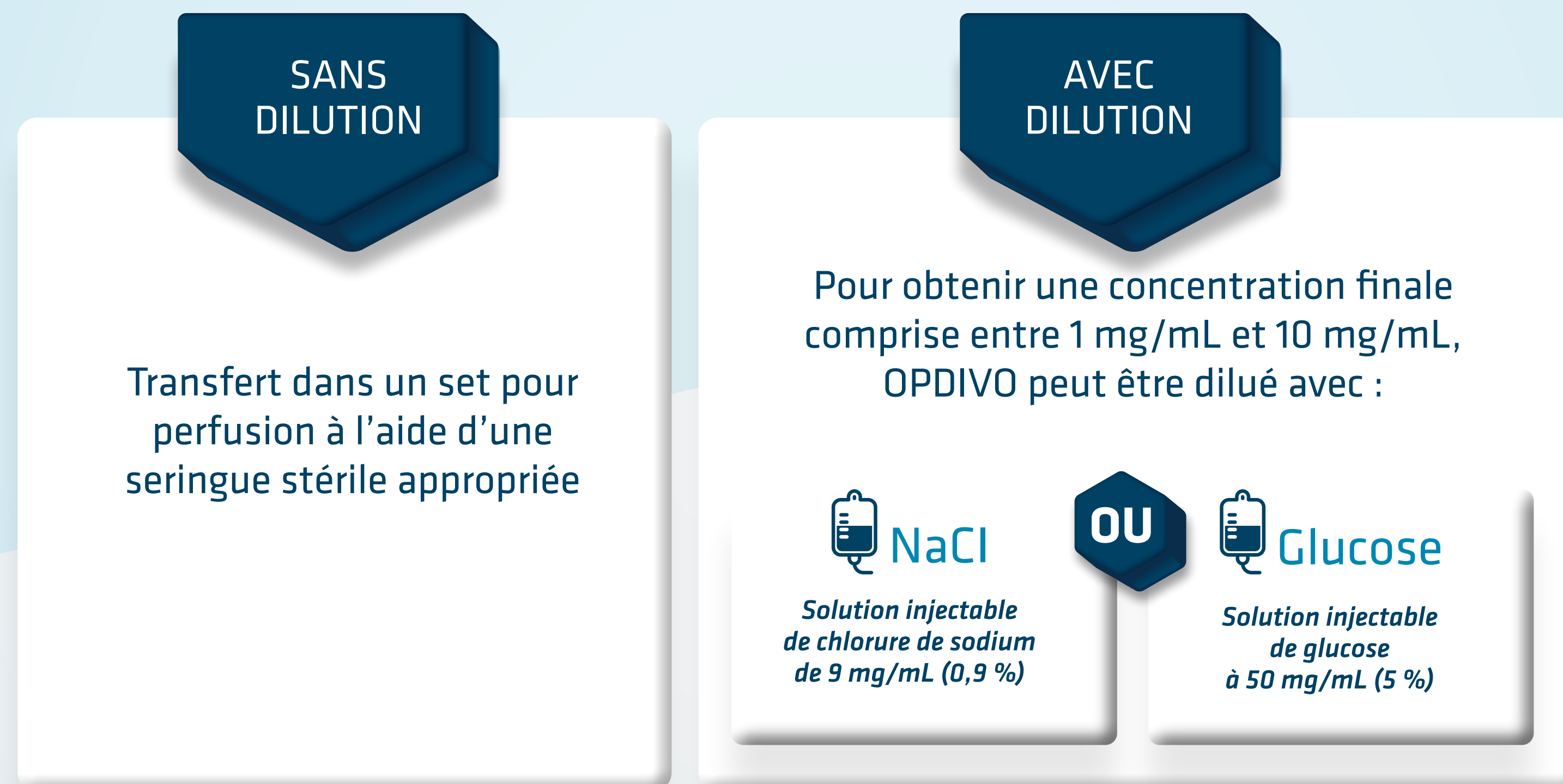
NE PAS SECOUER

D'un point de vue microbiologique, dès ouverture, le produit doit être utilisé immédiatement.

*sur un total de 7 jours de conservation
**sur un total de 30 jours de conservation

OPDIVO : Préparation de la perfusion pour injection

- Conditions aseptiques.
- Sous une hotte à flux laminaire ou dans un caisson étanche en appliquant les précautions standards de manipulation des produits administrés par voie IV.
- OPDIVO peut être utilisé en administration intraveineuse, soit sans dilution, soit après dilution, à une **concentration minimale de 1 mg/mL** :



- Pour les dosages fixes :
 - Le volume total de la perfusion ne doit pas dépasser 160 mL.
 - Pour les patients pesant moins de 40 kg, le volume total de la perfusion ne doit pas dépasser 4 mL par kilogramme de poids du patient.

OPDIVO : Étapes de préparation de la perfusion

La solution d'OPDIVO à diluer est un liquide clair à opalescent, incolore à jaune pâle, pouvant contenir quelques particules.

- Calcul du volume fixe d'OPDIVO 10 mg/mL à administrer en monothérapie.

DOSAGE FIXE D'OPDIVO : **240 MG**



1 flacon
de 240 mg
d'OPDIVO

DOSAGE FIXE D'OPDIVO : **480 MG**



2 flacons
de 240 mg
d'OPDIVO

- 1 Ne pas secouer le flacon.**
- 2 Inspecter la solution d'OPDIVO à diluer** pour mettre en évidence la présence de particules étrangères ou d'une coloration anormale.
- 3 Prélever le volume nécessaire de solution d'OPDIVO à diluer** en utilisant une **seringue stérile** de volume approprié.
- 4 Transférer la solution à diluer** dans une **bouteille en verre stérile et évacuée, ou dans un récipient pour perfusion** (PVC ou polyoléfine).
- Le cas échéant, **diluer avec le volume nécessaire** de solution injectable de **chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %)** ou de **solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %)**.
- 6 Mélanger doucement** la perfusion par rotation manuelle.
- 7 Ne pas conserver toute fraction inutilisée de la solution pour perfusion en vue d'une réutilisation.** Éliminer tout médicament non utilisé ou déchet conformément à la réglementation en vigueur.
- 9** Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution doit être conservée dans des conditions particulières (voir section conservation).

OPDIVO : La perfusion

ADMINISTRATION DE LA PERFUSION



Administer OPDIVO en perfusion intraveineuse de 30 à 60 minutes, selon la dose



Ne pas administrer en IV rapide ou bolus IV



Ne pas perfuser simultanément avec d'autres médicaments sur la même ligne IV



Utiliser un set de perfusion et un **filtre en ligne** stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 µm à 1,2 µm)

Après administration de la dose d'Opdivo, rincer la ligne de perfusion



Solution injectable de chlorure de sodium de 9 mg/mL (0,9 %)



Solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %)

RÉACTIONS LIÉES À LA PERFUSION

- Les patients présentant une réaction à la perfusion d'intensité légère à modérée peuvent recevoir OPDIVO sous surveillance étroite et avec l'utilisation d'une prémédication suivant les recommandations locales de traitement pour la prophylaxie des réactions liées à la perfusion.
- En cas de réaction sévère à la perfusion ou pouvant menacer le pronostic vital, la perfusion doit être arrêtée et un traitement médical approprié doit être administré.
- Incidence des réactions à la perfusion :
 - 3,9 % avec OPDIVO (160/4122), incluant 9 cas de Grade 3 et 3 cas de Grade 4

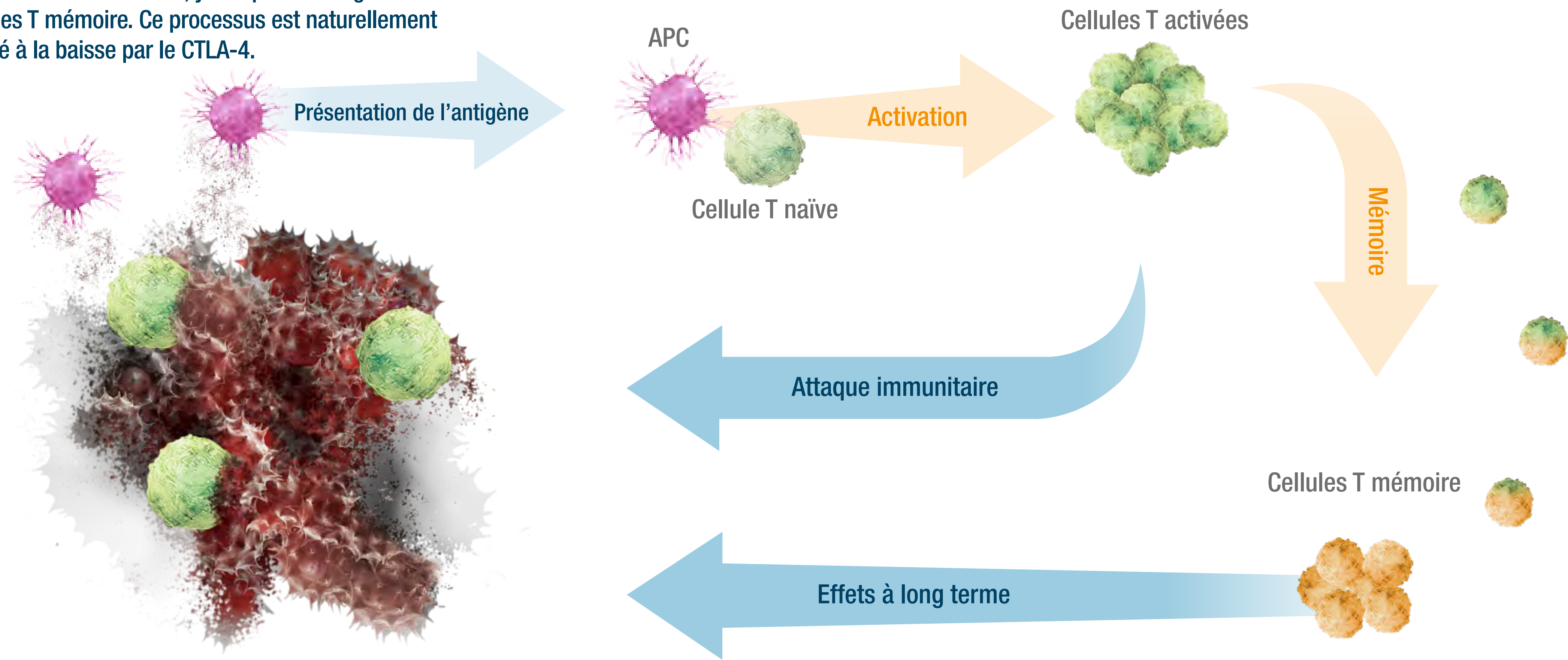


IMMUNOTHÉRAPIES DUALES OPDIVO + YERVOY

L'inhibition médiée par OPDIVO associé à YERVOY améliore les réponses anti-tumorales dans le mélanome métastatique (1/3)

SYNERGIE DE NIVOLUMAB ET IPILIMUMAB DANS LA RÉPONSE IMMUNITAIRE ANTI-TUMORALE¹⁻¹¹

La reconnaissance des néo-antigènes déclenche l'activation des cellules T, y compris l'émergence des cellules T mémoire. Ce processus est naturellement régulé à la baisse par le CTLA-4.

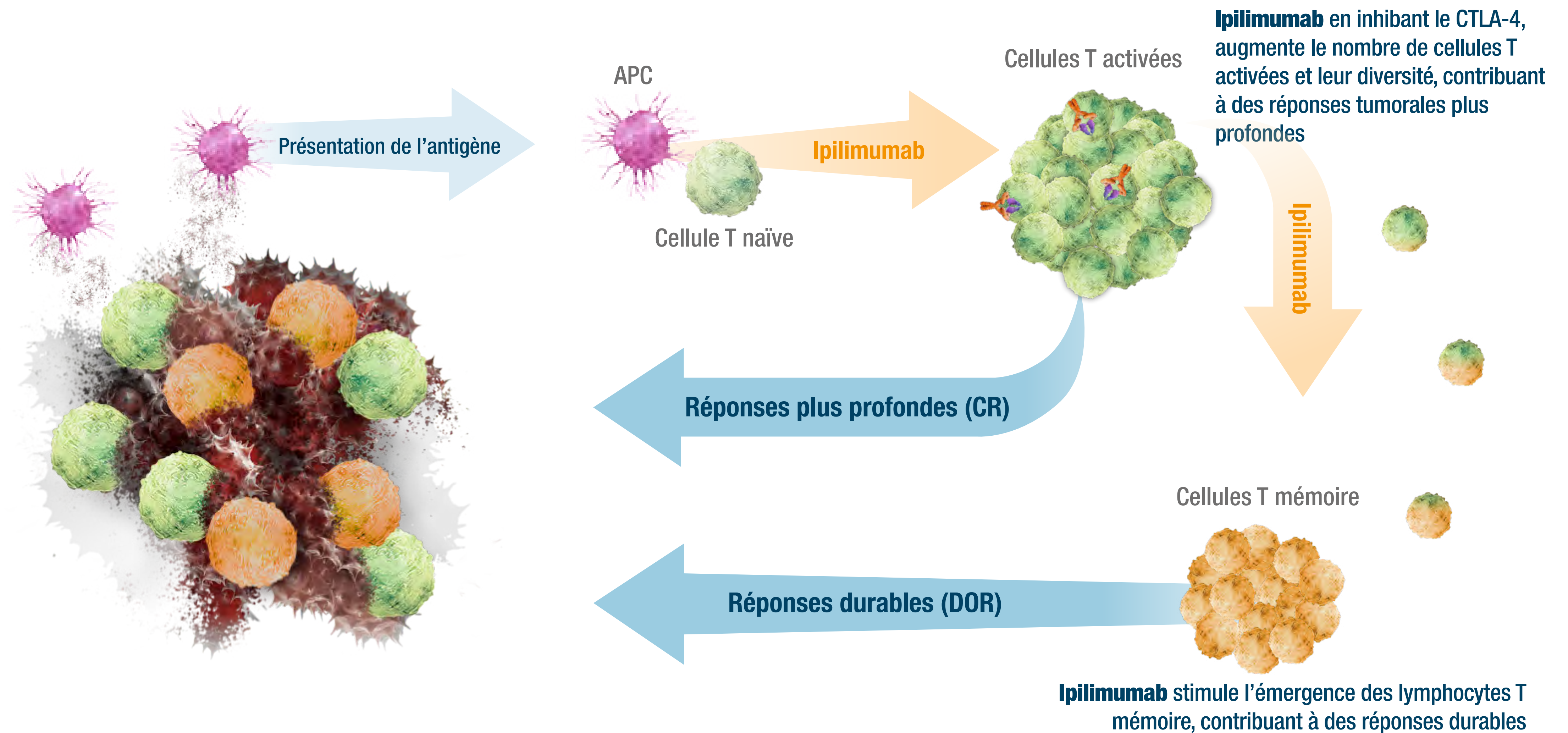


1. Cha et al. Sci Transl Med. 2014;6(238):238ra70. 2. Chen and Mellman. Immunity 2013;39(1):1-10. 3. Das et al. J Immunol. 2015;194(3):950-9. 4. Felix et al. Oncoimmunology 2016;5(7):1136045. 5. Fritz JM et al. J Exp Med. 2019;216(6):1244-1254. 6. Kvistborg et al. Sci Transl Med. 2014;6(254):254ra128. 7. Pico de Coana et al. Oncotarget 2017;8(13):21539-21553. 8. Ribas et al. Science 2018;359:1350-1355. 9. Seidel J et al. Front Oncol. 2018;8:86. 10. Wei et al. Cancer Discovery 2018;8(9):1069-1086. 11. Wei et al. Cell 2017;170(6):1120-1133.
APC= antigen presenting cell; CTLA-4= cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 ; PD-(L)1= Programmed death-ligand 1 ; CR = complete response; DOR=duration of response

VIDÉO

L'inhibition médiée par OPDIVO associé à YERVOY améliore les réponses anti-tumorales dans le mélanome métastatique (2/3)

