



Opdualag[®]
(nivolumab / relatlimab)

Opdualag[®] 480 mg/160 mg, solution à diluer pour perfusion (2 flacons)

DOSAGE ET ADMINISTRATION

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 %.

DOSAGE

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

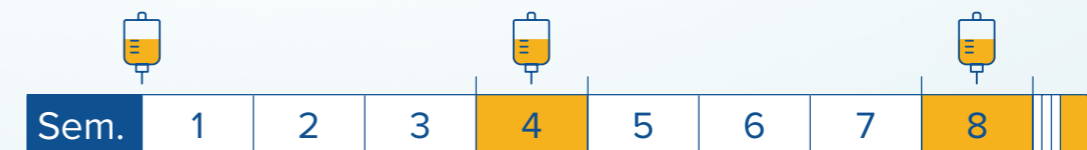


1 PERFUSION
Nivolumab 480 mg
Relatlimab 160 mg
30 MINUTES

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.



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.



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 (≤ 25°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.



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 avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %).

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Opdualag 240 mg/80 mg, solution à diluer pour perfusion **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque mL de solution à diluer pour perfusion contient 12 mg de nivolumab et 4 mg de relatlimab. Un flacon de 20 mL contient 240 mg de nivolumab et 80 mg de relatlimab. Le nivolumab et le relatlimab sont des anticorps monoclonaux humains de type immunoglobuline G4 (IgG4) produits sur des cellules ovariennes de hamster chinois, par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution à diluer pour perfusion (solution stérile). Liquide clair à opalescent, incolore à légèrement jaune, essentiellement exempt de particules. Le pH de la solution est approximativement de 5,8 et l'osmolalité approximativement de 310 mOsm/kg. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** 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 %. **4.2 Posologie et mode d'administration** Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer. Les patients traités par Opdualag doivent recevoir la carte patient et être informés des risques liés à l'utilisation d'Opdualag (voir également la notice). **Analyse de l'expression de PD-L1** La sélection des patients pouvant recevoir le traitement par Opdualag doit reposer sur le niveau d'expression tumorale de PD-L1, confirmée par un test validé (voir rubriques 4.4 et 5.1). **Posologie** 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 toutes les 4 semaines, administré en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. Cette dose est établie pour les patients adolescents pesant au moins 30 kg (voir rubrique 5.2). 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. Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées. Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la sécurité et la tolérance de chaque patient. Les recommandations concernant l'arrêt définitif du traitement ou la suspension des doses sont décrites dans le Tableau 1. Des recommandations détaillées pour la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique sont présentées à la rubrique 4.4. **Tableau 1 : Recommandations de modification du traitement par Opdualag Effet indésirable d'origine immunologique Sévérité : Modification de traitement** **Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique** *Pneumopathie de grade 2* : Suspendre la ou les doses jusqu'à la résolution des symptômes, l'amélioration des anomalies radiographiques, et la fin du traitement par corticoïdes ; *Pneumopathie de grade 3 ou 4* : Arrêter définitivement le traitement **Colite d'origine immunologique** *Diarrhée ou colite de grade 2 ou 3* : Suspendre la ou les doses jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire ; *Diarrhée ou colite de grade 4* : Arrêter définitivement le traitement **Hépatite d'origine immunologique** *Augmentation des aspartate aminotransférases (ASAT) ou des alanine aminotransférases (ALAT) supérieure à 3 fois et jusqu'à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou Augmentation de la bilirubine totale supérieure à 1,5 fois et jusqu'à 3 fois la LSN* : Suspendre la ou les doses jusqu'au retour des valeurs biologiques aux valeurs initiales et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire ; *Augmentation des ASAT ou ALAT supérieure à 5 fois la LSN, indépendamment de la valeur de référence ou Augmentation de la bilirubine totale supérieure à 3 fois la LSN ou Augmentation concomitante des ASAT ou ALAT supérieure à 3 fois la LSN et augmentation de la bilirubine totale supérieure à 2 fois la LSN* : Arrêter définitivement le traitement **Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique** *Élévation de la créatinine de grade 2 ou 3* : Suspendre la ou les doses jusqu'au retour de la créatinine à la valeur initiale et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes ; *Élévation de la créatinine de grade 4* : Arrêter définitivement le traitement **Endocrinopathies d'origine immunologique** *Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypophysite symptomatiques de grade 2 ou 3, Insuffisance surrénalienne de grade 2, Diabète de grade 3* : Suspendre la ou les doses 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 poursuivi en cas de traitement hormonal substitutif tant qu'il n'y a pas de symptômes ; *Hypothyroïdie de grade 4, Hyperthyroïdie de grade 4, Hypophysite de grade 4, Insuffisance surrénalienne de grade 3 ou 4, Diabète de grade 4* : Arrêter définitivement le traitement **Effets indésirables cutanés d'origine immunologique** *Éruption cutanée de grade 3* : Suspendre la ou les doses jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes ; *Suspicion de syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou de nécrolyse épidermique toxique (NET)* : Suspendre la ou les doses ; *Éruption cutanée de grade 4, Confirmation de SJS/NET* : Arrêter définitivement le traitement (voir rubrique 4.4) **Myocardite d'origine immunologique** *Myocardite de grade 2* : Suspendre la ou les doses jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes^b ; *Myocardite de grade 3 ou 4* : Arrêter définitivement le traitement **Autres effets indésirables d'origine immunologique** *Grade 3 (première apparition)* : Suspendre la ou les doses ; *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* : Arrêter définitivement le traitement **Remarque** : les grades de toxicité correspondent à la classification du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (NCI-CTCAE v5). ^a La recommandation pour l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif est fournie à la rubrique 4.4. ^b La tolérance de la reprise du traitement par Opdualag chez les patients ayant présenté précédemment une myocardite d'origine immunologique, n'est pas connue. **Populations particulières** **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité d'Opdualag chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 5.2). **Patients âgés** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans) (voir rubrique 5.2). **Insuffisance rénale** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2). Les données des patients présentant une insuffisance hépatique sévère sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population. **Insuffisance hépatique** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 5.2). Les données des patients présentant une insuffisance hépatique sévère sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population. **Mode d'administration** Opdualag doit être exclusivement administré par voie intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse sur une période de 30 minutes. Opdualag ne doit être administré ni en injection rapide ni en bolus intraveineux. Opdualag peut être utilisé sans dilution ou être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %) (voir rubrique 6.6). Pour les instructions concernant la préparation et la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables Résumé du profil de sécurité** Le nivolumab en association avec le relatlimab est associé à des effets indésirables d'origine immunologique (voir rubrique « Description des effets indésirables sélectionnés » ci-dessous). Les recommandations de prise en charge de ces effets indésirables sont décrites à la rubrique 4.4. Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants : fatigue (41 %), douleurs musculo-squelettiques (32 %), éruption cutanée (29 %), arthralgie (26 %), diarrhée (26 %), prurit (26 %), céphalées (20 %), nausées (19 %), toux (16 %), appétit diminué (16 %), hypothyroïdie (16 %), douleurs abdominales (14 %), vitiligo (13 %), fièvre (12 %), constipation (11 %), infection des voies urinaires (11 %), dyspnée (10 %) et vomissements (10 %). Les effets indésirables graves les plus fréquents sont les suivants : insuffisance surrénalienne (1,4 %), anémie (1,4 %), dorsalgie (1,1 %), colite (1,1 %), diarrhée (1,1 %), myocardite (1,1 %), pneumonie (1,1 %) et infection des voies urinaires (1,1 %). L'incidence des effets indésirables de grade 3 à 5 chez les patients atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) était de 43 % pour le nivolumab en association avec le relatlimab et de 35 % chez les patients traités par nivolumab seul. **Liste tabulée des effets indésirables** La sécurité du nivolumab en association avec le relatlimab a été évaluée chez 355 patients atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) (étude CA224047). Les effets indésirables rapportés dans l'ensemble des données chez les patients traités par nivolumab en association avec le relatlimab, avec un suivi médian de 19,94 mois, sont présentés dans le Tableau 2. Les fréquences indiquées dans le Tableau 2 ci-dessus reposent sur les fréquences des effets indésirables toutes causes confondues. Ces effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et par ordre de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), rare (≥ 1/1 000, < 1/100), très rare (< 1/10 000). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant. **Tableau 2 : Effets indésirables observés dans le cadre des études cliniques** **Infections et infections** Très fréquent : infection des voies urinaires ; Fréquent : infection des voies aériennes supérieures ; Peu fréquent : folliculite **Affections hématologiques et du système lymphatique** Très fréquent : anémie^a, lymphopénie^a, neutropénie^a, leucopénie^a ; Fréquent : thrombopénie^a, éosinophilie ; Peu fréquent : anémie hémolytique **Affections endocriniennes** Très fréquent : hypothyroïdie ; Fréquent : insuffisance surrénalienne, hypophysite, hyperthyroïdie, thyroïdite ; Peu fréquent : hypopituitarisme, hypogonadisme **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Très fréquent : appétit diminué ; Fréquent : diabète sucré, hypoglycémie^a, perte de poids, hyperuricémie, hyponatrimémie, déshydratation **Affections psychiatriques** Fréquent : état confusionnel **Affections du système nerveux** Très fréquent : céphalées ; Fréquent : neuropathie périphérique, sensations vertigineuses, dysgueusie ; Peu fréquent : encéphalite, syndrome de Guillain-Barré, névrite optique **Affections oculaires** Fréquent : uvéite, défauts visuels, sécheresse oculaire, augmentation de la sécrétion lacrymale ; Peu fréquent : maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, hyperhémie oculaire **Affections cardiaques** Fréquent : myocardite ; Peu fréquent : épanchement péricardique **Affections vasculaires** Fréquent : phlébite **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** Très fréquent : dyspnée, toux ; Fréquent : pneumopathie inflammatoire^a, congestion nasale ; Peu fréquent : osthème **Affections gastro-intestinales** Très fréquent : diarrhée, vomissements, nausées, douleurs abdominales, constipation ; Fréquent : colite, pancréatite, gastrite, dysphagie, stomatite, sécheresse buccale ; Peu fréquent : œsophagite **Affections hépatobiliaires** Fréquent : hépatite ; Peu fréquent : cholangite **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Très fréquent : éruption cutanée, vitiligo, prurit ; Fréquent : alopecie, kératose lichénoïde, réaction de photosensibilité, sécheresse cutanée ; Peu