SYNERGIE DE NIVOLUMAB ET IPILIMUMAB DANS LA RÉPONSE IMMUNITAIRE ANTI-TUMORALE¹⁻¹¹

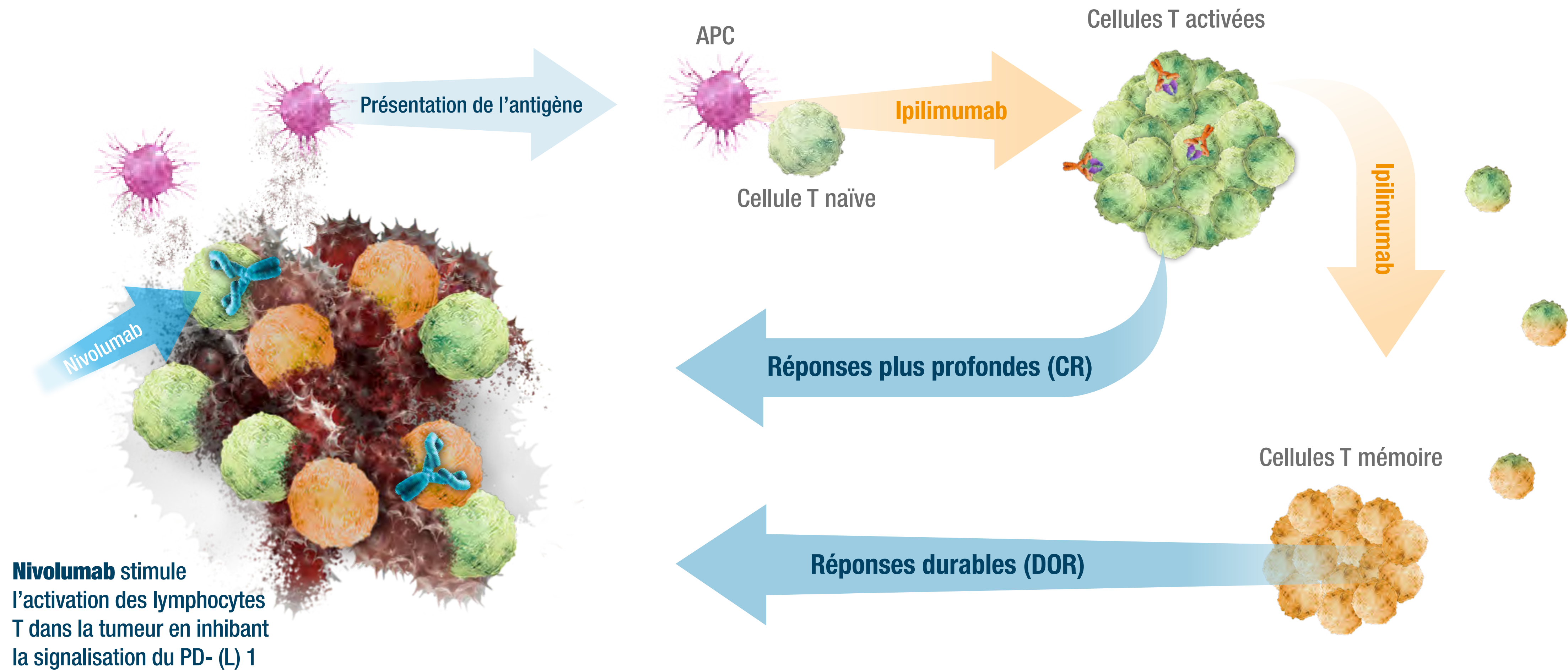


1. Cha et al. Sci Transl Med. 2014;6(238):238ra70. 2. Chen and Mellman. Immunity 2013;39(1):1-10. 3. Das et al. J Immunol. 2015;194(3):950-9. 4. Felix et al. Oncoimmunology 2016;5(7):1136045. 5. Fritz JM et al. J Exp Med. 2019;216(6):1244-1254. 6. Kvistborg et al. Sci Transl Med. 2014;6(254):254ra128. 7. Pico de Coana et al. Oncotarget 2017;8(13):21539-21553. 8. Ribas et al. Science 2018;359:1350-1355. 9. Seidel J et al. Front Oncol. 2018;8:86. 10. Wei et al. Cancer Discovery 2018;8(9):1069-1086. 11. Wei et al. Cell 2017;170(6):1120-1133.
APC= antigen presenting cell; CTLA-4= cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 ; PD-(L)1= Programmed death-ligand 1 ; CR = complete response; DOR=duration of response

VIDÉO

L'inhibition médiée par OPDIVO associé à YERVOY améliore les réponses anti-tumorales dans le mélanome métastatique (3/3)

SYNERGIE DE NIVOLUMAB ET IPILIMUMAB DANS LA RÉPONSE IMMUNITAIRE ANTI-TUMORALE¹⁻¹¹

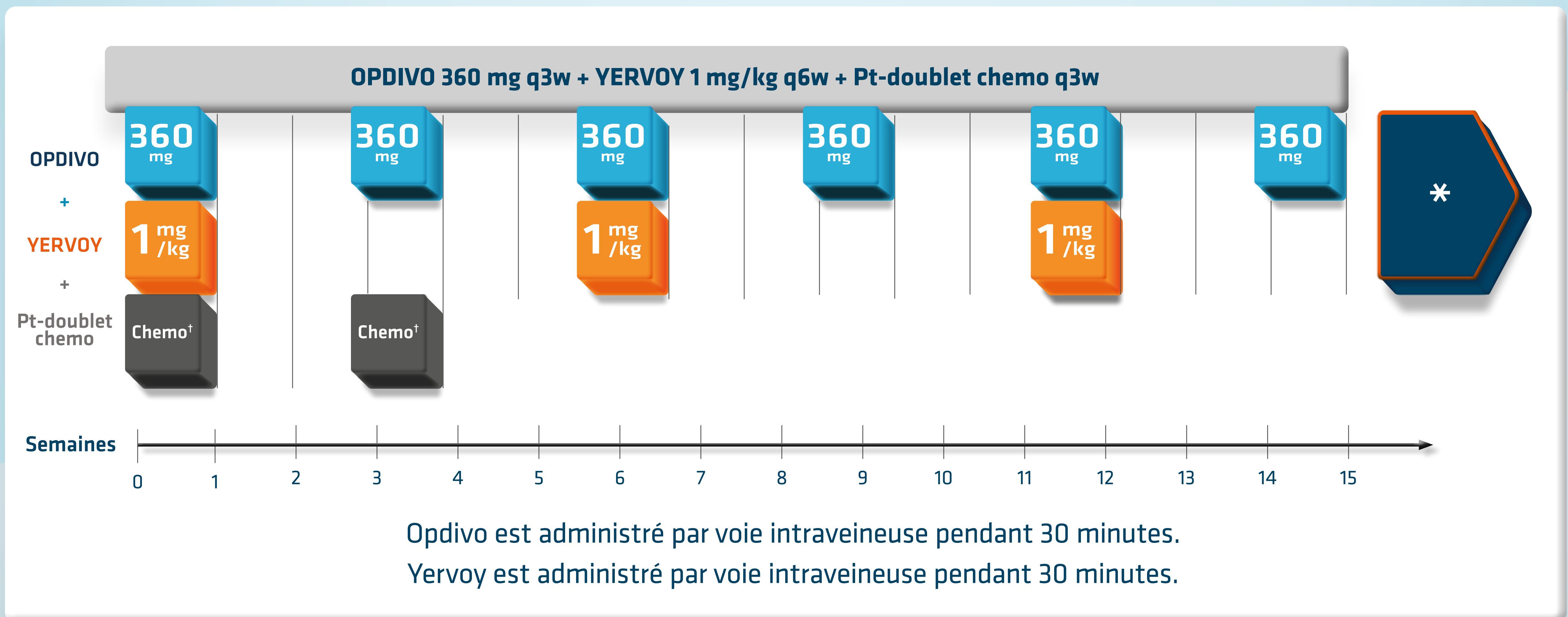


1. Cha et al. Sci Transl Med. 2014;6(238):238ra70. 2. Chen and Mellman. Immunity 2013;39(1):1-10. 3. Das et al. J Immunol. 2015;194(3):950-9. 4. Felix et al. Oncoimmunology 2016;5(7):1136045. 5. Fritz JM et al. J Exp Med. 2019;216(6):1244-1254. 6. Kvistborg et al. Sci Transl Med. 2014;6(254):254ra128. 7. Pico de Coana et al. Oncotarget 2017;8(13):21539-21553. 8. Ribas et al. Science 2018;359:1350-1355. 9. Seidel J et al. Front Oncol. 2018;8:86. 10. Wei et al. Cancer Discovery 2018;8(9):1069-1086. 11. Wei et al. Cell 2017;170(6):1120-1133.
APC= antigen presenting cell; CTLA-4= cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 ; PD-(L)1= Programmed death-ligand 1 ; CR = complete response; DOR=duration of response

VIDÉO

OPDIVO + YERVOY: 1^{ère} ligne d'un CBNPC métastatique

POSOLOGIE POUR



* Le traitement est recommandé jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois sans progression de la maladie.

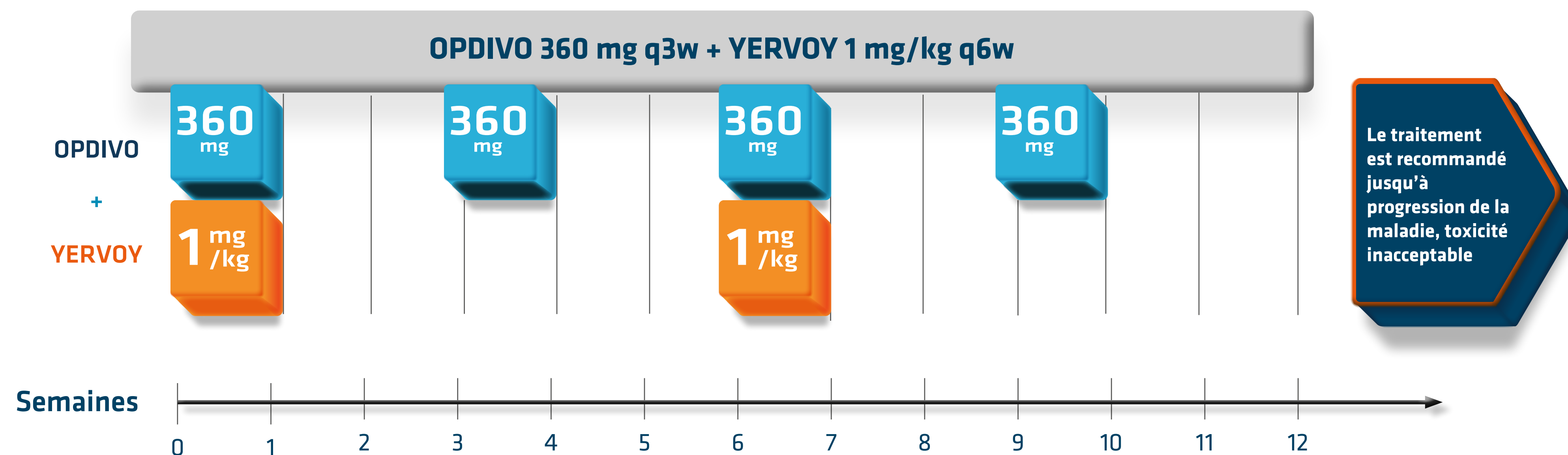
[†]In the 9LA study : Histology-based chemo; SQ patients: carboplatin AUC 6 + paclitaxel 200 mg/m² q3w; NSQ patients: carboplatin AUC 5 or 6 + pemetrexed 500 mg/m² q3w; or cisplatin 75 mg/m² + pemetrexed 500 mg/m² q3w

OPDIVO + YERVOY: 1^{ère} ligne d'un CBNPC métastatique

- La dose recommandée est de 360 mg de nivolumab, administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 3 semaines, en association avec 1 mg/kg d'ipilimumab, administré par voie intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 6 semaines, et une chimiothérapie à base de sels de platine administrée toutes les 3 semaines.
- Après 2 cycles de chimiothérapie, le traitement est poursuivi à la dose de 360 mg de nivolumab, administrée par voie intraveineuse toutes les 3 semaines, en association avec 1 mg/kg d'ipilimumab toutes les 6 semaines.
- Le traitement est recommandé jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois sans progression de la maladie.
- Lorsqu'OPDIVO est administré en association à YERVOY et à une chimiothérapie, OPDIVO doit être administré en premier suivi par YERVOY, puis par la chimiothérapie le même jour..
- Lorsqu'OPDIVO est administré en association à l'ipilimumab, si l'un des traitements est suspendu, l'autre traitement devra aussi être suspendu. Si l'administration est reprise après un temps différé, soit le traitement en association ou OPDIVO en monothérapie peut être repris sur la base de l'évaluation individuelle du patient.

OPDIVO + YERVOY : 1^{ère} ligne d'un MPM non résecable

POSOLOGIE POUR



OPDIVO est administré par voie IV sur une durée de 30 minutes
YERVOY est administré par voie IV sur une durée de 30 minutes

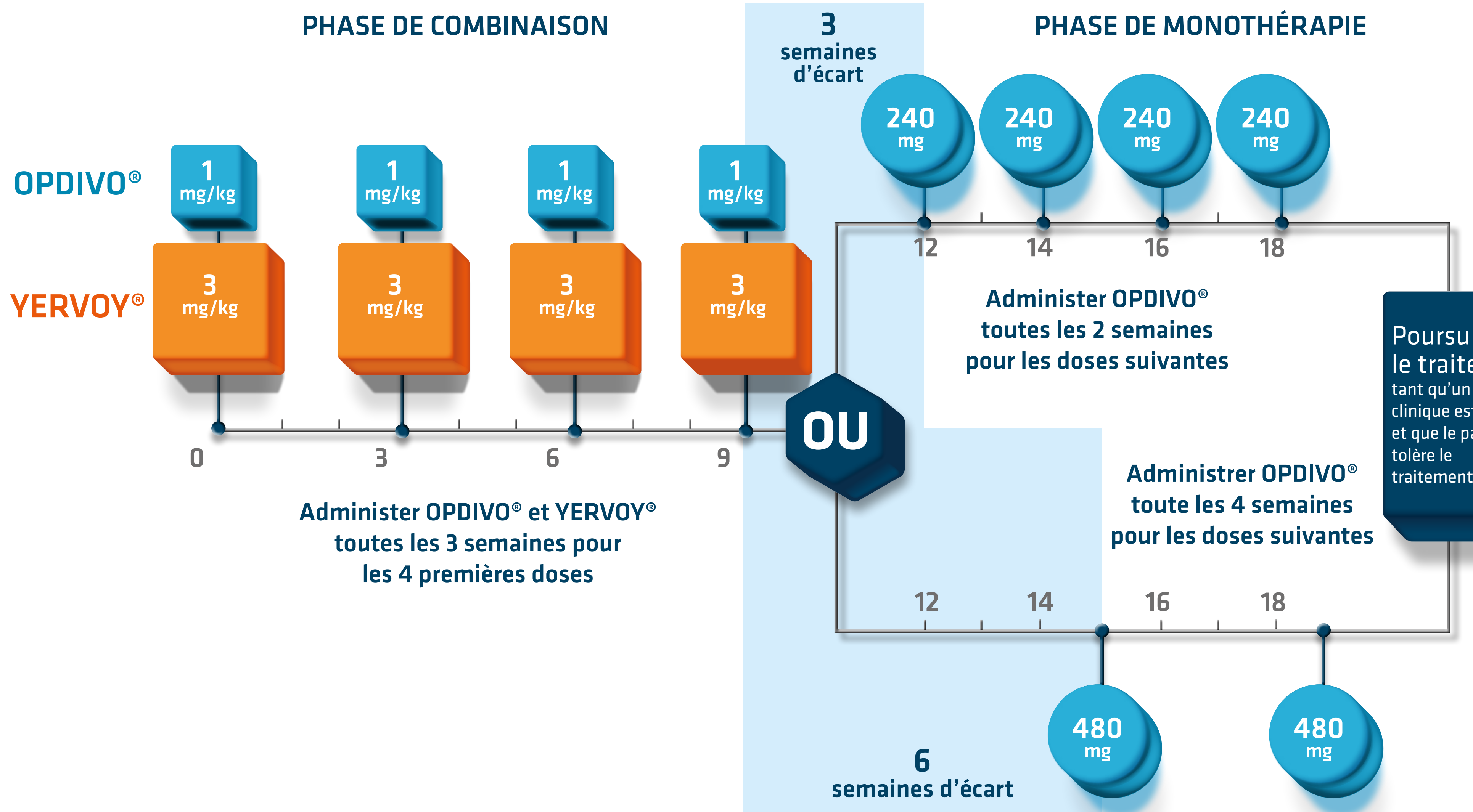
La durée maximale de traitement avec Opdivo + Yervoy est de 24 mois

OPDIVO + YERVOY : 1^{ère} ligne d'un MPM non résecable

- La dose recommandée est de 360 mg de nivolumab administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 3 semaines, en association avec 1 mg/kg d'ipilimumab administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 6 semaines.
- Le traitement est poursuivi jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie.
- Lorsqu'OPDIVO est administré en association à YERVOY, OPDIVO doit être administré en premier suivi par YERVOY le même jour.
- Lorsqu'OPDIVO est administré en association à l'ipilimumab, si l'un des traitements est suspendu, l'autre traitement devra aussi être suspendu. Si l'administration est reprise après un temps différé, soit le traitement en association ou OPDIVO en monothérapie peut être repris sur la base de l'évaluation individuelle du patient.

OPDIVO + YERVOY : Mélanome avancé chez les adultes

POSOLOGIE POUR



Il est recommandé de continuer le traitement par Opdivo® chez les patients cliniquement stables présentant des signes initiaux de progression de la maladie jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée.

OPDIVO + YERVOY : Mélanome avancé chez les adultes

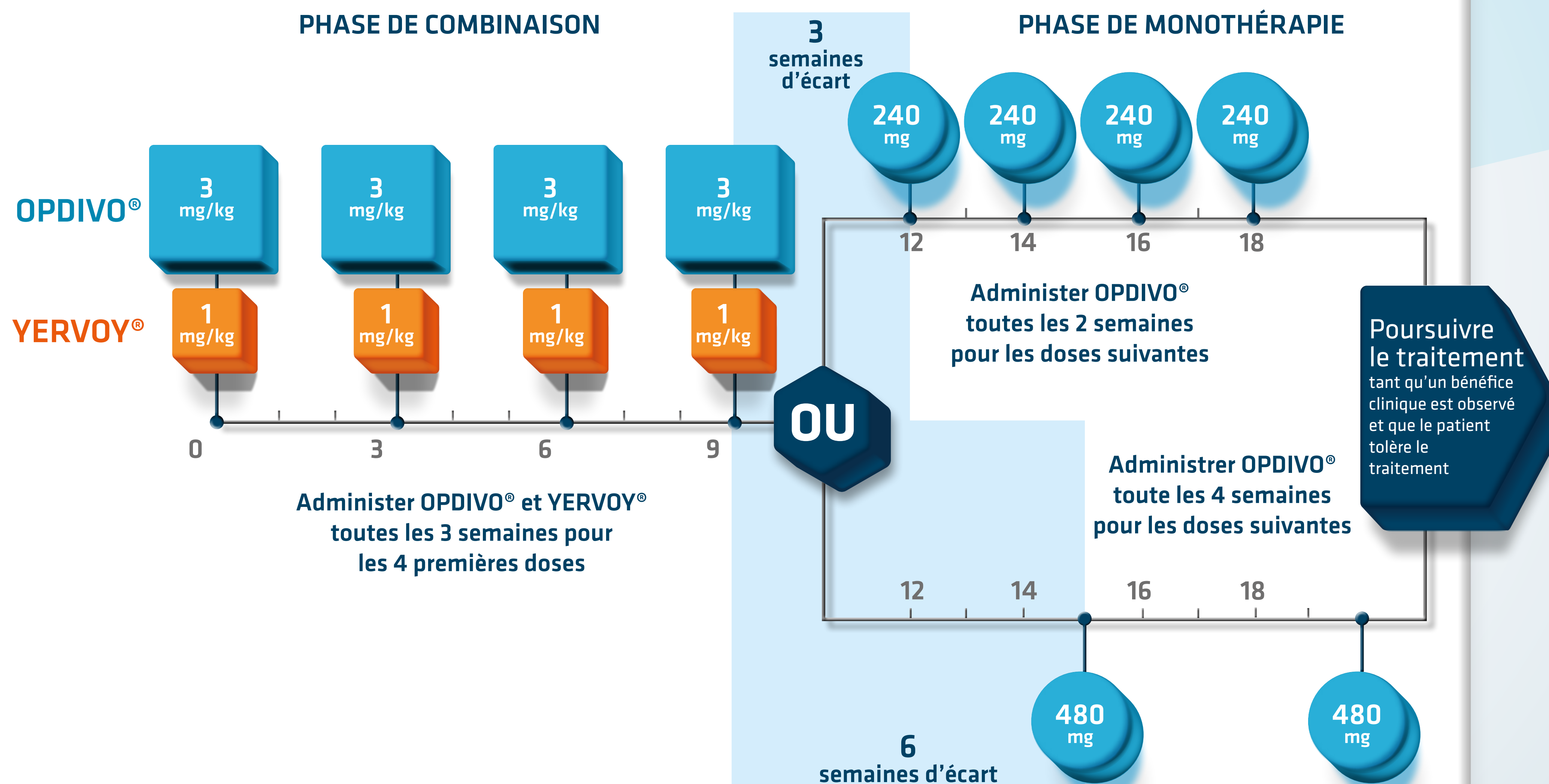
- La dose recommandée **d'OPDIVO** est de **1 mg/kg** en perfusion intraveineuse de **30 minutes** et en association avec **3 mg/kg** de **YERVOY**, administrée en perfusion intraveineuse de **30 minutes**, toutes les **3 semaines pour les 4 premières doses**. Ceci est ensuite suivi par une seconde phase durant laquelle **OPDIVO en monothérapie** est administré par voie intraveineuse, soit à **240 mg** pendant **30 minutes** toutes les **2 semaines**, soit à **480 mg** pendant **60 minutes** toutes les **4 semaines**.
- Pour la phase en monothérapie, la première dose de OPDIVO doit être administrée :
 - **3 semaines après la dernière dose** en association de OPDIVO et YERVOY, en cas d'administration de la dose à **240 mg toutes les 2 semaines**.

OU

 - **6 semaines après la dernière dose** en association de OPDIVO et YERVOY, en cas d'administration de la dose à **480 mg toutes les 4 semaines**.
- Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé et que le patient tolère le traitement.
- **Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées.**
Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et la tolérabilité au traitement.
- Lorsqu'OPDIVO est administré en association à YERVOY, si l'un des traitements est suspendu, l'autre traitement devra aussi être suspendu. Si l'administration est reprise après un temps différé, soit le traitement en association ou OPDIVO en monothérapie peut être repris sur la base de l'évaluation individuelle du patient.

OPDIVO + YERVOY : Carcinome à cellules rénales en 1^{ère} ligne*

POSOLOGIE POUR



Il est recommandé de continuer le traitement par Opdivo® chez les patients cliniquement stables présentant des signes initiaux de progression de la maladie jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée.

*Patients adultes atteints d'un CCR avancé de pronostic intermédiaire / défavorable.

OPDIVO + YERVOY : Carcinome à cellules rénales en 1^{ère} ligne*

- La dose recommandée d'**OPDIVO** est de **3 mg/kg** en perfusion intraveineuse de **30 minutes** et en association avec **1 mg/kg** de **YERVOY**, administrée en perfusion intraveineuse de **30 minutes**, toutes les **3 semaines pour les 4 premières doses**. Ceci est ensuite suivi par une seconde phase durant laquelle **OPDIVO en monothérapie** est administré par voie intraveineuse, soit à **240 mg** pendant **30 minutes** toutes les **2 semaines**, soit à **480 mg** pendant **60 minutes** toutes les **4 semaines**.
- Pour la phase en monothérapie, la première dose de OPDIVO doit être administrée :
 - **3 semaines après la dernière dose** en association de OPDIVO et YERVOY, en cas d'administration de la dose à **240 mg toutes les 2 semaines**.
 - OU**
 - **6 semaines après la dernière dose** en association de OPDIVO et YERVOY, en cas d'administration de la dose à **480 mg toutes les 4 semaines**.
- Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé et que le patient tolère le traitement.
- Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées.**
Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et la tolérabilité au traitement.
- Lorsqu'OPDIVO est administré en association à YERVOY, si l'un des traitements est suspendu, l'autre traitement devra aussi être suspendu. Si l'administration est reprise après un temps différé, soit le traitement en association ou OPDIVO en monothérapie peut être repris sur la base de l'évaluation individuelle du patient.

*Patients adultes atteints d'un CCR avancé de pronostic intermédiaire / défavorable.

OPDIVO + YERVOY : Forme pharmaceutique et conditionnement

OPDIVO 10 MG/ML SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION

1 mL de solution d'OPDIVO contient 10 mg de nivolumab.



Un flacon de 4 mL
contient **40 mg** de
nivolumab
CNK 3304318



Un flacon de 10 mL
contient **100 mg** de
nivolumab
CNK 3304326



Un flacon de 12 mL
contient **120 mg**
de nivolumab
CNK 4474664



Un flacon de 24 mL
contient **240 mg**
de nivolumab
CNK 3780210

Solution claire à opalescente, incolore à jaune pâle, pouvant contenir quelques particules légères.

YERVOY 5 MG/ML SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION

1 mL de solution de YERVOY contient 5 mg de ipilimumab.






















Un flacon de 10 mL
contient **50 mg**
d'ipilimumab
CNK 2932036



Un flacon de 40 mL
contient **200 mg**
d'ipilimumab
CNK 2932044

Solution claire à opalescente, incolore à jaune pâle, pouvant contenir quelques particules légères.

OPDIVO + YERVOY : Conservation

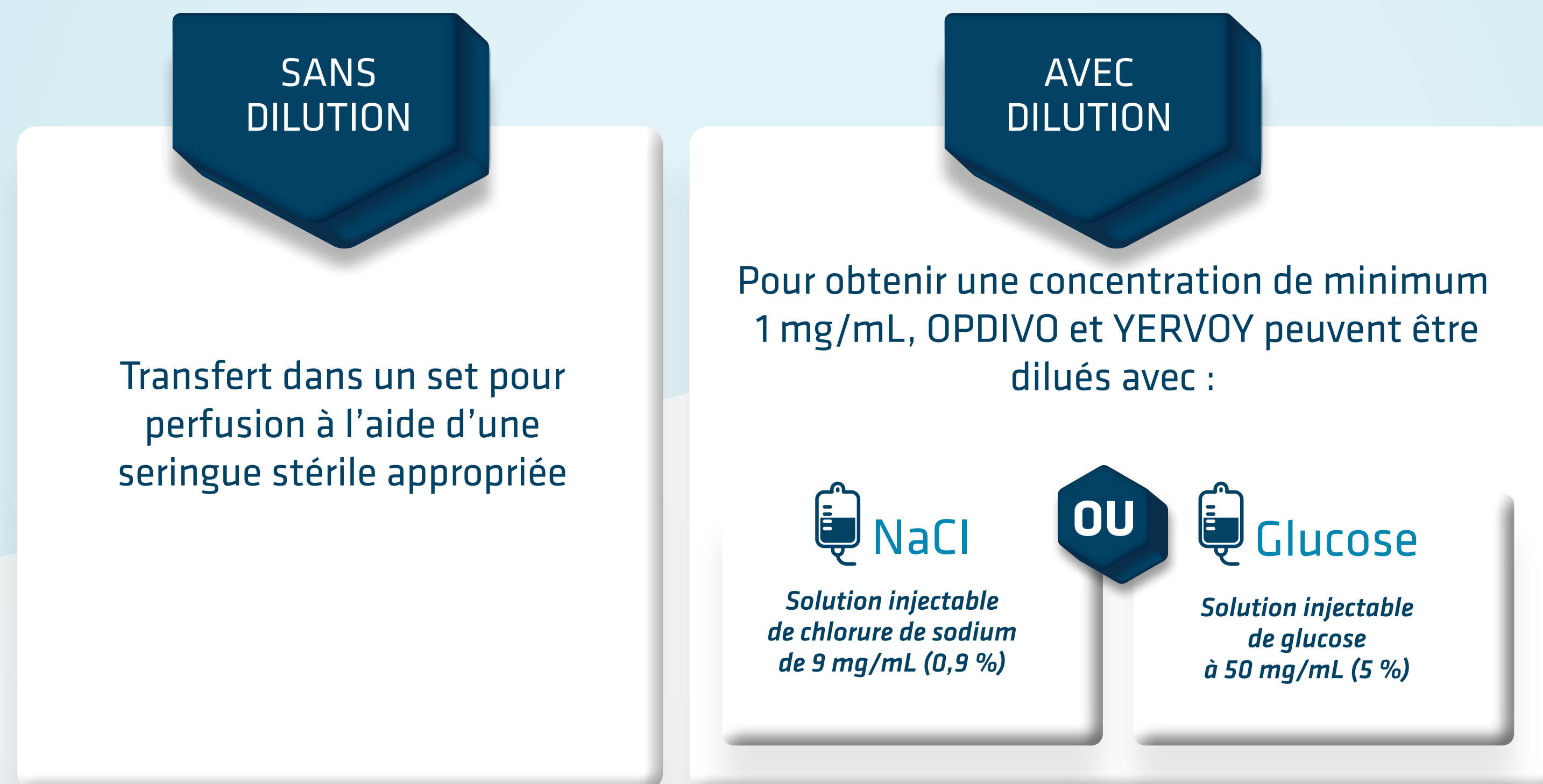
| FLACON NON OUVERT | | | | | APRÈS PRÉPARATION DE LA PERFUSION | | | | | |
|---|--|---|---|--|---|---|--|---|---|--|
|  A l'abri de la lumière | DURÉE OPDIVO  3 ans | DURÉE YERVOY  3 ans flacons de 50 mg/10 ml ou de 200 mg/40 ml | TEMPÉRATURE 8°C 2°C  NE PAS CONGELER | AUTRES CONDITIONS  NE PAS SECOUER |  A l'abri de la lumière | DURÉE OPDIVO diluée dans une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5%)  7 jours | DURÉE OPDIVO diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%)  30 jours | DURÉE YERVOY  24^H | TEMPÉRATURE 8°C 2°C  | AUTRES CONDITIONS  NE PAS SECOUER |
| |  A la lumière |  48^H | - pas de données | MAX 25°C  Température ambiante | |  NE PAS SECOUER |  A la lumière |  8^{H*} |  24^{H**} |  24^H |

D'un point de vue microbiologique, dès ouverture, le produit doit être utilisé immédiatement.

*sur un total de 7 jours de conservation
 **sur un total de 30 jours de conservation

OPDIVO + YERVOY : Préparation de la perfusion pour injection

- Conditions aseptiques.
- Sous une hotte à flux laminaire ou dans un caisson étanche en appliquant les précautions standards de manipulation des produits administrés par voie IV.
- OPDIVO et YERVOY peuvent être utilisés en administration intraveineuse, soit sans dilution, soit après dilution. La concentration finale de la perfusion d'**OPDIVO** doit être comprise entre **1 et 10 mg/mL**. La concentration finale de la perfusion de **YERVOY** doit être comprise entre **1 et 4 mg/mL**.

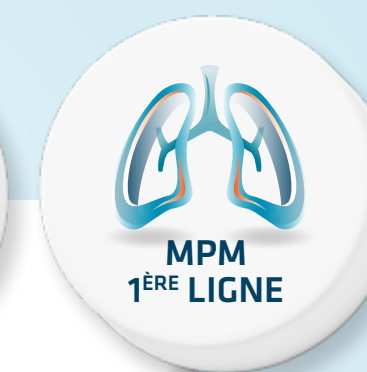


- Pour les dosages fixes :
 - Le volume total de la perfusion ne doit pas dépasser 160 mL.
 - Pour les patients pesant moins de 40 kg, le volume total de la perfusion ne doit pas dépasser 4 mL par kilogramme de poids du patient.

OPDIVO + YERVOY : Etapes de la préparation à la perfusion

Calcul du volume d'OPDIVO 10 mg/mL et de YERVOY 5mg/mL à administrer pour le poumon et le mésothéliome en 1^{ère} ligne

Pour un poids de 80 kg :



VOLUME D'OPDIVO ET DE YERVOY À ADMINISTRER

Dosage fixe d'OPDIVO : 360 MG



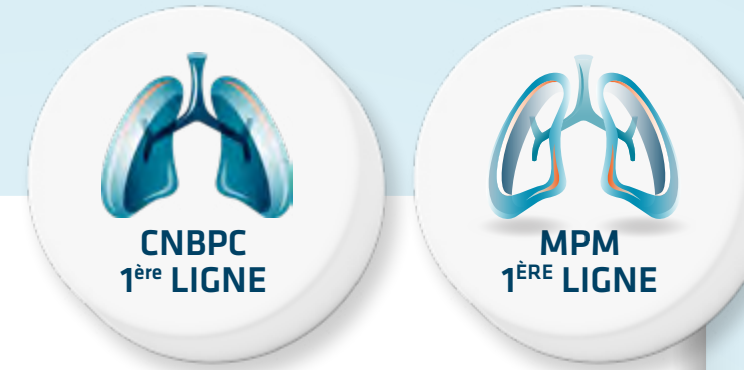
Volume de YERVOY :



$$\frac{\text{Dosage : } 80 \text{ kg} \times 1 \text{ mg/kg} : 80 \text{ mg}}{\text{Concentration de YERVOY : } 5 \text{ mg/mL}} = 16 \text{ mL}$$

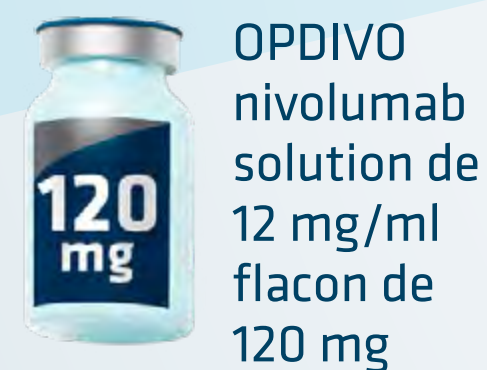
YERVOY peut être dilué jusque 80 mL maximum pour obtenir une concentration minimale de 1 mg/mL.

OPDIVO + YERVOY : Préparation du dosage pour le poumon et le mésothéliome à la 1^{ère} ligne



| Poids du patient adulte | Dosage d'OPDIVO | Dosage de YERVOY (1 mg/kg) | Nombre de flacons nécessaires pour la préparation du dosage |
|-------------------------|-----------------|----------------------------|---|
| 41 - 50 kg | 360 mg | 41 - 50 mg | 3 x 120 mg (360 mg) + 1 x 50 mg (50 mg) |
| 51 - 100 kg | 360 mg | 51 - 100 mg | 3 x 120 mg (360 mg) + 2 x 50 mg (100 mg) |

- OPDIVO 360 mg nivolumab en perfusion IV pendant 30 minutes toutes les 3 semaines; suivi de YERVOY 1 mg/kg ipilimumab en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 6 semaines, suivi par une chimiothérapie à base de sels de platine administrée toutes les 3 semaines.
- Après 2 cycles de chimiothérapie, le traitement est poursuivi à la dose de avec 360 mg d'OPDIVO toutes les 3 semaines, en association avec 1 mg/kg de YERVOY toutes les 6 semaines.
- Le traitement est recommandé jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois sans progression de la maladie.
- OPDIVO doit être administré en premier suivi par YERVOY, puis par la chimiothérapie le même jour.
- Utiliser des poches et des filtres de perfusion distincts pour chaque perfusion.



OPDIVO + YERVOY : Etapes de la préparation à la perfusion

Calcul du volume d'OPDIVO 10 mg/mL et de YERVOY 5mg/mL à administrer pour le mélanome avancé

Pour un poids de 80 kg :



VOLUME D'OPDIVO ET DE YERVOY À ADMINISTRER DANS LA PHASE COMBINAISON

Volume d'OPDIVO :



$$\frac{\text{Dosage : } 80 \text{ kg} \times 1 \text{ mg/kg : } 80 \text{ mg}}{\text{Concentration d'OPDIVO : } 10 \text{ mg/mL}} = 8 \text{ mL}$$

OPDIVO peut être dilué jusque 80 mL maximum pour obtenir une concentration minimale de 1 mg/mL.

Volume de YERVOY :



$$\frac{\text{Dosage : } 80 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg : } 240 \text{ mg}}{\text{Concentration de YERVOY : } 5 \text{ mg/mL}} = 48 \text{ mL}$$

YERVOY peut être dilué jusque 240 mL maximum pour obtenir une concentration minimale de 1 mg/mL.

VOLUME D'OPDIVO DANS LA PHASE DE MONOTHÉRAPIE CHEZ LES ADULTES

Dosage fixe d'OPDIVO : 240 MG



1 flacon de 240 mg d'OPDIVO

Dosage fixe d'OPDIVO : 480 MG






















2 flacons de 240 mg d'OPDIVO

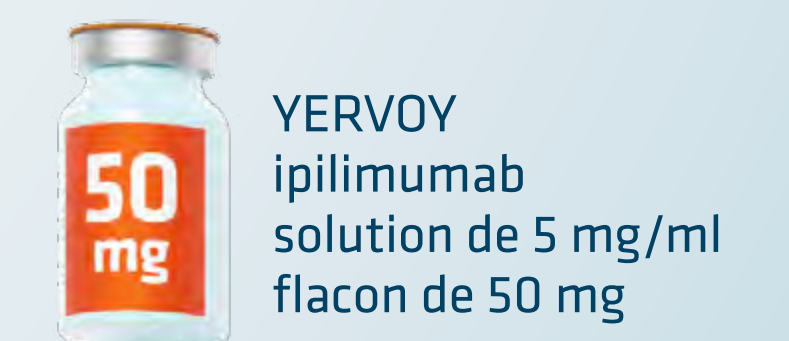
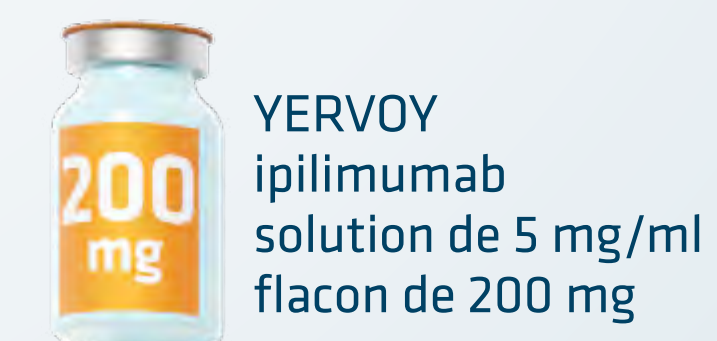
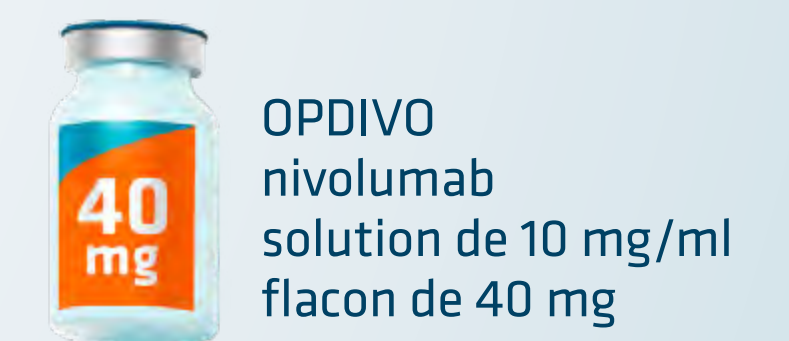
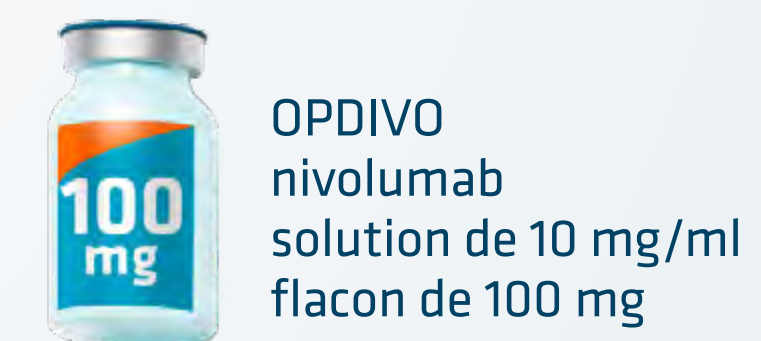
Opdivo + YERVOY : Préparation du dosage pour le mélanome avancé



PHASE DE COMBINAISON

| Poids du patient adulte | Dosage d'OPDIVO (1 mg/kg) | Dosage de YERVOY (3 mg/kg) | Nombre de flacons nécessaires pour la préparation du dosage |
|-------------------------|---------------------------|----------------------------|--|
| 41 - 50 kg | 41 - 50 mg | 123 - 150 mg |   (80 mg) +    (150 mg) |
| 51 - 66 kg | 51 - 66 mg | 153 - 198 mg |   (80 mg) +  (200 mg) |
| 67 - 80 kg | 67 - 80 mg | 201 - 240 mg |   (80 mg) +   (250 mg) |
| 81 - 83 kg | 81 - 83 mg | 243 - 249 mg |  (100 mg) +   (250 mg) |
| 84 - 100 kg | 84 - 100 mg | 252 - 300 mg |  (100 mg) +    (300 mg) |

- OPDIVO 1 mg/kg nivolumab en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes; suivi de YERVOY 3mg/kg ipilimumab en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes.
- Cette combinaison est administrée toutes les 3 semaines en 4 fois au total.
- OPDIVO doit être administré en premier suivi par YERVOY le même jour.
- Utiliser des poches et des filtres de perfusion distincts pour chaque perfusion.



OPDIVO + YERVOY : Etapes de la préparation à la perfusion

Calcul du volume d'OPDIVO 10 mg/mL et de YERVOY 5mg/mL à administrer pour le rein en 1^{ère} ligne

Pour un poids de 80 kg :



VOLUME D'OPDIVO ET DE YERVOY À ADMINISTRER DANS LA PHASE COMBINAISON

Volume d'OPDIVO :



$$\frac{\text{Dosage : } 80 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg : } 240 \text{ mg}}{\text{Concentration d'OPDIVO : } 10 \text{ mg/mL}} = 24 \text{ mL}$$

OPDIVO peut être dilué jusque 240 mL maximum pour obtenir une concentration minimale de 1 mg/mL.

Volume de YERVOY :



$$\frac{\text{Dosage : } 80 \text{ kg} \times 1 \text{ mg/kg : } 80 \text{ mg}}{\text{Concentration de YERVOY : } 5 \text{ mg/mL}} = 16 \text{ mL}$$

YERVOY peut être dilué jusque 80 mL maximum pour obtenir une concentration minimale de 1 mg/mL.

VOLUME D'OPDIVO DANS LA PHASE DE MONOTHÉRAPIE

Dosage fixe d'OPDIVO : 240 MG



1 flacon de 240 mg d'OPDIVO

Dosage fixe d'OPDIVO : 480 MG



2 flacons de 240 mg d'OPDIVO

OPDIVO + YERVOY : Préparation du dosage pour le rein à la 1^{ère} ligne



PHASE DE COMBINAISON

| Poids du patient adulte | Dosage d'OPDIVO (3 mg/kg) | Dosage de YERVOY (1 mg/kg) | Nombre de flacons nécessaires pour la préparation du dosage |
|-------------------------|---------------------------|----------------------------|---|
| 41 - 46 kg | 123 - 138 mg | 41 - 46 mg |   (140 mg)  (50 mg) |
| 47 - 50 kg | 141 - 150 mg | 47 - 50 mg |   (160 mg)  (50 mg) |
| 51 - 53 kg | 151 - 159 mg | 51 - 53 mg |   (160 mg)   (100 mg) |
| 54 - 60 kg | 162 - 180 mg | 54 - 60 mg |    (180 mg)   (100 mg) |
| 61 - 66 kg | 183 - 198 mg | 61 - 66 mg |   (200 mg)   (100 mg) |
| 67 - 80 kg | 201 - 240 mg | 67 - 80 mg |  (240 mg)   (100 mg) |
| 81 - 93 kg | 243 - 279 mg | 81 - 91 mg |   (280 mg)   (100 mg) |
| 94 - 100 kg | 282 - 300 mg | 94 - 100 mg |    (300 mg)   (100 mg) |

- OPDIVO 3 mg/kg nivolumab en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes; suivi de YERVOY 1 mg/kg ipilimumab en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes.
- Cette combinaison est administrée toutes les 3 semaines en 4 fois au total.
- OPDIVO doit être administré en premier suivi par YERVOY le même jour.
- Utiliser des poches et des filtres de perfusion distincts pour chaque perfusion.



OPDIVO nivolumab solution de 10 mg/ml flacon de 100 mg



OPDIVO nivolumab solution de 10 mg/ml flacon de 40 mg



OPDIVO nivolumab solution de 10 mg/ml flacon de 120 mg



OPDIVO nivolumab solution de 10 mg/ml flacon de 240 mg



YERVOY ipilimumab solution de 5 mg/ml flacon de 200 mg



YERVOY ipilimumab solution de 5 mg/ml flacon de 50 mg



*Patients adultes atteints d'un CCR avancé de pronostic intermédiaire / défavorable.

OPDIVO + YERVOY : Etapes de la préparation à la perfusion

La solution d'OPDIVO à diluer est un liquide clair à opalescent, incolore à jaune pâle, pouvant contenir quelques particules.

- 1** Calcul du volume d'OPDIVO 10 mg/mL et de YERVOY 5 mg/mL à administrer (Voir page suivante).
- 2** Ne pas secouer le flacon.
Inspecter la solution d'OPDIVO et de YERVOY à diluer pour mettre en évidence la présence de particules étrangères ou d'une coloration anormale.
- 3** Prélever le volume nécessaire de solution d'OPDIVO et de YERVOY à diluer en utilisant une **seringue stérile** de volume approprié.
- 4** Transférer la solution à diluer dans une **bouteille en verre stérile et évacuée, ou dans un récipient pour perfusion** (PVC ou polyoléfine).
- 5** Le cas échéant, diluer avec le volume nécessaire de solution injectable de **chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %)** ou de **solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %)**.
- 6** **Mélanger** doucement la perfusion par rotation manuelle.
- 7** **Ne pas conserver toute fraction inutilisée de la solution pour perfusion en vue d'une réutilisation.** Éliminer tout médicament non utilisé ou déchet conformément à la réglementation en vigueur.
- 8** Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution doit être conservée dans des conditions particulières (voir section conservation).

OPDIVO + YERVOY : Administration de la perfusion

ADMINISTRATION DE LA PERFUSION



Lorsqu'il est administré en association à YERVOY, **OPDIVO doit être administré en premier, suivi par YERVOY le même jour**. Utiliser des poches et des filtres de perfusion distincts pour chaque perfusion.

1

Administer OPDIVO
en perfusion intraveineuse
de 30 à 60 minutes
selon la dose



2

Administer YERVOY
en perfusion intraveineuse
de 30 minutes



Ne pas administrer en IV rapide ou bolus IV



Ne pas perfuser simultanément
avec d'autres médicaments sur la même ligne IV



Utiliser un set de perfusion et un **filtre en ligne** stérile,
apyrogène, à faible liaison aux protéines
(diamètre des pores de 0,2 µm à 1,2 µm)

Après administration de la dose d'Opdivo ou de Yervoy,
rincer la ligne de perfusion



NaCl

Solution injectable de chlorure
de sodium de 9 mg/mL (0,9 %)



OU



Glucose

Solution injectable de glucose
à 50 mg/mL (5 %)

RÉACTIONS LIÉES À LA PERFUSION



Lorsqu'Opdivo est administré en association à l'ipilimumab et à une chimiothérapie, OPDIVO doit être administré en premier suivi par Yervoy, puis par la chimiothérapie le même jour. Utiliser des poches et des filtres de perfusion distincts pour chaque perfusion.



Les patients présentant une réaction à la perfusion d'intensité légère à modérée peuvent recevoir OPDIVO ou OPDIVO en association à YERVOY sous surveillance étroite et avec l'utilisation d'une prémédication suivant les recommandations locales de traitement pour la prophylaxie des réactions liées à la perfusion.



En cas de réaction sévère à la perfusion ou pouvant menacer le pronostic vital, la perfusion doit être arrêtée et un traitement médical approprié doit être administré.



Incidence des réactions à la perfusion :

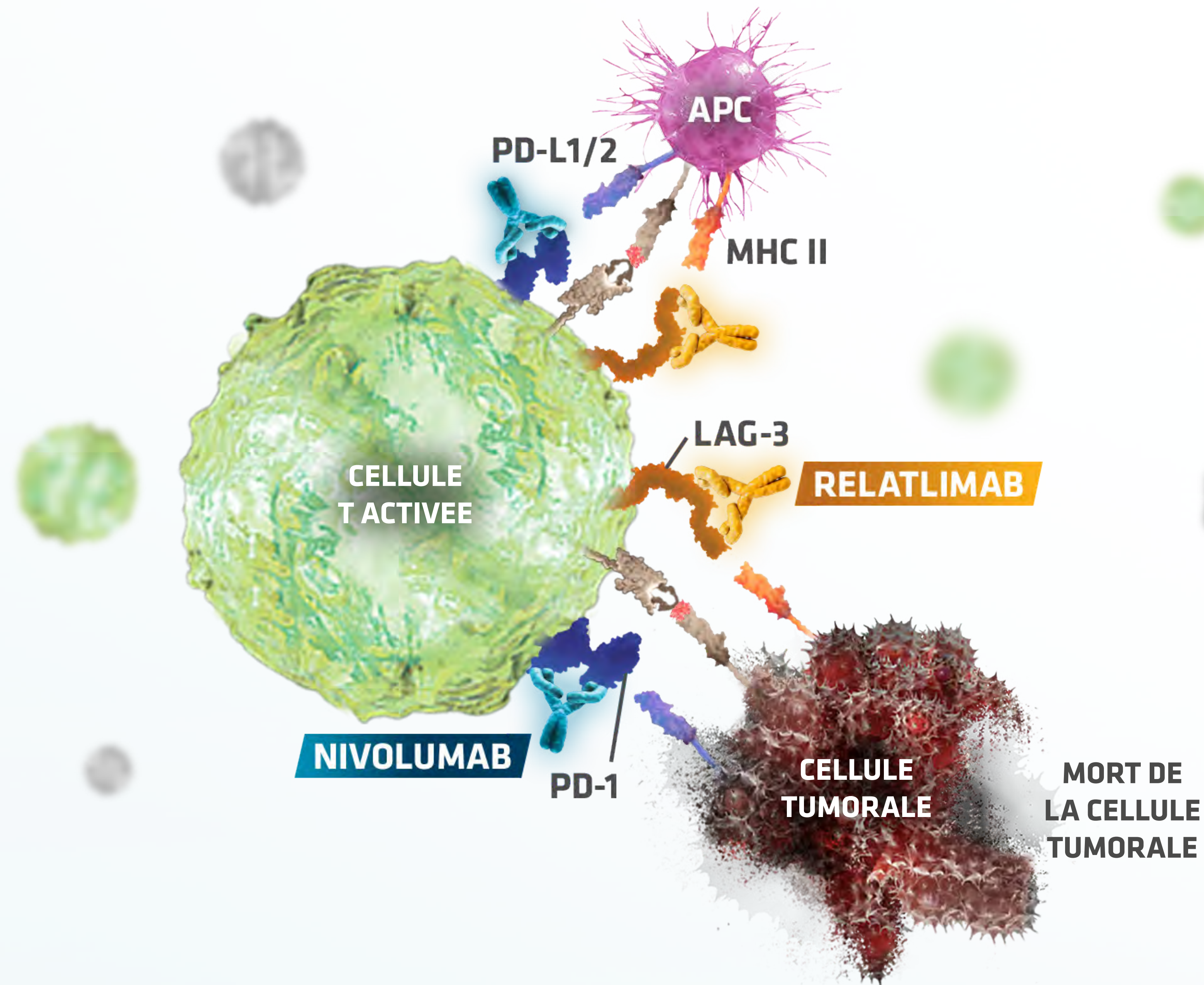
- 3,9 % avec OPDIVO (160/4122), incluant 9 cas de Grade 3 et 3 cas de Grade 4
- 3,8 % avec OPDIVO 1 mg/kg en association à YERVOY 3 mg/kg (17/448) ; toutes étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité. Des cas de Grade 2 ont été rapportés chez 2,2 % (10/448) des patients. Aucun cas de Grade 3-5 n'a été rapporté.
- 3,8 % avec OPDIVO 3 mg/kg en association à YERVOY 1mg/kg (25/666) ; toutes étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité. Des cas de Grade 2 ont été rapportés chez 2,4 % (16/666) des patients. Aucun cas de Grade 3-5 n'a été rapporté.



IMMUNOTHÉRAPIES DUALES OPDIVO + RELATLIMAB (OPDUALAG)

OPDUALAG®: MECANISME D'ACTION

Opdualag® agit de manière synergique sur LAG-3 et PD-1 pour renforcer l'activité des cellules T et induire une réponse antitumorale.



OPDUALAG® : DOSAGE ET ADMINISTRATION

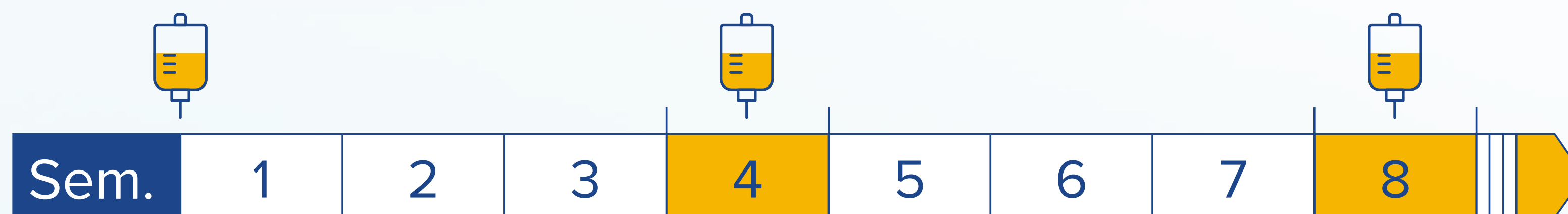
2 flacons* sont nécessaires pour 1 administration



Les flacons sont à titre indicatif uniquement.

La dose recommandée pour les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus est de 480 mg de nivolumab et 160 mg de relatlimab. Cette dose est établie pour les patients adolescents pesant au moins 30 kg.

Opdualag® est une association à dose fixe de nivolumab et de relatlimab administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 4 semaines.



Toutes les 4 semaines

Le traitement par Opdualag® doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé, ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus le traitement.

*Un flacon de 20 ml contient 240 mg de nivolumab et 80 mg de relatlimab.

OPDUALAG® : PRÉPARATION DE LA PERFUSION

- Inspecter la solution à diluer d'Opdualag® à la recherche de particules étrangères ou d'une coloration anormale. Ne pas secouer le flacon. Opdualag® est une solution claire à opalescente, incolore à légèrement jaune. Jeter le flacon si la solution est trouble, présente une coloration anormale ou contient des particules étrangères.
- Prélever le volume nécessaire de solution à diluer d'Opdualag® en utilisant une seringue stérile de volume approprié et transférer la solution à diluer dans un récipient pour perfusion stérile (éthylène-acétate de vinyle [EVA], polychlorure de vinyle [PVC] ou polyoléfine).
- Le cas échéant, diluer la solution d'Opdualag® avec le volume nécessaire de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %). Afin de faciliter la préparation, la solution à diluer peut directement être transvasée dans une poche pré-remplie contenant le volume approprié de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %).
- Mélanger doucement la perfusion par rotation manuelle. Ne pas secouer.

OPDUALAG® : PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

- À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
- Ne pas congeler.
- Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
- Les flacons non ouverts peuvent être conservés à température ambiante contrôlée (jusqu'à 25°C) jusqu'à 72 heures.

Après préparation de la perfusion

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation, depuis le moment de la préparation, a été démontrée comme suit (les délais incluent la période d'administration) :

| Préparation de la perfusion | Stabilité chimique et physique en cours d'utilisation | |
|---|---|---|
| | Conservation entre 2°C et 8°C à l'abri de la lumière | Conservation à température ambiante ($\leq 25^\circ\text{C}$) et lumière ambiante |
| Non diluée ou diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) | 30 jours | 24 heures (sur un total de 30 jours de conservation) |
| Diluée dans une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %) | 7 jours | 24 heures (sur un total de 7 jours de conservation) |

D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion préparée doit être utilisée immédiatement, indépendamment du diluant. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation avant utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C, sauf si la préparation a eu lieu dans des conditions d'asepsie validées et contrôlées.

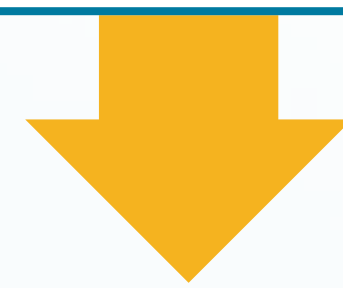
OPDUALAG® : ADMINISTRATION

La perfusion d'Opdualag® ne doit être administrée **ni en injection rapide ni en bolus intraveineux**.

Administrer la perfusion d'Opdualag® par voie intraveineuse sur une période de 30 minutes. Il est recommandé d'utiliser un set de perfusion et un filtre en ligne ou complémentaire, stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores compris entre 0,2 µm et 1,2 µm).

La perfusion d'Opdualag® est compatible avec les poches en EVA, en PVC et en polyoléfine, les sets de perfusion en PVC, et les filtres en ligne avec membranes en polyéthersulfone (PES), en nylon et en polyfluorure de vinylidène (PVDF), et diamètres de pores de 0,2 µm à 1,2 µm.

Ne pas administrer simultanément avec d'autres médicaments sur la même ligne intraveineuse.



Après administration de la dose d'Opdualag®, rincer la ligne de perfusion



NaCl

avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %)



Glucose

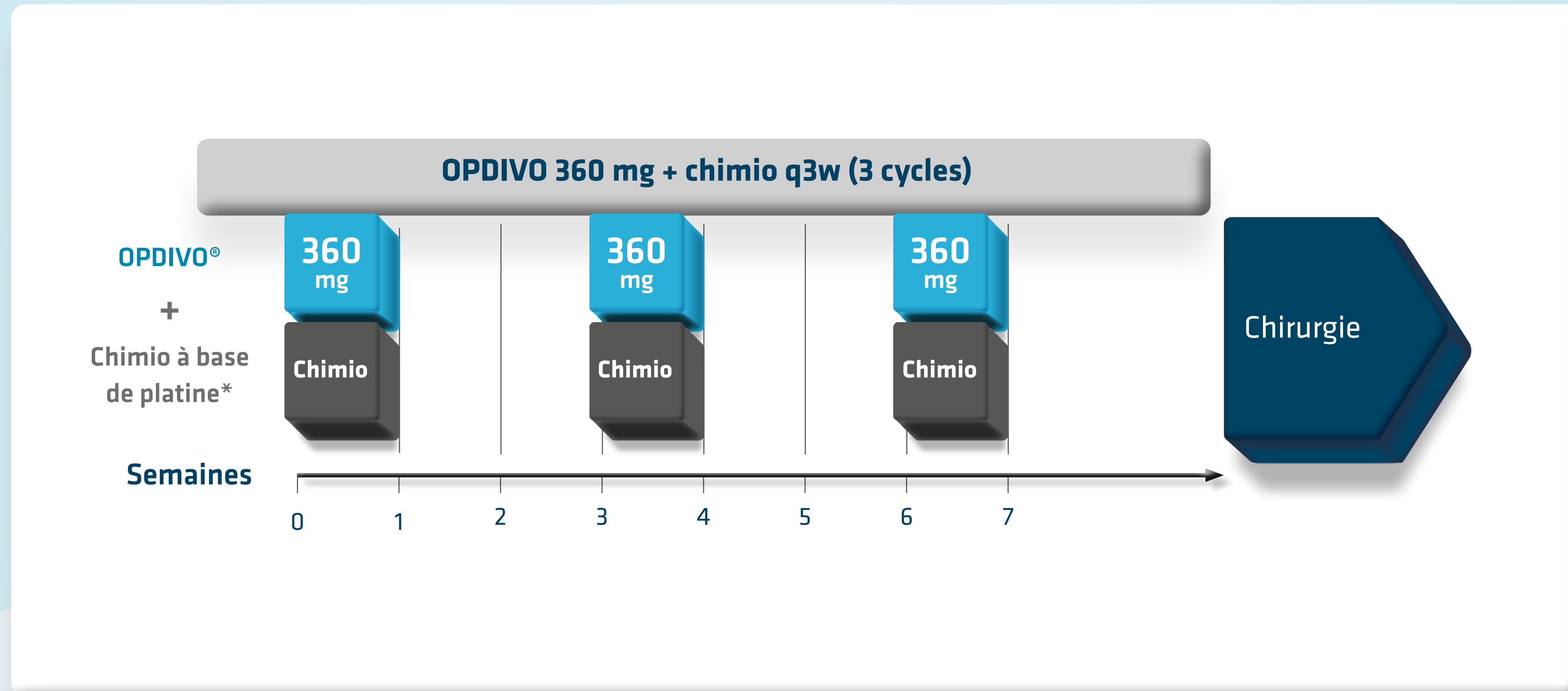
une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %).

OPDIVO EN COMBINAISON AVEC D'AUTRES THÉRAPIES



OPDIVO + CHIMIOTHERAPIE : traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résecable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$

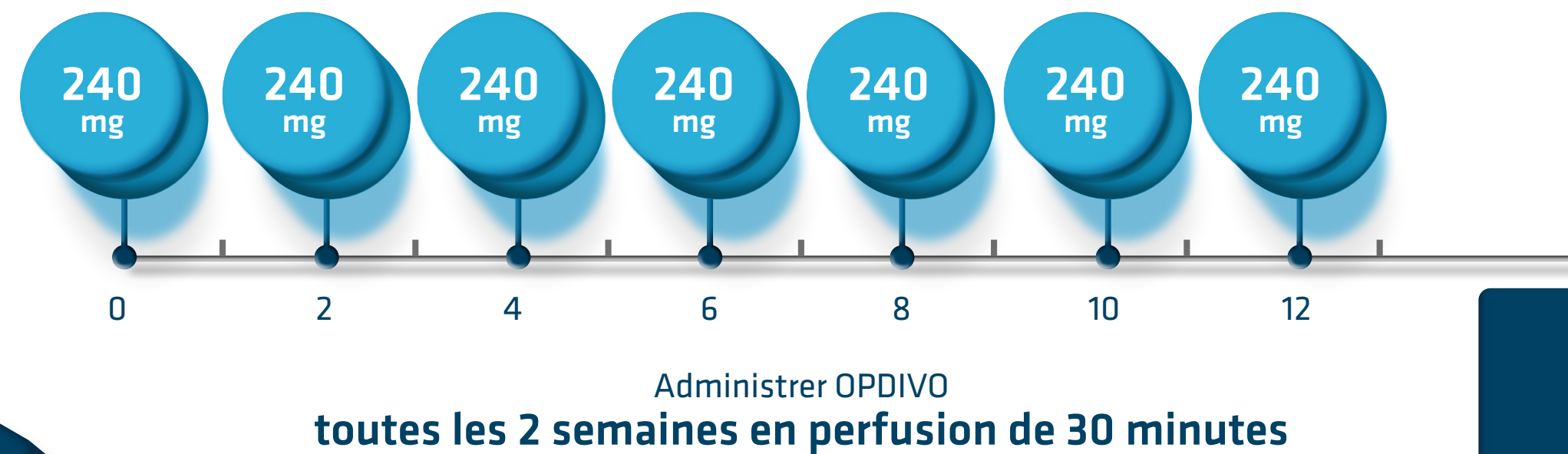
POSOLOGIE POUR



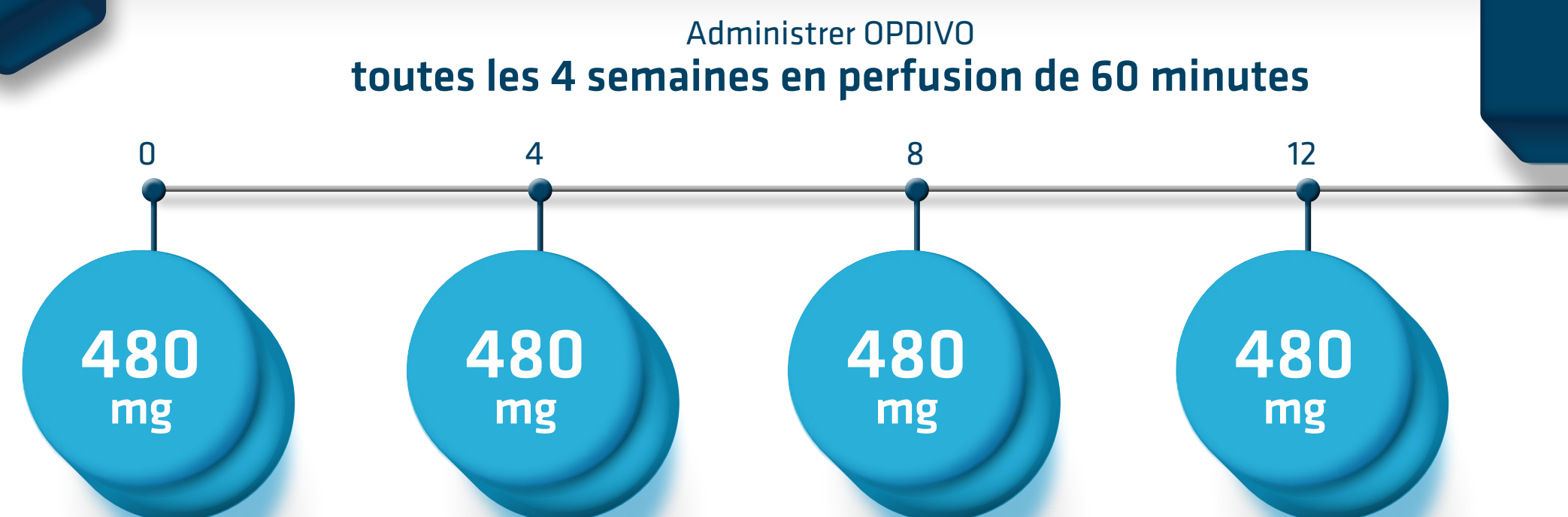
- La dose recommandée est de 360 mg de nivolumab, administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine toutes les 3 semaines pendant 3 cycles

OPDIVO + CABOZANTINIB : 1^{ère} ligne d'un carcinome à cellules rénales

POSOLOGIE POUR



OU



+

CABOZANTINIB

40 mg une fois par jour

Lorsque Opdivo est administré en association au Cabozantinib, le traitement par Opdivo est recommandé jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, ou jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie.

Le traitement par cabozantinib doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Pour plus d'informations, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du cabozantinib

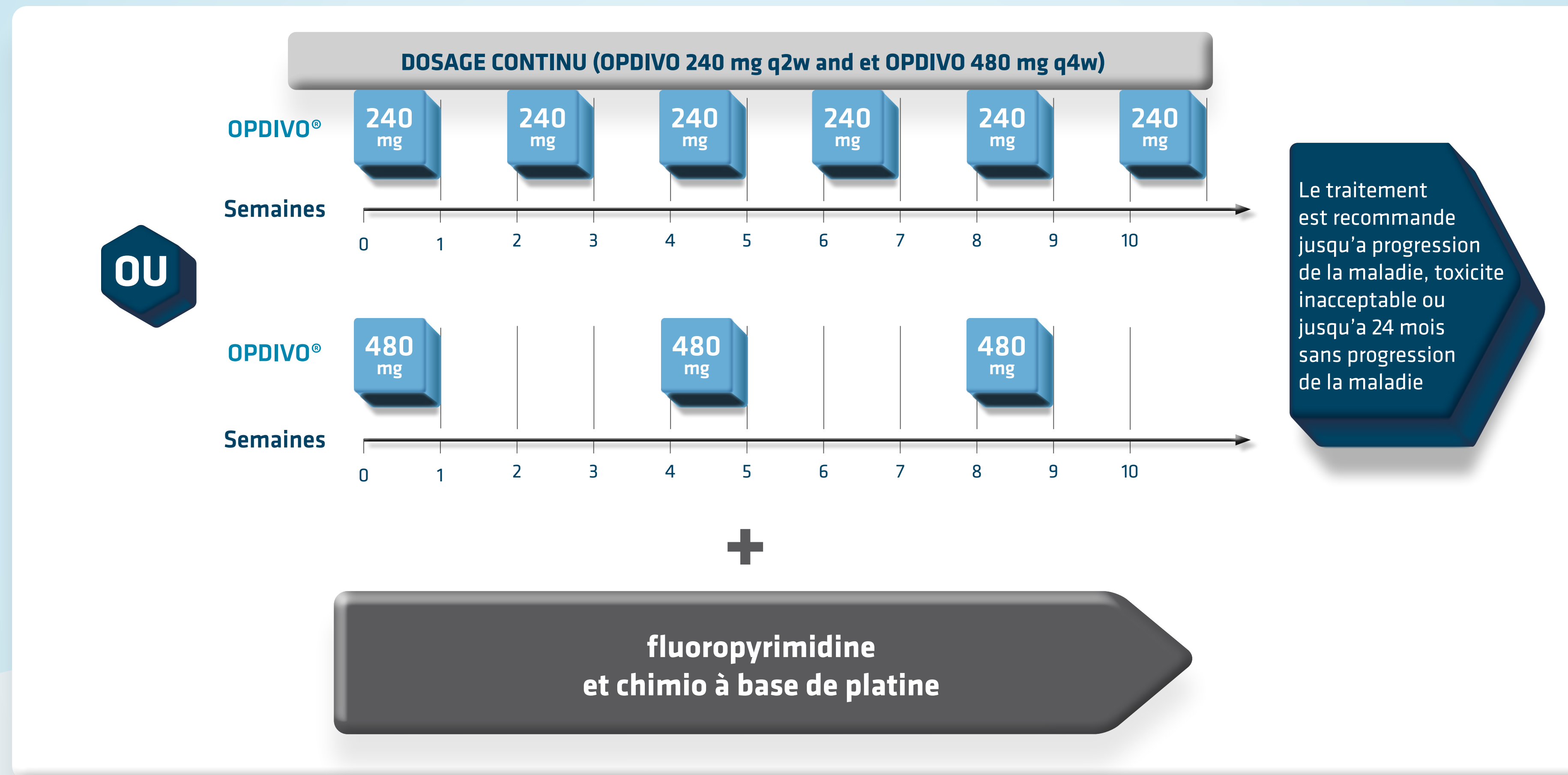
- OPDIVO est administré par voie IV sur une durée de 30 minutes (240 mg), ou 60 minutes (480 mg)
- CABOZANTINIB est administré par voie orale une fois par jour

OPDIVO + CABOZANTINIB : 1^{ère} ligne d'un carcinome à cellules rénales

- La dose recommandée de nivolumab, administré par voie intraveineuse, est soit de 240 mg, toutes les 2 semaines, soit de 480 mg toutes les 4 semaines, en association avec 40 mg de cabozantinib administré par voie orale une fois par jour.
- Lorsqu'OPDIVO est administré en association au cabozantinib, le traitement par OPDIVO doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie. Le traitement par cabozantinib doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Pour plus d'informations, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du cabozantinib.
- Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées lorsqu'OPDIVO est administré en monothérapie ou en association à d'autres agents thérapeutiques. Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et la tolérabilité au traitement.

OPDIVO + CHIMIOTHERAPIE: 1^{ère} ligne d'un carcinoma épidermoïde de l'oesophage avancé non résecable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$

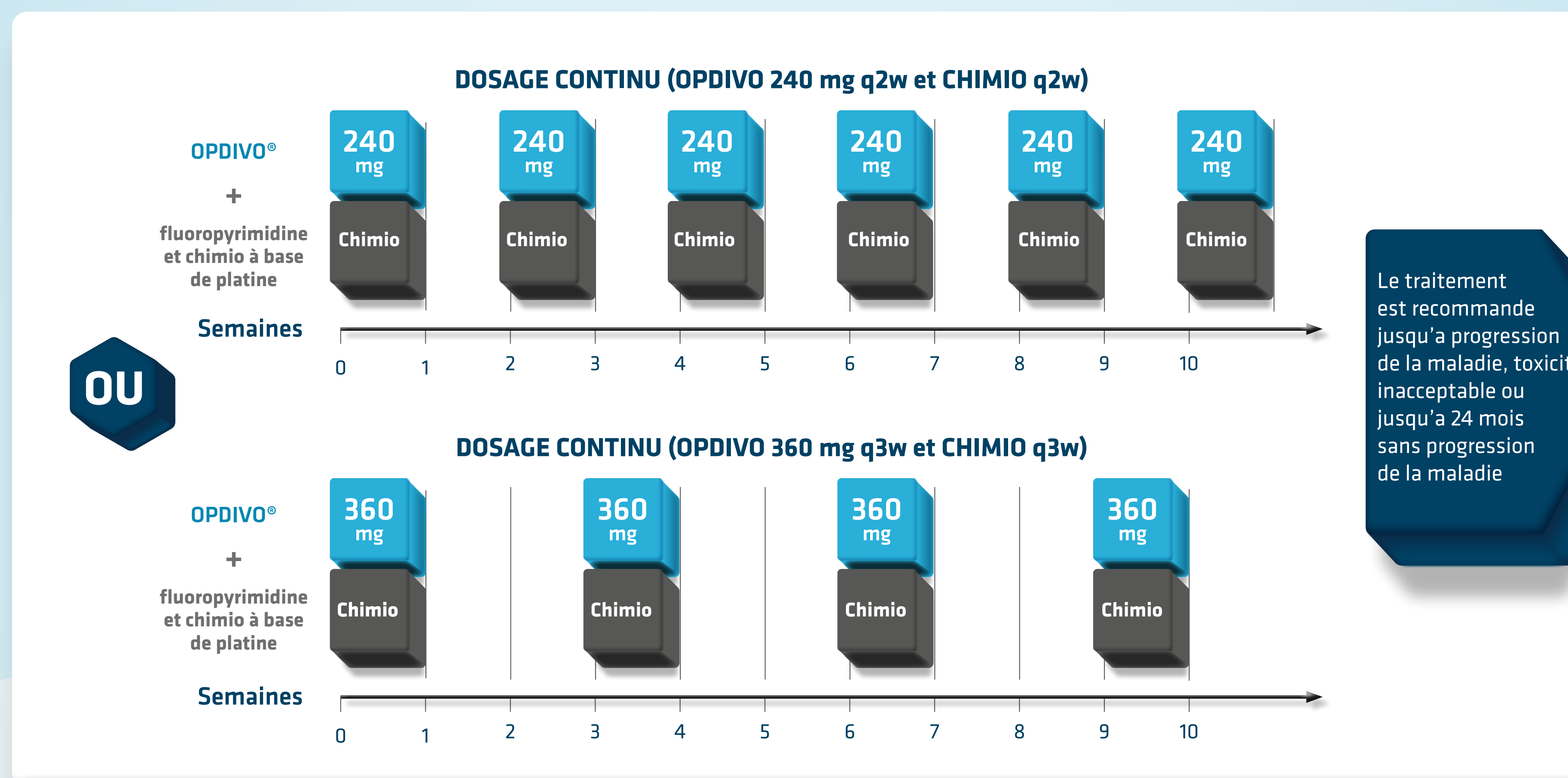
POSOLOGIE POUR



- La dose recommandée est de **240 mg OPDIVO**, administrée par voie intraveineuse pendant **30 minutes**, en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, administrés toutes les **4 semaines OU 480 mg OPDIVO**, administrée par voie intraveineuse pendant **30 minutes**, en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, administrés toutes les **4 semaines**
- Le traitement par **OPDIVO** est recommandé jusqu'à progression de la maladie, effets secondaires inacceptables ou jusqu'à 24 mois sans progression de la maladie.
- Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées lorsqu'OPDIVO est administré en monothérapie ou en association à d'autres agents thérapeutiques. Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et la tolérabilité au traitement.

OPDIVO + CHIMIOThERAPIE: 1^{ère} ligne d'adénocarcinome gastrique, de la jonction oeso-gastrique (JOG) ou de l'oesophage

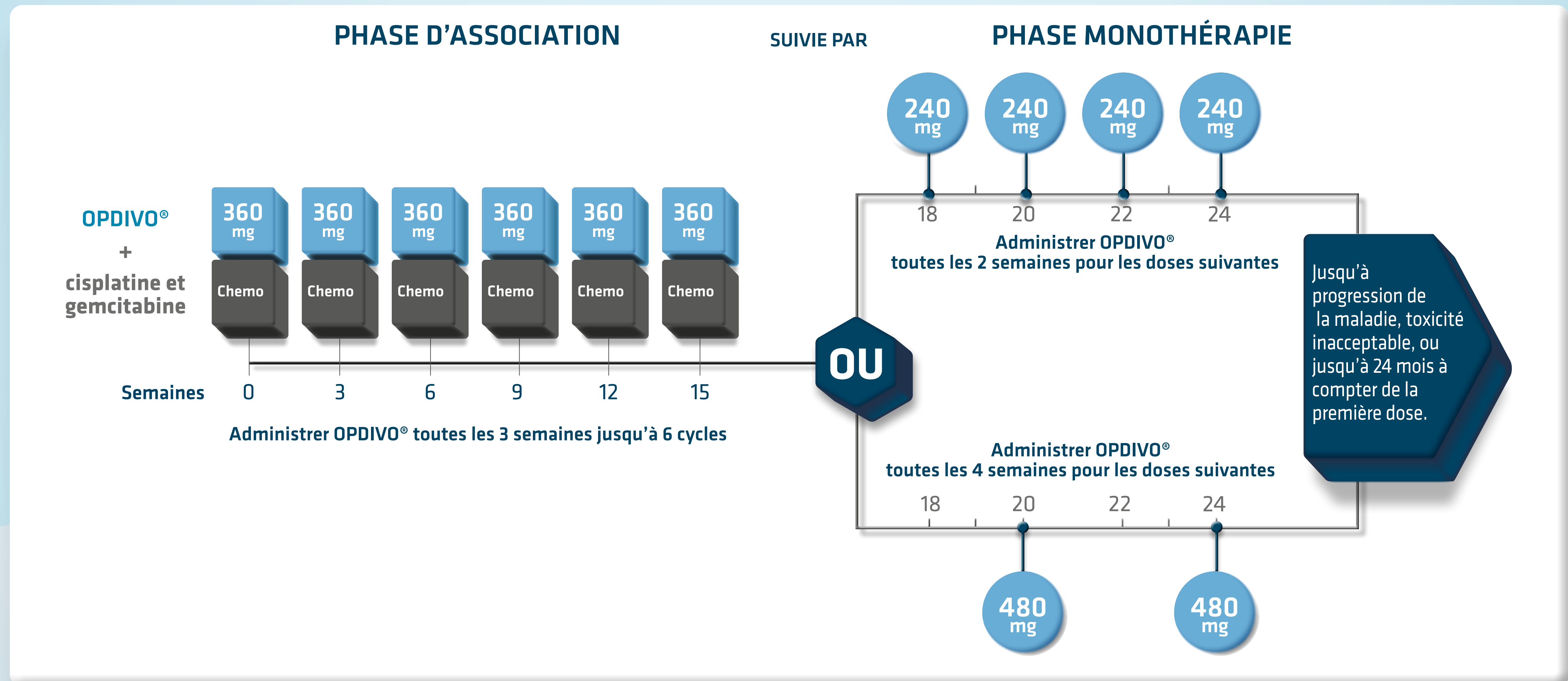
POSOLOGIE POUR



- La dose recommandée est de **360 mg OPDIVO**, administrée par voie intraveineuse pendant **30 minutes**, en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, administrés toutes les **3 semaines OU 240 mg OPDIVO**, administrée par voie intraveineuse pendant **30 minutes**, en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, administrés toutes les **2 semaines**
- Le traitement par **OPDIVO** est recommandé jusqu'à progression de la maladie, effets secondaires inacceptables ou jusqu'à 24 mois sans progression de la maladie.
- Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées lorsqu'OPDIVO est administré en monothérapie ou en association à d'autres agents thérapeutiques. Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et la tolérabilité au traitement.

OPDIVO + CHIMIOTHERAPIE: 1^{ère} ligne dans le traitement d'un carcinome urothélial non résecable ou métastatique

POSOLOGIE POUR



- La dose recommandée est de 360 mg d'OPDIVO®, administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes, en association au cisplatine et à la gemcitabine, administrés toutes les 3 semaines pendant 6 cycles au maximum, suivi d'OPDIVO® en monothérapie, administré par voie intraveineuse à la dose de 240 mg pendant 30 minutes toutes les 2 semaines ou à la dose de 480 mg pendant 30 minutes toutes les 4 semaines. Le traitement par OPDIVO® est recommandé jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, ou jusqu'à 24 mois à compter de la première dose, selon la première occurrence.



GESTION DES EFFETS SECONDAIRES

Détection des effets indésirables d'origine immunologique

- Un traitement par OPDIVO et YERVOY peut entraîner des effets indésirables inflammatoires en raison de l'augmentation ou de l'excès d'activité du système immunitaire (**effets indésirables d'origine immunologique**) probablement dus à son mode d'action. Les poumons, le tractus gastro-intestinal, le système nerveux, le foie, les reins, les systèmes endocriniens, la peau ainsi que d'autres organes peuvent être sujets à des effets indésirables d'origine immunologique sévères ou menaçant le pronostic vital.
- **Les patients doivent être étroitement surveillés (pendant au moins 5 mois après la dernière perfusion), puisque les effets indésirables des immunothérapies peuvent survenir à tout moment pendant ou après le traitement.**
- Tant qu'aucune autre cause n'est détectée, les signes et les symptômes indicatifs d'effets indésirables d'origine immunologique (essoufflement, toux, diarrhée, évacuations intestinales plus fréquentes, sang dans les selles, augmentation des valeurs de la fonction hépatique, endocrinopathie et éruption cutanée) sont considérés comme étant de nature inflammatoire et provoqués par le traitement immuno-oncologique.
- **Le dépistage précoce suivi d'un traitement approprié est essentiel** pour éviter des complications mettant en jeu le pronostic vital.
- Les effets indésirables d'origine immunologique sont survenus à des fréquences plus élevées lorsque OPDIVO était administré en association à YERVOY comparativement à OPDIVO en monothérapie. Les effets indésirables d'origine immunologique sont apparus à des fréquences similaires lorsqu'OPDIVO était administré en association au cabozantinib comparé au nivolumab administré en monothérapie. Par conséquent, les recommandations présentées ci-dessous concernant les effets indésirables d'origine immunologique s'appliquent au traitement par OPDIVO dans l'association, sauf en cas de mention contraire. La plupart des effets indésirables d'origine immunologique se sont améliorés ou résolus avec une prise en charge appropriée, incluant l'**initiation de corticoïdes et des modifications de traitement.**
- **Des événements indésirables cardiaques et des embolies pulmonaires** ont aussi été rapportés avec le traitement en association. Les patients doivent être continuellement surveillés pour des effets indésirables cardiaques et pulmonaires, ainsi que pour des signes cliniques, des symptômes et des anomalies biologiques indiquant des troubles électrolytiques et une déshydratation, avant l'initiation et à intervalles réguliers au cours du traitement. OPDIVO en association à YERVOY doit être arrêté en cas d'effets indésirables sévères cardiaques et pulmonaires récurrents ou pouvant menacer le pronostic vital.

OPDIVO
(nivolumab)

OPDIVO
(nivolumab)

+ **YERVOY**
(ipilimumab)

OPDIVO
(nivolumab)

+ cabozantinib

Prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique

Les effets indésirables d'origine immunologique sont généralement réversibles tant qu'ils sont pris en charge rapidement et de façon appropriée, incluant l'initiation de corticoïdes et des modifications de traitement.

Les recommandations suivantes pour la prise en charge d'effets indésirables sont d'ordre général. Pour le traitement d'effets indésirables d'origine immunologique spécifiques à certains organes, veuillez vous reporter au résumé des caractéristiques du produit ou aux algorithmes de traitement suivants.

Grade 1

- De manière générale, traiter les symptômes

Grade 2

- De manière générale, le traitement par corticostéroïdes oraux est indiqué
- Retarder l'immunothérapie jusqu'à la résorption des symptômes et la fin du traitement par corticostéroïdes

Grade 3 ou 4

- En général, traiter avec des corticostéroïdes par voie intraveineuse ; une fois que les symptômes se sont améliorés, les corticostéroïdes doivent être diminués sur une période d'au moins un mois
- En cas de détérioration ou d'absence d'amélioration malgré le traitement par corticostéroïdes, des immunosuppresseurs non stéroïdiens doivent être administrés
- Grade 3 : Reporter ou cesser définitivement l'immunothérapie
- Grade 4 : Cesser définitivement l'immunothérapie

Remettez la carte du patient au patient pour l'informer des éléments suivants :

- Quels sont les symptômes à surveiller
- Pourquoi est-il important de signaler immédiatement les symptômes à son médecin traitant
- Pourquoi est-il important que les patients n'essayent pas de traiter les symptômes eux-mêmes sans consultation préalable avec le médecin traitant

En cas d'effets indésirables d'origine immunologique :

- Suivez les recommandations pour la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique liés aux immunothérapies dans le Résumé des Caractéristiques du Produit
- Demandez aux patients de vous informer immédiatement en tant que médecin traitant en cas d'apparition, de persistance ou d'aggravation des symptômes

OPDIVO
(nivolumab)

OPDIVO
(nivolumab)

+ **YERVOY**
(ipilimumab)

OPDIVO
(nivolumab)

+ cabozantinib

Prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique

- En cas de suspicion d'effets indésirables d'origine immunologique, une évaluation appropriée doit être effectuée afin de confirmer l'étiologie ou d'exclure d'autres causes.
- Sur la base de la sévérité de l'effet indésirable, le traitement par OPDIVO ou par OPDIVO en association à YERVOY doit être suspendu, et des corticoïdes administrés.**
- Si une immunosuppression par corticoïdes est utilisée pour traiter un effet indésirable, une **décroissance progressive des doses sur une période d'au moins un mois** doit être initiée à partir de l'amélioration.
Une diminution rapide des doses peut entraîner une aggravation ou une récurrence de l'effet indésirable.
- Des traitements immunosuppresseurs non stéroïdiens doivent être ajoutés en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'utilisation de corticoïdes.
- Le traitement par OPDIVO ou par OPDIVO en association à YERVOY ne doit pas être repris tant que le patient reçoit des doses immunosuppressives de corticoïdes ou d'autres médicaments immunosuppresseurs.
- Une **prophylaxie antibiotique** doit être utilisée pour prévenir les infections opportunistes chez les patients recevant des médicaments immunosuppresseurs.
- OPDIVO en monothérapie ou OPDIVO en association à d'autres agents thérapeutiques doit être définitivement arrêté en cas de:**
Effets indésirables de Grade 4 ou de Grade 3 récidivants ;
Effets indésirables de Grade 2 ou 3 persistants malgré leur prise en charge.
- Lorsqu'OPDIVO est administré en association à YERVOY, si l'un des traitements est suspendu, l'autre traitement devra aussi être suspendu. Si l'administration est reprise après un temps différé, soit le traitement en association ou OPDIVO en monothérapie peut être repris sur la base de l'évaluation individuelle du patient.
- Le traitement par OPDIVO, que ce soit en monothérapie ou en association à YERVOY, doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement.
- Lorsqu'OPDIVO est administré en association au cabozantinib, les modifications de traitement présentées à la slide suivante s'appliquent également au traitement OPDIVO. De plus, en ce qui concerne l'augmentation des enzymes hépatiques chez les patients atteints de CCR traités par OPDIVO en association au cabozantinib :
Si le taux d'ALAT ou d'ASAT est >3 fois la LSN mais ≤ 10 fois la LSN sans augmentation concomitante du taux de la bilirubine totale ≥ 2 fois la LSN, OPDIVO et cabozantinib doivent être suspendus jusqu'à ce que la sévérité de l'effet indésirable atteigne un Grade 0-1. Une corticothérapie peut être envisagée. Après amélioration, la reprise d'un seul traitement ou la reprise des deux traitements peut être envisagée. Si le traitement par cabozantinib est repris, se référer au RCP du cabozantinib.
Si le taux d'ALAT ou d'ASAT est >10 fois la LSN ou > 3 fois la LSN avec augmentation concomitante du taux de la bilirubine totale ≥ 2 fois la LSN, OPDIVO et cabozantinib doivent être interrompus de façon définitive et une corticothérapie peut être envisagée.

OPDIVO
(nivolumab)

OPDIVO
(nivolumab)

+ **YERVOY**
(ipilimumab)

OPDIVO
(nivolumab)

+ **cabozantinib**

Recommandations de modification du traitement par OPDIVO ou OPDIVO en association

| Effet indésirable d'origine immunologique | Sévérité | Modification du traitement |
|---|--|---|
| Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique | Pneumopathie de Grade 2 | Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes, l'amélioration des anomalies radiographiques, et la fin du traitement par corticoïdes |
| | Pneumopathie de Grade 3 ou 4 | Arrêt définitif du traitement |
| Colite d'origine immunologique | Diarrhée ou colite de Grade 2 | Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire |
| | Diarrhée ou colite de Grade 3 - OPDIVO en monothérapie | Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes |
| | - OPDIVO+YERVOY Diarrhée ou colite de Grade 4 | Arrêt définitif du traitement |
| Hépatite d'origine immunologique NOTE : chez les patients atteints de carcinome à cellules rénales traités par OPDIVO en association au cabozantinib et présentant une élévation enzyme hépatiques, voir les recommandations de dose présentées au slide précédent | Elévation de Grade 2 des aspartate aminotransférases (ASAT), des alanine aminotransférases (ALAT), ou de la bilirubine totale | Suspendre la(les) dose(s) jusqu'au retour des valeurs biologiques aux valeurs initiales et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire |
| | Elévation de Grade 3 ou 4 des ASAT, ALAT, ou de la bilirubine totale | Arrêt définitif du traitement |
| Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique | Elévation de la créatininémie de Grade 2 ou 3 | Suspendre la(les) dose(s) jusqu'au retour de la créatininémie à la valeur initiale et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes |
| | Elévation de la créatininémie de Grade 4 | Arrêt définitif du traitement |
| Endocrinopathies d'origine immunologique | Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypophysite symptomatiques de Grade 2 ou 3, Insuffisance surrénale de Grade 2, Diabète de Grade 3 | Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes (s'il s'est avéré nécessaire pour les symptômes d'une inflammation aiguë). Le traitement doit être maintenu en cas de traitement substitutif hormonal tant qu'il n'y a pas de présence de symptômes |
| | Hypothyroïdie de Grade 4, Hyperthyroïdie de Grade 4, Hypophysite de Grade 4, Insuffisance surrénale de Grade 3 ou 4, Diabète de Grade 4 | Arrêt définitif du traitement |
| Effets indésirables cutanés d'origine immunologique | Rash de Grade 3 | Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes |
| | Rash de Grade 4 | Arrêt définitif du traitement |
| | Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou nécrolyse épidermique toxique (NET) | Arrêt définitif du traitement |
| Autres effets indésirables | Grade 3 (première apparition) | Suspendre la(les) dose(s) |
| | Myocardite de Grade 3 | Arrêt définitif du traitement |
| | Grade 4 ou Grade 3 récidivant ; Grade 2 ou 3 persistant malgré une modification de traitement ; impossibilité de réduire la dose de corticoïdes à 10 mg de prednisone ou équivalent par jour | Arrêt définitif du traitement |

Incidence des effets indésirables d'origine immunologique avec OPDIVO

Les effets indésirables rapportés dans l'ensemble des données poolées pour les patients traités par OPDIVO en monothérapie (n=4122)

| Effets indésirables d'origine immunologique | Tous grades | Grades 3-4 | Delai médian d'apparition | Delai médian de résolution | % de patients avec résolution |
|---|---------------------|---------------------|---------------------------|--|-------------------------------|
| Pneumopathie inflammatoire | 3,3 % | <1 % | 15,1 semaines (0,7-85,1) | 6,7 semaines (0,1 ⁺ -109,1 ⁺) | 69 % |
| Diarrhées ou colites | 15,4 % | 1,5 % | 8,3 semaines (0,1-115,6) | 2,9 semaines (0,1-124,4 ⁺) | 90 % |
| Hépatite | 8,0 % | 1,9%* | 10,6 semaines (0,1-120,0) | 6,1 semaines (0,1-126,4 ⁺) | 81 % |
| Néphrite et dysfonction rénale | 2,6 % | <0,5 %* | 12,1 semaines (0,1-79,1) | 8,0 semaines (0,3-79,1 ⁺) | 69 % |
| Endocrinopathies | détails voir notice | détails voir notice | 11,1 semaines (0,1-126,7) | 48,6 semaines (0,4-204,4 ⁺) | 49 % |
| Rash | 30 % | 1,3 %** | 6,7 semaines (0,1-121,1) | 20,1 semaines (0,1 -192,7 ⁺) | 65 % |



* Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté
 ** Aucun cas de grade 4 ou 5
 + Indique une donnée censurée

Incidence des effets indésirables d'origine immunologique avec OPDIVO en association à YERVOY (avec ou sans chimiothérapie)

Les effets indésirables d'origine immunologique rapportés dans l'ensemble des données concernant nivolumab en association à l'ipilimumab dans les différents types de tumeurs (n = 2094), avec un suivi minimum de 6 à 47 mois

| Effets indésirables d'origine immunologique | Tous grades | Grades 3-4 | Delai médian d'apparition | Delai médian de résolution | % de patients avec résolution |
|---|---------------------|---------------------|---------------------------|---|-------------------------------|
| Pneumopathie inflammatoire | 6,9 % | 1,5 %* | 2,7 mois (0,1 -56,8) | 6,1 semaines (0,3-149,3 ⁺) | 82 % |
| Diarrhées ou colites | 27,7 % | 6,9 %* | 1,4 mois (0,0 -48,9) | 2,7 semaines (0,1-159,4 ⁺) | 91 % |
| Hépatite | 19,2 % | 9,0 %* | 1,9 mois (0,0 -36,6) | 5,3 semaines (0,1-157,9 ⁺) | 88 % |
| Néphrite ou dysfonctions rénales | 6,1 % | 1,5 %* | 2,5 mois (0,0 -34,8) | 6,3 semaines (0,1-172,1 ⁺) | 76 % |
| Endocrinopathies | détails voir notice | détails voir notice | 2,1 mois (0,0 -28,1) | 0,3-257,1 ⁺ semaines | 41 % |
| Eruptions cutanées | 46,2 % | 4,6 %* | 0,7 mois (0,0 -33,8) | 11,1 semaines (0,1-268,7 ⁺) | 70 % |



* Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté
+ Indique une donnée censurée

EFFETS INDÉSIRABLES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE AVEC OPDUALAG®

| Effets indésirables d'origine immunologique, ^a n (%) | Opdualag® (n = 355) | | OPDIVO® (n = 359) | |
|--|---------------------|-----------|-------------------|-----------|
| | Tous grades | Grade 3–4 | Tous grades | Grade 3–4 |
| Hypothyroïdie/thyroïdite | 66 (18.6) | 0 | 53 (14.8) | 0 |
| Eruption cutanée | 39 (11.0) | 3 (0.8) | 28 (7.8) | 5 (1.4) |
| Diarrhée/colite | 25 (7.0) | 5 (1.4) | 12 (3.3) | 5 (1.4) |
| Hyperthyroïdie | 23 (6.5) | 0 | 25 (7.0) | 0 |
| Hépatite | 21 (5.9) | 15 (4.2) | 11 (3.1) | 6 (1.7) |
| Insuffisance surrénalienne | 19 (5.4) | 6 (1.7) | 4 (1.1) | 0 |
| Pneumopathie | 14 (3.9) | 2 (0.6) | 7 (1.9) | 2 (0.6) |
| Hypophysite | 10 (2.8) | 2 (0.6) | 4 (1.1) | 1 (0.3) |
| Néphrite et dysfonction rénale | 7 (2.0) | 4 (1.1) | 5 (1.4) | 4 (1.1) |
| Hypersensibilité | 5 (1.4) | 0 | 5 (1.4) | 0 |

Autre effet secondaire : une myocardite (tous grades) est survenue chez 6 (1,7 %) patients sous Opdualag® et 2 (0,6 %) sous OPDIVO®. La surveillance de la troponine a été effectuée pendant les 2 premiers mois de traitement, conformément au protocole.

Incidence des effets indésirables d'origine immunologique avec OPDIVO en association au Cabozantinib

Les effets indésirables d'origine immunologique rapportés dans l'ensemble des données concernant nivolumab 240 mg toutes les 2 semaines en association au cabozantinib 40 mg une fois par jour avec un suivi minimum de 16,0 mois (n=320).

| Effets indésirables d'origine immunologique | Tous grades | Grades 3-4 | Delai médian d'apparition | Delai médian de résolution | % de patients avec résolution |
|---|-------------|-------------------|-----------------------------|---|-------------------------------|
| Pneumopathie inflammatoire | 5,6% | 1,6%* | 26,9 semaines (12,3 - 74,3) | 7,5 semaines (2,1 à 60,7) | 77,8% |
| Diarrhées ou colites | 59,1% | 6,3% - 0,6% | 12,9 semaines (0,3 - 110,9) | 12,9 semaines (0,1 - 139,7 ⁺) | 76,1% |
| Hépatite | 41,6% | 10,3% - 0,6% | 8,3 semaines (0,1 - 107,9) | 9,6 semaines (0,1 - 89,3 ⁺) | 75,9% |
| Néphrite et dysfonction rénale | 10,0% | 1,3%* | 14,2 semaines (2,1 - 87,1) | 10,1 semaines (0,6 - 90,9 ⁺) | 58,1% |
| Endocrinopathies | 43,1% | 0,9%** 1,9%*** | 12,3 semaines (2,0 - 89,7) | 0,9 - 132,0 ⁺ semaineS | 35,2% |
| Rash | 62,8% | 10,6%* | 6,14 semaines (0,1 - 104,4) | 18,1 semaines (0,1 - 130,6 ⁺) | 68,2% |



* Aucun cas de grade 4 ou 5
 ** troubles thyroïdiens grade 3
 *** insuffisances surrénaliennes grade 3

Incidence des effets indésirables d'origine immunologique avec OPDIVO en association à une chimiothérapie

Les effets indésirables d'origine immunologique rapportés dans l'ensemble des données poolées concernant nivolumab 240 mg toutes les 2 semaines ou 360 mg toutes les 3 semaines en association à une chimiothérapie dans différents types de tumeurs (n = 1 268), avec un suivi minimum allant de 12,1 à 20 mois pour un adénocarcinome gastrique, de la JOG ou de l'œsophage, ou un CEO, ou après 3 cycles de traitement pour un CBNPC résécable.

| Effets indésirables d'origine immunologique | Tous grades | Grades 3-4 | Delai médian d'apparition | Delai médian de résolution | % de patients avec résolution |
|---|---------------------|---------------------|-----------------------------|--|-------------------------------|
| Pneumopathie inflammatoire | 4,8 % | 1,2 %* | 24,1 semaines (1,6 - 96,9) | 10,4 semaines (0,3 ⁺ - 121,3 ⁺) | 68,9 % |
| Diarrhées ou colites | 26,4 % | 4,0 %* | 4,3 semaines (0,1 - 93,6) | 1,4 semaines (0,1 - 117,6 ⁺) | 88,0 % |
| Hépatite | 20,0 % | 3,0 %* | 7,0 semaines (0,1 - 84,1) | 7,4 semaines (0,4 - 150,6 ⁺) | 81,1 % |
| Néphrite et dysfonction rénale | 8,8 % | 1,2 %* | 9,6 semaines (0,7-60,7) | 11,1 semaines (0,1-91,1) | 64,3 % |
| Endocrinopathies | Détails voir notice | Détails voir notice | 13,0 semaines (2,0 - 124,3) | (0,4 - 221,6 ⁺) | 40,9 % |
| Rash | 24,1 % | 2,4 %** | 6,6 semaines (0,1 - 97,4) | 13,6 semaines (0,1 - 188,1 ⁺) | 67,0 % |



* Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté
 ** Aucun cas de grade 4 ou 5
 + Indique une donnée censurée

Avant de démarrer l'immunothérapie

Différents examens physiques, tests de laboratoire et imageries sont recommandés avant de débuter un traitement immuno-oncologique (Référence : Champiat et al. Ann oncol 2016; 27:559-574).

LISTE DES CONTRÔLES RECOMMANDÉS AVANT DE DÉBUTER UN TRAITEMENT IMMUNO-ONCOLOGIQUE

Examens physiques

- **Indice de performance**
- **Poids, taille, indice de masse corporelle**
- **La fréquence cardiaque et la pression artérielle**
- Les symptômes généraux tels que **l'asthénie ou de l'appétit**
- **Plaintes existantes relatives au transit intestinal, de l'essoufflement et de la toux, une éruption cutanée, des nausées, des maux de tête, des signes de neuropathie sensorielle, et arthralgie**
- Un historique de **fièvre** et une infection récente doivent être vérifiés.
- **Electrocardiogramme**
- **Traitement en cours**

Test de laboratoire

- **Bilan sanguin complet**
- **Bilan électrolytique sanguin** : Na, K, réserve alcaline, de calcium, de phosphore, l'acide urique, l'urée, la créatinine
- **Glycémie**
- **Bilirubine totale, AST, ALT, GGT, PAL**
- **Albuminémie, CRP**
- **TSH, T4**
- **Cortisol et ACTH à 08:00**
- **LH FSH, estradiol, la testostérone**
- **Protéinurie**
- **Virologie** : le VIH, le VHC et le VHB sérologie
- **Anticorps** : ANA, TPO, TG

Imagerie

- **Radiographie thoracique**
- **CT-scan thoracique**

Toute autre évaluation peut s'avérer nécessaire.

Opdualag
(nivolumab/relatlimab)

OPDIVO
(nivolumab)

OPDIVO
(nivolumab)

+ YERVOY
(ipilimumab)

OPDIVO
(nivolumab)

+ cabozantinib

Pendant le traitement immuno-oncologique¹

- De nouveaux symptômes ou une augmentation des symptômes existants doivent être contrôlés et étudiés.
- Avant chaque administration de l'immunothérapie, il est recommandé d'effectuer des tests de routine en laboratoire, y compris un **bilan sanguin complet, un bilan rénal et des électrolytes sanguins, le contrôle de la glycémie, du CRP, de la coagulation et de la fonction hépatique**. Ces valeurs doivent toujours être comparées aux valeurs de base pour détecter toute évolution des paramètres.
- Il est recommandé d'évaluer **la TSH et la protéinurie tous les deux mois**.
- En dehors des évaluations tumorales habituelles, d'autres imageries ne sont pas indiquées en l'absence de symptômes.

Équivalence de doses de corticoïdes^{1,2,3}

| Corticoïde | Équivalence de doses |
|--|----------------------|
| Betamethasone (long-acting) | 1,2 mg |
| Dexamethasone (long-acting) | 1,5 mg |
| Methylprednisolone (intermediate-acting) | 8 mg |
| Triamcinolone (intermediate-acting) | 8 mg |
| Prednisone (intermediate-acting) | 10 mg |
| Prednisolone (intermediate-acting) | 10 mg |
| Hydrocortisone (short-acting) | 40 mg |
| Cortisone (short-acting) | 50 mg |

1. Dixon JS. Second-line Agents in the Treatment of Rheumatic Diseases. Informa Health Care, 1991. (456).
2. Meikle AW and Tyler FH. Potency and duration of action of glucocorticoids. Am J of Med 1977;63:200.
3. Webb R, Singer M. Oxford Handbook of Critical Care. Oxford ; New York : Oxford University Press, 2005.
Consultez la notice d'Opdivo pour plus d'information



Effets indésirables d'origine immunologique

Les effets indésirables d'origine immunologique peuvent affecter n'importe quel système d'organes. L'organisme est représenté schématiquement avec les systèmes d'organes les plus souvent affectés.

Voies respiratoires

Signes et symptômes tels que :

- Essoufflement
- Toux

Peau

Symptômes tels qu :

- Démangeaisons
- Éruption cutanée

Reins

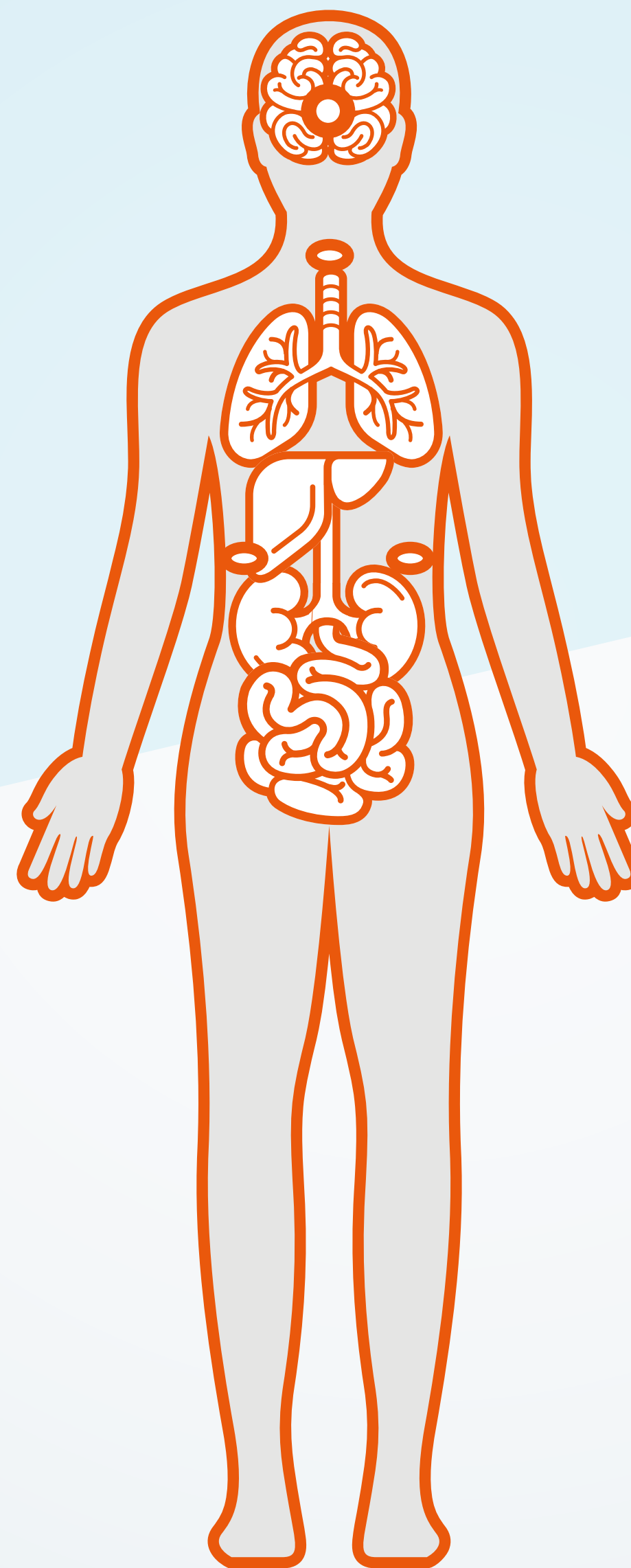
Symptômes tels que :

- Sang dans les urines
- Élévation de la créatinine sérique
- Une diminution du volume d'urine

Système nerveux

Signes et symptômes tels que :

- Neuropathie
- Maux de tête
- Vertiges
- Faiblesse musculaire
- Signes de paralysie



Système endocrinien

Signes et symptômes tels que :

- Fatigue
- Maux de tête
- Modification de l'état psychologique
- Résultats significatifs des tests de la fonction thyroïdienne et/ou de la chimie sérique

Foie

Signes tels que :

- Augmentation des valeurs de la fonction hépatique (p. ex. ASAT, ALAT ou bilirubine totale)

Tractus gastro-intestinal

Signes et symptômes tels que :

- Diarrhée
- Douleurs abdominales
- Sang dans les selles

Autres effets indésirables

Pour d'autres effets indésirables d'origine immunologique présumés chez des patients sous OPDUALAG, OPDIVO et/ou YERVOY, veuillez vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit.

Opdualag
(nivolumab/relatlimab)

OPDIVO
(nivolumab)

OPDIVO
(nivolumab)

+ YERVOY
(ipilimumab)

OPDIVO
(nivolumab)

+ cabozantinib

Prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique



Comprehensive recommendations on the diagnostic algorithm and treatment of different types of irAE

<https://www.bsmo.be/immunomanager/>



Belgian Multidisciplinary Immunotoxicity Board (BITOX)

<https://www.bsmo.be/multidisciplin-immunotox-meeting/>



Principales considérations pour la gestion des effets secondaires d'origine immunologique



Une approche multidisciplinaire est requise pour une gestion optimale



L'éducation des soignants et des patients est essentielle pour une détection rapide



Opdualag
(nivolumab/relatlimab)

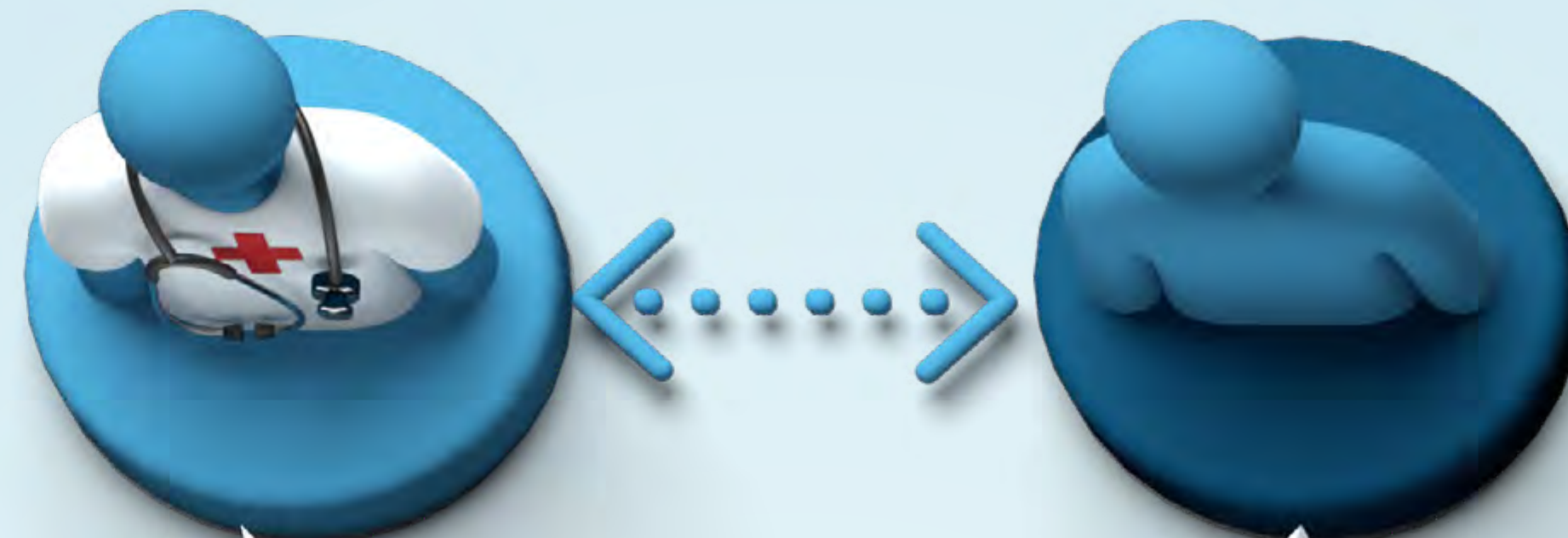
OPDIVO
(nivolumab)

OPDIVO
(nivolumab)

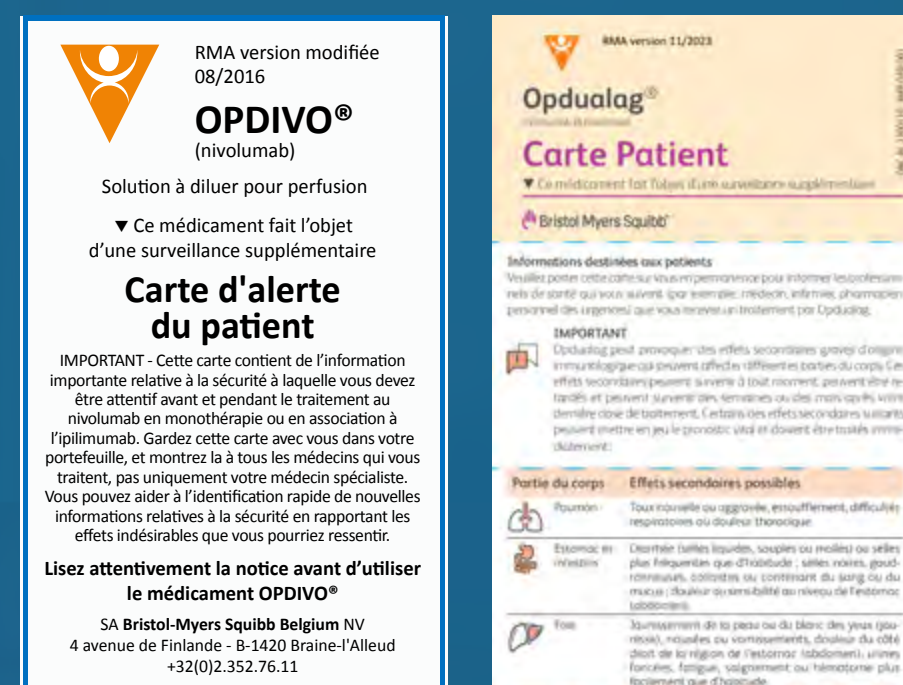
+ YERVOY
(ipilimumab)

OPDIVO + cabozantinib
(nivolumab)

Carte d'Alerte Patient



Il est essentiel de discuter des risques liés au traitement avec vos patients et de leur remettre la carte d'alerte patient.



Vos patients pourront alors vous signaler immédiatement tout effet indésirable.

Ils ne traiteront pas leurs symptômes avec d'autres médicaments sans votre avis médical.

Pour commander des exemplaires du matériel éducatif en tout ou partie, veuillez prendre contact via
Tel.: +32 2 352 75 60 ou
E-mail: safety_belgium@bms.com
ou via votre délégué médical





PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES

OPDIVO : Précautions spécifiques à la maladie (1/5)

En l'absence de données, OPDIVO doit être utilisé avec précaution dans les populations suivantes, après évaluation attentive du bénéfice-risque potentiel au cas par cas.

MÉLANOME ADJUVANT

- Patients ayant des antécédents de maladie auto-immune
- Patients ayant nécessité un traitement systémique par corticoïdes ou autre immunosuppresseur
- Patients ayant déjà été traités pour un mélanome
- Patients ayant reçu un anti-corps anti-PD(L)1-2, anti-CD137 ou anti-CTLA4
- Patients de moins de 18 ans

MÉLANOME AVANCÉ

- Patients présentant un score de performance initial ≥ 2
- Patients présentant des métastases cérébrales actives ou leptoméningées.
- Patients présentant une maladie auto-immune
- Patients ayant reçu un immunosuppresseur systémique
- Patients ayant un mélanome oculaire/uvéal
- Patients ayant eu un effet indésirable de grade 4 lié à un traitement par anti-CTLA-4

OPDIVO : Précautions spécifiques à la maladie (2/5)

CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES EN NEOADJUVANT

- Patients présentant un score de performance initial ≥ 2
- Patients présentant une maladie auto-immune active
- Patients présentant une pneumopathie interstitielle diffuse symptomatique
- Patients présentant des conditions médicales nécessitant une immunosuppression systémique.
- Patients présentant une maladie non résécable ou métastatique, qui ont reçu un traitement anticancéreux antérieur pour une maladie résécable ou qui présentaient des mutations connues de l'EGFR ou des translocations connues ALK

CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES

- Patients présentant une maladie auto-immune active
- Patients présentant une pneumopathie interstitielle symptomatique
- Patients nécessitant une immunosuppression systémique,
- Patients présentant des métastases cérébrales actives (non traitées)
- Patients ayant reçu un traitement systémique préalable pour une maladie avancée,
- Patients âgés (≥ 75 ans)

CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES APRÈS CHIMIOTHÉRAPIE ANTÉRIEURE

- Patients présentant un score de performance initial ≥ 2
- Patients présentant des métastases cérébrales actives
- Patients présentant une maladie auto-immune
- Patients présentant une pneumopathie interstitielle symptomatique
- Patients ayant été traités par immunosuppresseur systémique

MÉSOTHÉLIOME PLEURAL MALIN

- Patients présentant un mésothéliome primitif péritonéal, péricardique, des testicules ou de la tunique vaginal,
- Patients présentant une maladie pulmonaire interstitielle
- Patients présentant une maladie auto-immune active,
- Patients nécessitant une immunosuppression systémique, et
- Patients présentant des métastases cérébrales

OPDIVO : Précautions spécifiques à la maladie (3/5)

CARCINOME À CELLULES RÉNALES

- Patients présentant des antécédents ou ayant des métastases cérébrales.
- Une maladie auto-immune active, ou des conditions médicales nécessitant une immunosuppression systémique.
- Lorsque nivolumab est administré en association au cabozantinib, des fréquences plus élevées d'augmentations des taux d'ALAT et d'ASAT de Grades 3 et 4 ont été rapportées comparé au nivolumab administré en monothérapie chez les patients atteints de CCR avancé. Les enzymes hépatiques doivent être surveillées avant l'initiation du traitement et de façon régulière pendant le traitement.
- Les patients présentant des métastases cérébrales actives, une maladie auto-immune, ou des conditions médicales nécessitant une immunosuppression systémique ont été exclus des essais cliniques portant sur le nivolumab en association au cabozantinib. En l'absence de données, nivolumab en association au cabozantinib doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel au cas par cas.

LYMPHOME DE HODGKIN CLASSIQUE (LHc)

- Patients présentant une maladie auto-immune active
 - Patients présentant une maladie pulmonaire interstitielle symptomatique
- Complications d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) dans le cHL.*

Des résultats préliminaires du suivi des patients ayant reçu une GCSH allogénique après une exposition antérieure à OPDIVO ont montré un nombre de cas de réaction aiguë du greffon contre l'hôte, et de mortalité liée à la transplantation plus élevés qu'attendu.

CANCER DE LA TÊTE ET DU COU

- Patients ayant un score de performance initial ≥ 2
- Patients présentant des métastases cérébrales symptomatiques ou nécessitant un traitement
- Patients présentant une invasion tumorale apparente dans les organes situés à proximité de l'oesophage
- Patients présentant une maladie auto-immune active, ou un contexte médical nécessitant une immunosuppression par voie systémique

OPDIVO : Précautions spécifiques à la maladie (4/5)

CARCINOME UROTHÉLIAL ADJUVANT

- Les patients ayant un score de performance initial ≥ 2 (excepte les patients avec un score de performance initial de 2 n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine et considérés comme inéligibles à une chimiothérapie adjuvante de cisplatine)
- Patients avec une preuve de la maladie après chirurgie
- Patients présentant une maladie auto-immune active ou un contexte médical nécessitant une immunosuppression par voie systémique

CARCINOME UROTHÉLIAL

- Patients présentant un score de performance initial ≥ 2
- Patients présentant des métastases cérébrales actives ou leptoméningées
- Patients présentant une maladie auto-immune
- Patients traités par immunosuppresseur systémique

OPDIVO : Précautions spécifiques à la maladie (5/5)

CANCER DE L'ŒSOPHAGE OU DE LA JONCTION OESO-GASTRIQUE EN ADJUVANT

- Patients présentant un score de performance initial ≥ 2 ,
- Patients n'ayant pas reçu de radiochimiothérapie (RCT) concomitante avant la chirurgie,
- Patients présentant une tumeur résécable de stade IV,
- Patients présentant une maladie auto-immune active ou un contexte médical nécessitant une immunosuppression par voie systémique

CARCINOME ÉPIDERMOÏDE DE L'ŒSOPHAGE

- Les patients présentant un score de performance initial ≥ 2
- Des antécédents de métastases cérébrales
- Une maladie auto-immune active
- Un contexte médical nécessitant une immunosuppression par voie systémique ou à haut risque de saignements ou de fistule due à une invasion tumorale apparente dans les organes adjacents à la tumeur œsophagienne ont été exclus de l'essai clinique évaluant le CEO

CARCINOME ÉPIDERMOÏDE DE L'ŒSOPHAGE APRÈS UN 1L DE TRAITEMENT PAR CHIMIOTHÉRAPIE

- Patients ayant un score de performance initial ≥ 2
- Patients présentant des métastases cérébrales symptomatiques ou nécessitant un traitement
- Patients présentant une invasion tumorale apparente dans les organes situés à proximité de l'œsophage
- Patients présentant une maladie auto-immune active, ou un contexte médical nécessitant une immunosuppression par voie systémique

ADÉNOCARCINOME UGI

- Patients présentant un score de performance initial ≥ 2
- Patients présentant des métastases du système nerveux central non traitées
- Patients présentant une maladie auto-immune active, connue ou suspectée ou un contexte médical nécessitant le recours à une immunosuppression par voie systémique

CANCER COLORECTAL DMMR OU MSI-H

- Patients présentant un score de performance initial ≥ 2
- Patients présentant des métastases cérébrales actives ou des métastases leptoméningées
- Patients présentant une maladie auto-immune active, ou un contexte médical nécessitant le recours à une immunosuppression par voie systémique

Les médecins doivent prendre en considération l'apparition retardée de l'effet de nivolumab avant d'initier le traitement chez les patients présentant des caractéristiques de moins bon pronostic et/ou une maladie agressive.

OPDIVO : Contre-indications et interactions médicamenteuses

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

PATIENTS SOUS RÉGIME HYPOSODÉ CONTROLÉ

- Chaque mL de ce médicament contient 0,1 mmol (ou 2,5 mg) de sodium.
- A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS

- Les anticorps monoclonaux humains n'étant pas métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 (CYP) ou d'autres enzymes métabolisant les médicaments, l'inhibition ou l'induction de ces enzymes lors de la co-administration de médicaments ne devraient pas entraîner de modification des paramètres pharmacocinétiques de OPDIVO.

IMMUNOSUPPRESSION SYTÉMIQUE

- L'utilisation au préalable de corticoïdes systémiques et d'autres immunosuppresseurs doit être évitée avant **de commencer l'OPDIVO, du fait de leur interférence potentielle avec l'activité pharmacodynamique.**
- **Cependant, les corticoïdes systémiques et d'autres agents immunosuppresseurs peuvent être utilisés après l'initiation d'OPDIVO pour traiter les effets indésirables d'origine immunologique.**
- **Les résultats préliminaires montrent qu'une immunosuppression systémique après le début du traitement par OPDIVO ne semble pas empêcher la réponse à OPDIVO.**

OPDIVO : Populations particulières



Population pédiatrique

- La sécurité et l'efficacité de Yervoy en association avec OPDIVO chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies, sauf chez les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome.



Patients âgés

- Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans).



Insuffisance rénale

- Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.
- Insuffisance rénale sévère : données trop limitées à ce jour.



Insuffisance hépatique

- Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère.
- Insuffisance hépatique modérée ou sévère : données trop limitées.
- OPDIVO doit être administré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère.



Femme enceinte, allaitant ou susceptible de procréer

- **Grossesse**
L'utilisation d'OPDIVO n'est pas recommandée chez la femme enceinte ou en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace, à moins que le bénéfice clinique attendu ne dépasse le risque potentiel. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité embryofœtale. Une méthode efficace de contraception doit être utilisée pendant toute la durée du traitement et poursuivie pendant 5 mois après la dernière perfusion d'OPDIVO.
- **Allaitement**
Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par OPDIVO en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.
- **Fertilité**
L'effet d'OPDIVO sur la fertilité masculine et féminine n'est pas connu.