fréquent : pemphigoïde, psoriasis, urticaire **Affections musculo-squelettiques et systémiques** Très fréquent : douleurs musculo-squelettiques, arthralgie ; Fréquent : arthrite, spasmes musculaires, faiblesse musculaire ; Peu fréquent : myosite, syndrome de Sjögren, pseudopolyarthrite rhizomélque, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique **Affections du rein et des voies urinaires** Fréquent : insuffisance rénale, protéinurie ; Peu fréquent : néphrite **Affections des organes de reproduction et du sein** Peu fréquent : azoospermie **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Très fréquent : fatigue, fièvre ; Fréquent : œdème, syndrome grippal, frissons **Investigations** Très fréquent : augmentation du taux d'ASAT^a, augmentation du taux d'ALAT^a, hypernatrémie^a, augmentation du taux de créatinine^a, augmentation du taux de phosphatase alcaline^a, hyperkaliémie^a, hypocalcémie^a, hypomagnésémie^a, hypercalcémie^a, hypokaliémie^a ; Fréquent : augmentation du taux de bilirubine^a, hypernatrémie^a, hypermagnésémie^a, augmentation du taux de troponine, augmentation du taux de gamma-glutamyl transférase, augmentation du taux de lactate déshydrogénase sanguine, augmentation du taux de lipase, augmentation du taux d'amylase ; Peu fréquent : augmentation du taux de protéine C-réactive, augmentation de la vitesse de sédimentation des érythrocytes **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** Fréquent : réaction liée à la perfusion. ^a Les fréquences représentent la proportion de patients ayant présenté une aggravation des valeurs biologiques par rapport aux valeurs à l'inclusion. ^b Un cas d'issue fatale a été rapporté dans l'étude clinique. **Description des effets indésirables sélectionnés** **Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique** Chez les patients traités par nivolumab en association avec le relatlimab, l'incidence des pneumopathies inflammatoires, incluant la pneumopathie interstitielle diffuse et l'infiltration pulmonaire, était de 5,1 %. L'incidence des événements de grade 3/4 était de 0,8 %. L'incidence des événements de grade fatale était de 0,28 %. Le délai médian de survenue était de 28 semaines (de 3,6 à 94,4 semaines). Une résolution est survenue chez 83,3 % des patients avec un délai médian de résolution de 12,0 semaines (de 2,1 à 29,7* semaines). La survenue d'une pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique a entraîné l'arrêt définitif du nivolumab en association avec le relatlimab chez 1,7 % des patients et l'instauration d'une corticothérapie à forte dose (≥ 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) chez 55,6 % des patients présentant une pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique. **Colite d'origine immunologique** Chez les patients traités par nivolumab en association avec le relatlimab, 15,8 % ont présenté des diarrhées, des colites ou des selles fréquentes. L'incidence des événements de grade 3/4 était de 2,0 %. Le délai médian de survenue était de 14 semaines (de 0,1 à 95,6 semaines). Une résolution est survenue chez 92,7 % des patients avec un délai médian de résolution de 3,9 semaines (de 0,1 à 136,9* semaines). La survenue d'une colite d'origine immunologique a entraîné l'arrêt définitif du nivolumab en association avec le relatlimab chez 2,0 % des patients et l'instauration d'une corticothérapie à forte dose (≥ 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) chez 33,9 % des patients présentant une colite d'origine immunologique. **Hépatite d'origine immunologique** Chez les patients traités par nivolumab en association avec le relatlimab, 13,2 % ont présenté des tests hépatiques anormaux. L'incidence des événements de grade 3/4 était de 3,9 %. Le délai médian de survenue était de 11 semaines (de 2,0 à 144,9 semaines). Une résolution est survenue chez 78,7 % des patients avec un délai médian de résolution de 6,1 semaines (de 1,0 à 88,1* semaines). La survenue d'une hépatite d'origine immunologique a entraîné l'arrêt définitif du nivolumab en association avec le relatlimab chez 2,0 % des patients et l'instauration d'une corticothérapie à forte dose chez 38,3 % des patients présentant une hépatite d'origine immunologique. **Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique** Chez les patients traités par nivolumab en association avec le relatlimab, 4,5 % ont présenté une néphrite ou une dysfonction rénale. L'incidence des événements de grade 3/4 était de 1,4 %. Le délai médian de survenue était de 21 semaines (de 1,9 à 127,9 semaines). Une résolution est survenue chez 81,3 % des patients avec un délai médian de résolution de 8,1 semaines (de 0,9 à 91,6* semaines). La survenue d'une néphrite et d'une dysfonction rénale d'origine immunologique a entraîné l'arrêt définitif du nivolumab en association avec le relatlimab chez 1,1 % des patients et l'instauration d'une corticothérapie à forte dose (≥ 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) chez 25,0 % des patients présentant une néphrite et une dysfonction rénale d'origine immunologique. **Endocrinopathies d'origine immunologique** Chez les patients traités par nivolumab en association avec le relatlimab, 26 % ont présenté une endocrinopathie. Des troubles thyroïdiens, incluant l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie, sont survenus chez 20,8 % des patients. Aucun trouble thyroïdien de grade 3/4 n'est survenu. Des insuffisances surrénaliennes (incluant des insuffisances corticosurrénaliennes aiguës) sont survenues chez 4,8 % des patients. Des insuffisances surrénaliennes de grade 3/4 sont survenues chez 1,4 % des patients. Aucun cas d'hypopituitarisme de grade 3/4 n'est survenu. Des hypophysites sont survenues chez 1,1 % des patients. L'incidence des hypophysites de grade 3/4 était de 0,3 %. Un diabète sucré (incluant le diabète sucré de type 1) est survenu chez 0,3 % des patients. L'incidence des cas de diabète sucré de grade 3/4 était de 0,3 %. Le délai médian de survenue de ces endocrinopathies était de 13 semaines (de 1,0 à 73,0 semaines). Une résolution est survenue chez 27,7 % des patients. Le délai de résolution allait de 0,4 à 176,0* semaines. La survenue d'endocrinopathies d'origine immunologique a entraîné l'arrêt définitif du nivolumab en association avec le relatlimab chez 1,1 % des patients et l'instauration d'une corticothérapie à forte dose (≥ 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) chez 7,4 % des patients présentant des endocrinopathies d'origine immunologique. **Effets indésirables cutanés d'origine immunologique** Chez les patients traités par nivolumab en association avec le relatlimab, 45,1 % ont présenté une éruption cutanée, incluant prurit et vitiligo. L'incidence des événements de grade 3/4 était de 1,4 %. Le délai médian de survenue était de 8 semaines (de 0,1 à 116,4 semaines). Une résolution est survenue chez 47,5 % des patients. Le délai de résolution allait de 0,1 à 166,9* semaines. La survenue d'effets indésirables cutanés d'origine immunologique a entraîné l'arrêt définitif du nivolumab en association avec le relatlimab chez 0,3 % des patients et l'instauration d'une corticothérapie à forte dose (≥ 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) chez 3,8 % des patients présentant des effets indésirables cutanés d'origine immunologique. **Myocardite d'origine immunologique** Chez les patients traités par nivolumab en association avec le relatlimab, 1,4 % ont présenté une myocardite. L'incidence des événements de grade 3/4 était de 0,6 %. Le délai médian de survenue était de 4,14 semaines (de 2,1 à 6,3 semaines). Une résolution est survenue chez 100 % des patients, avec un délai médian de résolution de 3 semaines (de 1,9 à 14,0 semaines). La survenue d'une myocardite a entraîné l'arrêt définitif du nivolumab en association avec le relatlimab chez 1,4 % des patients et l'instauration d'une corticothérapie à forte dose (≥ 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) chez 100 % des patients présentant une myocardite d'origine immunologique. **Réactions liées à la perfusion** Chez les patients traités par nivolumab en association avec le relatlimab, 6,8 % ont présenté des réactions d'hypersensibilité/liées à la perfusion. Il s'agissait exclusivement d'événements de grade 1/2. **Tests de laboratoire anormaux** Chez les patients traités par nivolumab en association avec le relatlimab, la proportion de patients ayant présenté une modification des valeurs biologiques par rapport aux valeurs à l'inclusion vers une anomalie de grade 3 ou 4 a été la suivante : 3,6 % pour les anémies, 5,2 % pour les lymphopénies, 0,3 % pour les neutropénies, 0,6 % pour les augmentations du taux de phosphatase alcaline, 2,9 % pour les augmentations du taux d'ASAT, 3,5 % pour les augmentations du taux d'ALAT, 0,3 % pour les augmentations du taux de bilirubine totale, 0,9 % pour les augmentations du taux de créatinine, 1,5 % pour les hyponatrémies, 1,8 % pour les hyperkaliémies, 0,3 % pour les hypokaliémies, 0,9 % pour les hypercalcémies, 0,6 % pour les hypocalcémies, 0,9 % pour les hypermagnésémies et 0,6 % pour les hypomagnésémies. **Immunogénicité** Dans l'étude CA224047, parmi les patients évaluable respectivement des anticorps anti-médicaments, l'incidence des anticorps anti-relatlimab apparus pendant le traitement et des anticorps neutralisants dirigés contre le relatlimab dans le groupe traité par Opdualag était respectivement de 5,6 % (17/301) et de 0,3 % (1/301). L'incidence des anticorps anti-nivolumab apparus pendant le traitement et des anticorps neutralisants dirigés contre le nivolumab dans le groupe traité par Opdualag était respectivement de 4,0 % (12/299) et de 0,3 % (1/299), c'est-à-dire semblable à celle du groupe traité par nivolumab, soit 6,7 % (19/283) et 0,4 % (1/283), respectivement. Aucune altération du profil pharmacocinétique, d'efficacité ou de sécurité n'a été mise en évidence en faveur de la formation d'anticorps anti-nivolumab ou anti-relatlimab. **Populations particulières** **Patients âgés** Aucune différence globale en matière de sécurité n'a été rapportée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (voir rubrique 5.1). **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irlande **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/22/1679/001 **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** 10. **CONDITIONS DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale restreinte **11. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 15 novembre 2023. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx