

OPDIVO®

nivolumab 10 mg/mL

Solution à diluer pour perfusion

Guide de prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique

Ce guide est diffusé sous l'autorité de l'ANSM.

Pour une liste complète des indications actuellement autorisées et du type de patients pour lesquels nivolumab doit être utilisé avec précaution, veuillez-vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit d'OPDIVO® (adresse internet disponible en page 36).

OU

Lorsque nivolumab est administré en association à l'ipilimumab, veuillez-vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de YERVOY® avant l'initiation du traitement.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé

www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Les effets indésirables peuvent également être signalés au service d'Information Médicale de Bristol-Myers Squibb par téléphone au : 01 58 83 84 96 ou par e-mail à l'adresse suivante : informed@bms.com

Retrouvez ce guide sous format électronique sur le lien suivant : www.opdivo-prosante.fr



▮ OBJECTIFS DE CE GUIDE

Ce guide :

- est destiné aux professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients traités par nivolumab, en association ou non avec d'autres médicaments.
- est essentiel pour assurer la sécurité d'utilisation de nivolumab ainsi que la gestion appropriée de certains effets indésirables.
- est à lire avant de prescrire et administrer nivolumab à vos patients.
- est accompagné de la carte d'alerte patient. Il est important de revoir cette carte avec vos patients avant chaque cycle de traitement et lors de chaque consultation afin de renforcer leur compréhension sur les risques d'effets indésirables et les encourager à contacter un professionnel de santé s'ils en présentent.

Vous devez également encourager vos patients à toujours conserver leur carte d'alerte et à la montrer à tous les professionnels de santé impliqués dans leur parcours de soin.

Vous pouvez obtenir des exemplaires supplémentaires de la carte patient via la visite médicale ou en contactant le service d'information médicale par téléphone au 01 58 83 84 96 ou par email à l'adresse suivante : infomed@bms.com

▮ SOMMAIRE

Qu'est-ce que nivolumab ?	Page 4
Avant toute prescription de nivolumab.....	Page 5
Résumé des informations importantes	Page 7
Diagnostic précoce et prise en charge appropriée.....	Page 8
Effets indésirables d'origine immunologique	Page 10
Pneumopathie inflammatoire	Page 10
Colite	Page 12
Hépatite.....	Page 14
Néphrite et dysfonction rénale.....	Page 16
Affection cutanée	Page 18
Endocrinopathies	Page 20
Prise en charge des EI d'origine immunologique	Page 24
Autres effets indésirables d'origine immunologique	Page 27
Autres effets indésirables	Page 28
Carte d'alerte patient	Page 31
Liste de vérifications	Page 33

QU'EST-CE QUE NIVOLUMAB¹ ?

- Le nivolumab est un anticorps monoclonal humain (HuMab) de type IgG4, qui se lie au récepteur PD-1 des cellules T (Programmed Death-1) et bloque son interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2, exprimés sur les cellules présentatrices d'antigène, les cellules tumorales ou par d'autres cellules du micro-environnement tumoral. Le récepteur PD-1 étant un régulateur négatif de l'activité des cellules T, son blocage par le nivolumab potentialise les réponses des cellules T, incluant les réponses anti-tumorales. Il a été démontré qu'il est impliqué dans le contrôle de la réponse immunitaire des cellules T. La liaison du PD-1 avec les ligands PD-L1 et PD-L2 entraîne une inhibition de la prolifération des cellules T et de la sécrétion de cytokines¹.
- L'inhibition médiée par nivolumab (anti-PD-1) associé à l'ipilimumab (anti-CTLA-4) entraîne l'amélioration des réponses anti-tumorales dans les indications approuvées, précisées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

AVANT TOUTE PRESCRIPTION DE NIVOLUMAB

Lorsque nivolumab est administré en association à l'ipilimumab, il convient de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'ipilimumab avant l'initiation du traitement.

Avant toute prescription de nivolumab, il convient de vérifier :

- la fonction hépatique

Nivolumab doit être administré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN], quel que soit le taux des ASAT) ou sévère (bilirubine totale > 3 fois LSN, quel que soit le taux des ASAT)

- les signes et symptômes de désordres électrolytiques, déshydratation, endocrinopathies, hyperglycémie et modification de la fonction thyroïdienne
- si le patient présente une hypersensibilité au principe actif ou à tout excipient
- si le patient a présenté un effet indésirable avec l'ipilimumab
- si le patient reçoit des corticoïdes systémiques ou d'autres agents immunosuppresseurs avant le début du traitement avec nivolumab
- l'utilisation de nivolumab doit être considérée avec précautions chez un patient ayant présenté un effet indésirable cutané sévère ou ayant menacé le pronostic vital lors d'un précédent traitement anticancéreux (dont les traitements stimulant l'immunité).
- si le patient est susceptible de conduire ou d'utiliser des machines
- si la patiente est enceinte ou prévoit de l'être, ou si elle allaite
- si le patient appartient à une population particulière nécessitant une précaution spécifique, particulièrement si les données sont limitées ou en l'absence de données¹
- si le patient est sous régime hyposodé contrôlé : chaque mL de ce médicament contient 0,1 mmol (ou 2,5 mg) de sodium. À prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

/// RÉSUMÉ DES INFORMATIONS IMPORTANTES

- Le traitement par nivolumab, en monothérapie ou en association à l'ipilimumab, est associé à une augmentation des risques d'Effets Indésirables d'origine Immunologique (EII) sévères pouvant inclure des pneumopathies inflammatoires, colites, hépatites, néphrites et dysfonction rénale, endocrinopathies, réactions cutanées, et autres EII (détaillés ci-après), ainsi qu'un risque potentiel de complications de transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques chez les patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc). Ces effets indésirables d'origine immunologique pouvant survenir plusieurs mois après la dernière dose de nivolumab.
- Un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée des effets indésirables sont essentiels pour réduire les complications menaçant le pronostic vital.
- En cas de suspicion d'effets indésirables, une évaluation appropriée doit être effectuée afin d'exclure une cause infectieuse ou toute autre étiologie alternative.
- En fonction de la sévérité des EII, le traitement doit être suspendu ou arrêté définitivement et l'administration de corticoïdes systémiques peut être nécessaire. Dès l'amélioration des symptômes, le traitement peut être réintroduit après l'arrêt des corticoïdes avec une décroissance progressive des doses¹ ; le traitement doit être arrêté définitivement en cas d'effet indésirable d'origine immunologique sévère qui réapparaît ou ayant mis en jeu le pronostic vital¹.
- Les patients et le personnel soignant doivent être informés sur les symptômes de ces effets indésirables d'origine immunologique et doivent être sensibilisés à l'importance de les notifier immédiatement à leur médecin prescripteur. La carte d'alerte patient doit être donnée aux patients lors des visites et être utilisée comme support de discussion sur les risques d'effets indésirables.
- Les patients devront présenter la carte d'alerte à tous les professionnels de santé impliqués dans leur parcours de soin.

DIAGNOSTIC PRÉCOCE ET PRISE EN CHARGE APPROPRIÉE

- Une détection précoce et un traitement approprié des effets indésirables sont essentiels pour réduire les complications ¹ menaçant le pronostic vital.
- La prise en charge des EII sévères peut nécessiter un traitement par corticoïdes avec ou sans autre traitement immunosuppresseur ¹. Si une immunosuppression par corticoïdes est instaurée pour traiter un effet indésirable, une décroissance progressive d'au moins 1 mois doit être initiée à partir de l'amélioration, une diminution trop rapide des doses pourrait entraîner une aggravation ou une récurrence de l'effet indésirable ¹. 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 nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab ne doit pas être repris si le patient reçoit des doses immunosuppressives de corticoïdes ou un autre traitement immunosuppresseur. Une prophylaxie antibiotique doit être utilisée pour prévenir les infections opportunistes chez les patients recevant des médicaments immunosuppresseurs ¹.
- Des réponses atypiques (c'est-à-dire une augmentation initiale transitoire de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles petites lésions au cours des premiers mois, suivi de réduction de la tumeur) ont été observées. Il est recommandé de continuer le traitement par nivolumab 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.
- Les patients doivent être **continuellement surveillés (au moins jusqu'à 5 mois après la dernière dose)**, un effet indésirable avec nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab pouvant survenir à tout moment durant le traitement ou après l'arrêt du traitement ¹.
- Pour plus de détails sur la prise en charge des effets indésirables, veuillez-vous référer au résumé des caractéristiques du produit de nivolumab (et d'ipilimumab si utilisé en association).
- Notifier tout effet indésirable suspecté lié au traitement, selon le système national de pharmacovigilance.
- Lorsque nivolumab 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 nivolumab en monothérapie soit le traitement en association peut être repris sur la base de l'évaluation individuelle du patient ¹.
- En complément des informations contenues dans le tableau des recommandations d'arrêt de traitement (pages 10 à 23), le traitement par nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêté définitivement ¹ :
 - en cas d'EII de Grade 3 récidivant,
 - en cas d'EII de Grade 4,
 - en cas de première survenue d'un EII de Grade 3 suivant : pneumopathie inflammatoire, augmentation des ASAT/ALAT/bilirubine, insuffisance surrénale ou myocardite,
 - en cas de première survenue de diarrhées/colites de Grade 3 pour le traitement en association à l'ipilimumab ou durant la seconde phase de traitement (nivolumab en monothérapie) faisant suite au traitement en association,
 - en cas d'EII de Grade 2 ou 3 persistant malgré des modifications du traitement,
 - en cas d'impossibilité de réduire la dose de corticoïdes à 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.

EFFETS INDÉSIRABLES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE ET MODIFICATIONS DE TRAITEMENT



PNEUMOPATHIE INFLAMMATOIRE D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE*

(modifications radiologiques telles que des opacités focales en verre dépoli ou infiltrats localisés, dyspnée et hypoxie)

Chez les patients traités par nivolumab **en monothérapie**, l'incidence des pneumopathies inflammatoires, incluant pneumopathie interstitielle et infiltration pulmonaire, était de 3,4 % (87/2578). La majorité des cas étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité et ont été rapportés chez 0,8 % (21/2578) et 1,7 % (44/2578) des patients, respectivement. Des cas de Grade 3 et 4 ont été rapportés chez 0,7 % (19/2578) et <0,1 % (1/2578) des patients, respectivement. Des cas de Grade 5 ont été rapportés chez <0,1 % (2/2578) des patients dans ces études.

Délai médian de survenue : 3,6 mois (de 0,2 à 19,6 mois)	Délai médian de résolution : 6,1 semaines (de 0,1* à 96,7* semaines)	Cas résolus : 63 patients (72,4 %)
---	---	---

+ : indique une donnée censurée

Chez les patients traités par **nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg dans le mélanome**, l'incidence des pneumopathies inflammatoires, incluant des pneumopathies interstitielles, était de 7,8 % (35/448). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 4,7 % (21/448), 1,1 % (5/448) et 0,2 % (1/448) des patients. Un des cas de pneumopathies de Grade 3 s'est aggravé durant 11 jours avec une issue fatale.

Délai médian de survenue : 2,6 mois (de 0,7 à 12,6 mois)	Délai médian de résolution : 6,1 semaines (de 0,3 à 35,1* semaines)	Cas résolus : 33 patients (94,3 %)
---	--	---

+ : indique une donnée censurée

Chez les patients traités par **nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg dans le carcinome à cellules rénales**, l'incidence des pneumopathies inflammatoires, incluant des pneumopathies interstitielles, était de 6,2 % (34/547). Des cas de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez respectivement 3,1 % (17/547) et 1,1 % (6/547) des patients. Aucun cas de Grade 4 ou 5 n'a été rapporté dans cette étude.

Délai médian de survenue : 2,6 mois (de 0,25 à 20,6 mois)	Délai médian de résolution : 6,1 semaines (de 0,7 à 85,9* semaines)	Cas résolus : 31 patients (91,2 %)
--	--	---

+ : indique une donnée censurée

* Exclure une origine infectieuse (dont les pneumopathies bactériennes ou d'origine virale, la pneumocystose à *P.carinii*/ *jirovecii*), néoplasique, ou toute autre étiologie non médicamenteuse

Recommandation de modification de traitement (nivolumab ou nivolumab + ipilimumab)

Sévérité	Pneumopathie de Grade 2	<p> Suspendre le traitement. Initier une corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent. Après amélioration, le traitement peut être repris après réduction progressive des corticoïdes.</p> <p> En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'initiation d'une corticothérapie, les doses de corticoïdes doivent être augmentées à la dose de 2 à 4 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, et le traitement doit être arrêté définitivement.</p>
	Pneumopathie de Grade 3 ou 4	<p> Le traitement doit être arrêté définitivement. Initier une corticothérapie à la dose de 2 à 4 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent.</p>

Définition des grades selon NCI-CTCAE v4

Effet indésirable : Pneumopathie inflammatoire

Grade 1 : Asymptomatique ; observations cliniques ou diagnostiques uniquement ; ne nécessitant aucune intervention

Grade 2 : Symptomatique ; nécessitant une intervention médicale ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne

Grade 3 : Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne, oxygénothérapie recommandée

Grade 4 : Atteinte respiratoire avec mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une intervention en urgence (ex. trachéotomie ou intubation)

Grade 5 : Décès

EFFETS INDÉSIRABLES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE ET MODIFICATIONS DE TRAITEMENT

COLITE D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE

(diarrhées, douleurs abdominales, présence de mucus ou de sang dans les selles)

Chez les patients traités par nivolumab **en monothérapie**, l'incidence des diarrhées, colites ou selles fréquentes était de 13,1 % (339/2578). La majorité des cas étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité et ont été rapportés chez 8,5 % (220/2578) et 3,0 % (78/2578) des patients, respectivement. Des cas de Grade 3 ont été rapportés chez 1,6 % (41/2578) des patients. Aucun cas de Grade 4 ou 5 n'a été rapporté dans ces études.

Délai médian de survenue : 1,8 mois (de 0,0 à 26,6 mois)	Délai médian de résolution : 2,1 semaines (de 0,1 à 124,4 ⁺ semaines)	Cas résolus : 296 patients (88,1%)
---	---	---

+ : indique une donnée censurée

Chez les patients traités par **nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg dans le mélanome**, l'incidence des diarrhées ou colites était de 46,7 % (209/448). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 13,6 % (61/448), 15,8 % (71/448) et 0,4 % (2/448) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté.

Délai médian de survenue : 1,2 mois (de 0,0 à 22,6 mois)	Délai médian de résolution : 3,0 semaines (de 0,1 à 159,4 ⁺ semaines)	Cas résolus : 186 patients (89,4%)
---	---	---






+ : indique une donnée censurée

Chez les patients traités par **nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg dans le carcinome à cellules rénales**, l'incidence des diarrhées ou colites était de 28,2 % (154/547). Des cas de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez respectivement 10,4 % (57/547) et 4,9 % (27/547) des patients. Aucun cas de Grade 4 ou 5 n'a été rapporté.

Délai médian de survenue : 1,2 mois (de 0,0 à 24,7 mois)	Délai médian de résolution : 2,4 semaines (de 0,1 à 103,1 ⁺ semaines)	Cas résolus : 140 patients (91,5%)
---	---	---

+ : indique une donnée censurée

Recommandation de modification de traitement (nivolumab ou nivolumab + ipilimumab)

Sévérité	Diarrhée ou colite de Grade 2	<p> Suspender le traitement. Les diarrhées ou les colites persistantes doivent être traitées par une corticothérapie à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent. Après amélioration, le traitement peut être repris après réduction progressive des corticoïdes, si nécessaire.</p> <p> En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'initiation d'une corticothérapie, les doses de corticoïdes doivent être augmentées à 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, et le traitement doit être arrêté définitivement.</p>
	Diarrhée ou colite de Grade 3 (nivolumab monothérapie, hormis durant la seconde phase de traitement faisant suite au traitement en association)	<p> Suspender le traitement. Initier une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent. Après amélioration, nivolumab en monothérapie peut être repris après réduction progressive des corticoïdes.</p> <p> En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'initiation de corticoïdes, nivolumab en monothérapie doit être définitivement arrêté.</p>
	Diarrhée ou colite de Grade 3 (Nivolumab en association à l'ipilimumab ou durant la seconde phase de traitement de nivolumab en monothérapie faisant suite au traitement en association) ou de Grade 4 (nivolumab monothérapie ou en association à l'ipilimumab)	<p> Le traitement doit être arrêté définitivement. Initier une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent.</p>

Définition des grades selon NCI-CTCAE v4

Effet indésirable : Colite

Grade 1 : Asymptomatique ; observations cliniques ou diagnostiques uniquement ; ne nécessitant aucune intervention

Grade 2 : Douleurs abdominales, présence de mucus ou de sang dans les selles

Grade 3 : Douleurs abdominales sévères ; modification de la fréquence des selles ; nécessitant une intervention médicale ; signes péritonéaux

Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une intervention en urgence

Grade 5 : Décès

EFFETS INDÉSIRABLES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE ET MODIFICATIONS DE TRAITEMENT

HÉPATITE D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE

(augmentation des transaminases ou de la bilirubine totale)

Chez les patients traités par nivolumab **en monothérapie**, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 6,7 % (173/2578). La majorité des cas étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité et ont été rapportés chez 3,5 % (91/2578) et 1,2 % (32/2578) des patients respectivement. Des cas de Grade 3 et 4 ont été rapportés chez 1,6 % (41/2578) et 0,3 % (9/2578) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté dans ces études.

Délai médian de survenue : 2,1 mois (de 0,0 à 27,6 mois)	Délai médian de résolution : 5,9 semaines (de 0,1 à 82,6+ semaines)	Cas résolus : 132 patients (76,7%)
---	--	---

+ : indique une donnée censurée

Chez les patients traités par **nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg dans le mélanome**, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 29,5 % (132/448). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 6,7 % (30/448), 15,4 % (69/448) et 1,8 % (8/448) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté.

Délai médian de survenue : 1,5 mois (de 0,0 à 30,1 mois)	Délai médian de résolution : 5,1 semaines (de 0,1 à 106,9 semaines)	Cas résolus : 124 patients (93,9%)
---	--	---




+ : indique une donnée censurée

Chez les patients traités par **nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg dans le carcinome à cellules rénales**, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 18,5 % (101/547). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 4,8 % (26/547), 6,6 % (36/547) et 1,6 % (9/547) des patients. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté.

Délai médian de survenue : 2,0 mois (de 0,4 à 26,8)	Délai médian de résolution : 6,1 semaines (de 0,1+ à 82,9+ semaines)	Cas résolus : 86 patients (85,1%)
--	---	--

+ : indique une donnée censurée

Recommandation de modification de traitement (nivolumab ou nivolumab + ipilimumab)

Sévérité	Augmentation des transaminases ou de la bilirubine totale de Grade 2	<p> Suspendre le traitement. La persistance de cette élévation des valeurs biologiques doit être prise en charge par une corticothérapie à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent. Après amélioration, le traitement peut être repris après réduction progressive des corticoïdes, si nécessaire.</p> <p> En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'initiation d'une corticothérapie, les doses de corticoïdes doivent être augmentées à 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent et le traitement doit être arrêté définitivement.</p>
	Augmentation des transaminases ou de la bilirubine totale de Grade 3 ou 4	<p> Le traitement doit être arrêté définitivement. Initier une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent.</p>

Définition des grades selon NCI-CTCAE v4

Effet indésirable : Troubles hépatobiliaires

Grade 1 : Asymptomatique ou symptômes légers ; observations cliniques ou diagnostiques uniquement ; ne nécessitant aucune intervention

Grade 2 : Modéré ; nécessitant une intervention minimale, locale ou non invasive; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne adaptées à l'âge

Grade 3 : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne

Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une intervention en urgence

Grade 5 : Décès

Effet indésirable : Augmentation des ALAT/ASAT

Grade 1 : > LSN - 3,0 x LSN

Grade 2 : > 3,0 - 5,0 x LSN

Grade 3 : > 5,0 - 20,0 x LSN

Grade 4 : > 20,0 x LSN

Grade 5 : -

Effet indésirable : Augmentation de la bilirubine totale

Grade 1 : > LSN - 1,5 x LSN

Grade 2 : > 1,5 - 3,0 x LSN

Grade 3 : > 3,0 - 10,0 x LSN

Grade 4 : > 10,0 x LSN

Grade 5 : -

EFFETS INDÉSIRABLES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE ET MODIFICATIONS DE TRAITEMENT

NÉPHRITE ET DYSFONCTION RÉNALE D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE (augmentation asymptomatique de la créatininémie)

Chez les patients traités par nivolumab **en monothérapie**, l'incidence des néphrites ou des dysfonctions rénales était de 2,8 % (71/2578). La majorité des cas étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité et ont été rapportés chez 1,6 % (41/2578) et 0,7 % (18/2578) des patients, respectivement. Des cas de Grade 3 et 4 ont été rapportés chez 0,4 % (11/2578) et <0,1 % (1/2578) des patients, respectivement. Aucun cas de néphrite ou de dysfonction rénale de Grade 5 n'a été rapporté dans ces études.

Délai médian de survenue : 2,3 mois (de 0,0 à 18,2 mois)	Délai médian de résolution : 12,1 semaines (de 0,3* à 79,1* semaines)	Cas résolus : 42 patients (61,8 %)
---	--	---

+ : indique une donnée censurée

Chez les patients traités par **nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg dans le mélanome**, l'incidence des néphrites ou des dysfonctions rénales était de 5,1 % (23/448). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 1,6 % (7/448), 0,9 % (4/448) et 0,7 % (3/448) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté.

Délai médian de survenue : 2,6 mois (de 0,5 à 21,8 mois)	Délai médian de résolution : 2,1 semaines (de 0,1 à 125,1* semaines)	Cas résolus : 21 patients (91,3 %)
---	---	---




+ : indique une donnée censurée

Chez les patients traités par **nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg dans le carcinome à cellules rénales**, l'incidence des néphrites ou des dysfonctions rénales était de 8,8 % (48/547). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 4,4 % (24/547), 0,7 % (4/547) et 0,5 % (3/547) des patients. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté.

Délai médian de survenue : 2,1 mois (de 0,0 à 16,1)	Délai médian de résolution : 13,2 semaines (de 0,1* à 106,0*)	Cas résolus : 37 patients (77,1 %)
--	--	---

+ : indique une donnée censurée

Recommandation de modification de traitement (nivolumab ou nivolumab + ipilimumab)

Sévérité	Élévation de la créatininémie de Grade 2 ou 3	 Suspandre le traitement. Initier une corticothérapie à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent. Après amélioration, le traitement peut être repris après réduction progressive des corticoïdes.
	Élévation de la créatininémie de Grade 4	 En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'initiation d'une corticothérapie, les doses de corticoïdes doivent être augmentées à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, et le traitement doit être arrêté définitivement.
		 Le traitement doit être arrêté définitivement. Initier une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent.

Définition des grades selon NCI-CTCAE v4

Effet indésirable : Créatinine augmentée

Grade 1 : > 1 - 1,5 x valeur de base ; > LSN - 1,5 x LSN

Grade 2 : > 1,5 - 3,0 x valeur de base ; > 1,5 - 3,0 x LSN

Grade 3 : > 3,0 x valeur de base ; > 3,0 - 6,0 x LSN

Grade 4 : > 6,0 x LSN

Grade 5 : -

Effet indésirable : Trouble rénal et des voies urinaires

Grade 1 : Asymptomatique ou symptômes légers ; observations cliniques ou diagnostiques uniquement ; ne nécessitant aucune intervention

Grade 2 : Modéré ; nécessitant une intervention minimale, locale ou non invasive ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne

Grade 3 : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne

Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une intervention en urgence

Grade 5 : Décès

EFFETS INDÉSIRABLES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE ET MODIFICATIONS DE TRAITEMENT

AFFECTION CUTANÉE D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE

(éruptions cutanées, prurit, Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique (NET))

Chez les patients traités par **nivolumab en monothérapie**, l'incidence des éruptions cutanées était de 26,4 % (680/2578). La majorité des cas étaient de Grade 1 en sévérité et ont été rapportés chez 20,1 % (518/2578) des patients. Des cas de Grade 2 et de Grade 3 ont été rapportés chez 5,1 % (131/2578) et 1,2 % (31/2578) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 4 ou 5 n'a été rapporté dans ces études.

Délai médian de survenue : 1,4 mois (de 0,0 à 27,9 mois)	Délai médian de résolution : 17,1 semaines (de 0,1 à 150,0 ⁺ semaines)	Cas résolus : 428 patients (63,8 %)
---	--	--

+ : indique une donnée censurée

Chez les patients traités par **nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg dans le mélanome**, l'incidence des éruptions cutanées était de 65,0 % (291/448). Des cas de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez 20,3 % (91/448) et 7,6 % (34/448) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 4 ou de Grade 5 n'a été rapporté.

Délai médian de survenue : 0,5 mois (de 0,0 à 19,4 mois)	Délai médian de résolution : 11,4 semaines (de 0,1 à 150,1 ⁺ semaines)	Cas résolus : 191 patients (65,9 %)
---	--	--

+ : indique une donnée censurée





De rares cas de SJS et de NET dont certains d'issue fatale ont été observés (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP).

Chez les patients traités par **nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg dans le carcinome à cellules rénales**, l'incidence des éruptions cutanées était de 48,8 % (267/547). Des cas de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez respectivement 13,7 % (75/547) et 3,7 % (20/547) des patients. Aucun cas de Grade 4 ou de Grade 5 n'a été rapporté.

Délai médian de survenue : 0,9 mois (de 0,0 à 17,9)	Délai médian de résolution : 11,6 semaines (de 0,1 à 126,7 ⁺ semaines)	Cas résolus : 192 patients (72,2 %)
--	--	--

+ : indique une donnée censurée

Recommandation de modification de traitement (nivolumab ou nivolumab + ipilimumab)

Sévérité	Eruption cutanée de Grade 3	 Suspendre le traitement jusqu'à la résolution des symptômes. Les éruptions cutanées sévères doivent être prises en charge avec de hautes doses de corticoïdes, de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent.
	Eruption cutanée de Grade 4	 Le traitement doit être arrêté définitivement. Les éruptions cutanées sévères doivent être prises en charge avec de hautes doses de corticoïdes, de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent.
	SSJ ou NET ²	 En cas de suspicion de SSJ ou NET, suspendre le traitement et adresser le patient à un service spécialisé pour évaluation et traitement.  Si le diagnostic d'un SSJ ou NET est confirmé, le traitement doit être arrêté définitivement.

Définition des grades selon NCI-CTCAE v4

Effet indésirable : Syndrome de Stevens Johnson

Grade 3 : Desquamation cutanée couvrant < 10 % de la surface corporelle avec signes associés (ex : érythème, purpura, décollement épidermique et atteinte muqueuse)

Grade 4 : Desquamation cutanée couvrant 10 à 30 % de la surface corporelle avec signes associés (ex : érythème, purpura, décollement épidermique et atteinte muqueuse)

Grade 5 : Décès

Effet indésirable : Eruption cutanée acnéiforme

Grade 1 : Papules et/ou pustules couvrant < 10 % de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée

Grade 2 : Papules et/ou pustules couvrant 10 à 30 % de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée ; associées à un impact psychosocial ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne

Grade 3 : Papules et/ou pustules couvrant > 30 % de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; associées à une surinfection locale nécessitant une antibiothérapie orale

Grade 4 : Papules et/ou pustules (quel que soit le % de surface corporelle atteinte), associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée et associées à une surinfection cutanée étendue nécessitant une antibiothérapie IV ; mise en jeu du pronostic vital

Grade 5 : Décès

Effet indésirable : Nécrolyse épidermique toxique

Grade 4 : Desquamation cutanée couvrant 10 à 30 % de la surface corporelle avec symptômes associés (ex : érythème, purpura, ou décollement épidermique)

Grade 5 : Décès

EFFETS INDÉSIRABLES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE ET MODIFICATIONS DE TRAITEMENT

ENDOCRINOPATHIES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE

(hypothyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne y compris insuffisance cortico-surrénalienne secondaire, hypophysite y compris hypopituitarisme, diabète, acidocétose diabétique)

Chez les patients traités par nivolumab **en monothérapie**, l'incidence des troubles thyroïdiens, incluant hypothyroïdie et hyperthyroïdie, était de 9,6 % (248/2578). La majorité des cas étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité et ont été rapportés chez 4,2 % (107/2578) et 5,4 % (139/2578) des patients, respectivement. Des troubles thyroïdiens de Grade 3 ont été rapportés chez <0,1 % (2/2578) des patients. Des hypophysites (1 de Grade 1, 2 de Grade 2, 5 de Grade 3 et 1 de Grade 4), des hypopituitarismes (4 de Grade 2 et 1 de Grade 3), des insuffisances surrénaliennes (incluant une insuffisance corticosurrénalienne secondaire) (1 de Grade 1, 9 de Grade 2, et 5 de Grade 3), un diabète (incluant un diabète de type 1) (3 de Grade 2 et 1 de Grade 3) et des acidocétoses diabétiques (2 de Grade 3) ont été rapportés. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté dans ces études.

Délai médian de survenue : 2,8 mois (de 0,3 à 29,1 mois)	Délai de résolution : 0,4 à 144,1 ⁺ semaines	Cas résolus : 117 patients (42,9 %)
---	---	--

+ : indique une donnée censurée

Chez les patients traités par **nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg dans le mélanome**, l'incidence des troubles thyroïdiens était de 25,2 % (113/448). Des troubles thyroïdiens de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez 14,5 % (65/448) et 1,3 % (6/448) des patients, respectivement. Des hypophysites de Grade 2 et de Grade 3 (incluant une hypophysite lymphocytaire) sont survenues chez 5,8 % (26/448) et 2,0 % (9/448) des patients, respectivement. Des hypopituitarismes de Grade 2 et de Grade 3 sont survenus chez 0,4 % (2/448) et 0,7 % (3/448) des patients, respectivement. Des insuffisances surrénaliennes de Grade 2, de Grade 3 et de Grade 4 (incluant une insuffisance corticosurrénalienne secondaire) sont survenues chez 1,6 % (7/448), 1,3 % (6/448) et 0,2 % (1/448) des patients, respectivement. Des diabètes de Grade 1, de Grade 2, de Grade 3 et de Grade 4 et une acidocétose diabétique de Grade 4 ont été chacun rapportés chez 0,2 % (1/448) des patients. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté.

Délai médian de survenue : 1,9 mois (de 0,0 à 28,1 mois)	Délai de résolution : 0,4 à 155,4 ⁺ semaines	Cas résolus : 64 patients (45,4 %)
---	---	---

+ : indique une donnée censurée

Chez les patients traités par **nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg dans le carcinome à cellules rénales**, l'incidence des troubles thyroïdiens était de 27,2 % (149/547). Des troubles thyroïdiens de Grade 2 et de Grade 3 ont été rapportés chez respectivement 15,7 % (86/547) et 1,3 % (7/547) des patients. Des hypophysites sont survenues chez 4,0 % (22/547) des patients. Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 0,5 % (3/547), 2,4 % (13/547) et 0,4 % (2/547) des

patients, respectivement. Des hypopituitarismes de Grade 2 sont survenus chez 0,4 % (2/547) des patients. Des insuffisances surrénaliennes de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 (incluant une insuffisance corticosurrénalienne secondaire) sont survenues chez respectivement 2,9 % (16/547), 2,2 % (12/547) et 0,4 % (2/547) des patients. Des diabètes, notamment des cas de diabète de type 1 (3 de Grade 2, 2 de Grade 3 et 3 de Grade 4) et une acidocétose diabétique (1 de Grade 4) ont été rapportés. Aucune endocrinopathie de Grade 5 n'a été rapportée.

Délai médian de survenue : 1,9 mois (de 0,0 à 22,3 mois)	Délai de résolution : 0,4 à 130,3 ⁺ semaines	Cas résolus : 76 patients (42,7 %)
---	---	---

+ : indique une donnée censurée

		Recommandation de modification de traitement (nivolumab ou nivolumab + ipilimumab)	
Sévérité	Hypothyroïdie de Grade 2 ou 3	Le traitement doit être suspendu.	Initier un traitement substitutif en hormone thyroïdienne, si nécessaire. La surveillance de la fonction thyroïdienne doit être poursuivie afin de s'assurer que le traitement substitutif hormonal approprié est utilisé.
	Hypothyroïdie de Grade 4	Le traitement doit être arrêté définitivement.	
	Hyperthyroïdie de Grade 2 ou 3	Le traitement doit être suspendu.	
	Hyperthyroïdie de Grade 4	Le traitement doit être arrêté définitivement.	

Définition des grades selon NCI-CTCAE v4

Effet indésirable : Hyperthyroïdie

Grade 1 : Asymptomatique ; observations cliniques ou diagnostiques uniquement ; ne nécessitant aucune intervention

Grade 2 : Symptomatique ; nécessitant un traitement thyroïdien suppressif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne

Grade 3 : Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; nécessitant une hospitalisation

Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une intervention en urgence

Grade 5 : Décès

Effet indésirable : Hypothyroïdie

Grade 1 : Asymptomatique ; observations cliniques ou diagnostiques uniquement ; ne nécessitant aucune intervention

Grade 2 : Symptomatique ; nécessitant un traitement thyroïdien substitutif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne

Grade 3 : Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; nécessitant une hospitalisation





Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une intervention en urgence

Grade 5 : Décès

EFFETS INDÉSIRABLES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE ET MODIFICATIONS DE TRAITEMENT

ENDOCRINOPATHIES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE

(hypothyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne y compris insuffisance cortico-surrénalienne secondaire, hypophysite y compris hypopituitarisme, diabète, acidocétose diabétique)

Recommandation de modification de traitement (nivolumab ou nivolumab + ipilimumab)			
Sévérité	Insuffisance surrénalienne de Grade 2	 Le traitement doit être suspendu.	Initier une corticothérapie substitutive à une dose physiologique, si nécessaire. La surveillance de la fonction surrénalienne et des taux d'hormone doit être poursuivie afin de s'assurer que la corticothérapie substitutive appropriée est utilisée.
	Insuffisance surrénalienne de Grade 3 ou 4	 Le traitement doit être arrêté définitivement.	
	Hypophysite de Grade 2 ou 3	 Le traitement doit être suspendu.	Initier un traitement substitutif hormonal, si nécessaire. Une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être envisagée, en cas de suspicion d'inflammation aiguë de la glande pituitaire. Après amélioration (des évènements de Grade 2 ou 3), le traitement peut être repris après réduction progressive des corticoïdes, si nécessaire. La surveillance de la fonction pituitaire et des taux d'hormone doit être poursuivie afin de s'assurer que la corticothérapie substitutive appropriée est utilisée.
	Hypophysite de Grade 4	 Le traitement doit être arrêté définitivement.	

Définition des grades selon NCI-CTCAE v4

Effet indésirable : Insuffisance surrénale

Grade 1 : Asymptomatique ; observations cliniques ou diagnostiques uniquement ; ne nécessitant aucune intervention

Grade 2 : Symptômes modérés ; nécessitant une intervention médicale

Grade 3 : Symptômes sévères ; nécessitant une hospitalisation

Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une intervention en urgence

Grade 5 : Décès

Effet indésirable : Hypophysite (cf autres troubles endocriniens)

Grade 1 : Asymptomatique ou symptômes légers ; observations cliniques ou diagnostiques uniquement ; ne nécessitant aucune intervention



Grade 2 : Modérée ; nécessitant une intervention minimale, locale ou non invasive ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne adaptées à l'âge

Grade 3 : Symptômes sévères ou médicalement significatifs mais ne mettant pas immédiatement en jeu le pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ;

Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une intervention en urgence

Grade 5 : Décès

Recommandation de modification de traitement (nivolumab ou nivolumab + ipilimumab)

Sévérité	Diabète de Grade 3	 Le traitement doit être suspendu.	Initier un traitement substitutif par insuline, si nécessaire. La surveillance de la glycémie doit être poursuivie afin de s'assurer que le traitement substitutif par insuline approprié est utilisé
	Diabète de Grade 4	 Le traitement doit être arrêté définitivement.	

Définition des grades selon NCI-CTCAE v4

Effet indésirable : Diabète (hyperglycémie)

Grade 1 : Glycémie à jeun > LSN - 160 mg/dL ; Glycémie à jeun > LSN - 8,9 mmol/L

Grade 2 : Glycémie à jeun > 160 - 250 mg/dL ; Glycémie à jeun > 8,9 - 13,9 mmol/L

Grade 3 : >250 - 500 mg/dL ; >13,9 - 27,8 mmol/L ; nécessitant une hospitalisation

Grade 4 : >500 mg/dL ; >27,8 mmol/L ; Mise en jeu du pronostic vital

Grade 5 : Décès

Effet indésirable : Acidose

Grade 1 : pH inférieur à la normale, mais \geq 7,3

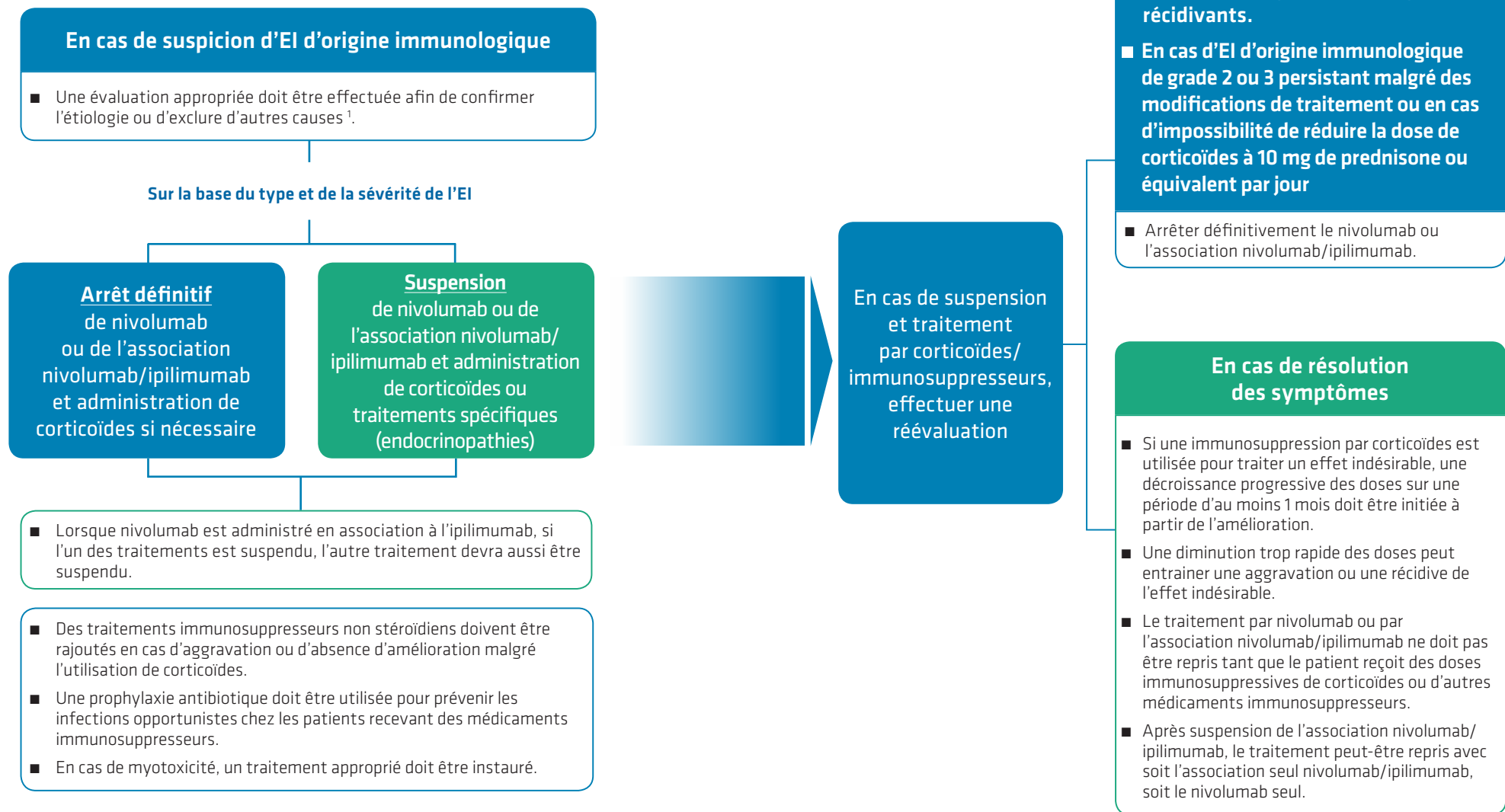
Grade 2 : -

Grade 3 : pH <7,3

Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital

Grade 5 : Décès

PRISE EN CHARGE DES EI D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE



AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE

- Les effets indésirables d'origine immunologique suivants ont été rapportés chez moins de 1% des patients traités par **nivolumab en monothérapie ou nivolumab en association à l'ipilimumab** dans les essais cliniques à différentes posologies et dans différents types de tumeurs¹ :

- Pancréatite	- Syndrome myasthénique
- Uvéite	- Myasthénie grave
- Démyélinisation	- Méningite aseptique
- Neuropathie auto-immune (incluant parésie des nerfs facial et abducens)	- Encéphalite
- Syndrome de Guillain-Barré	- Gastrite
	- Sarcoidose
	- Duodénite

- De rares cas de myotoxicité (myosite, myocardite et rhabdomyolyse), dont certains d'issue fatale, ont été rapportés avec nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab. Si un patient présente des signes et symptômes de myotoxicité, une surveillance étroite doit être mise en place et le patient doit être adressé sans délai à un spécialiste pour évaluation et traitement. Sur la base de la sévérité de la myotoxicité, nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être suspendu ou arrêté et un traitement approprié doit être instauré.
- Des cas du syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ont été rapportés après commercialisation.
- Des rejets de greffe d'organe solide ont été rapportés en post-commercialisation chez les patients traités par des inhibiteurs de PD-1. Le traitement par nivolumab peut augmenter le risque de rejet de greffe d'organe solide. Le bénéfice du traitement par nivolumab *versus* le risque d'un possible rejet d'organe doit être considéré chez ces patients.


AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

Réactions à la perfusion

Chez les patients traités par **nivolumab en monothérapie**, l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 4,7 % (121/2578), incluant 6 cas de Grade 3 et 2 cas de Grade 4.

Chez les patients traités par **nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg dans le mélanome**, l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 3,8 % (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.

Chez les patients traités par **nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg dans le carcinome à cellules rénales**, l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 4,0 % (22/547) ; toutes étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité. Des cas de Grade 2 ont été rapportés chez 2,4 % (13/547) des patients. Aucun cas de Grade 3 à 5 n'a été rapporté.

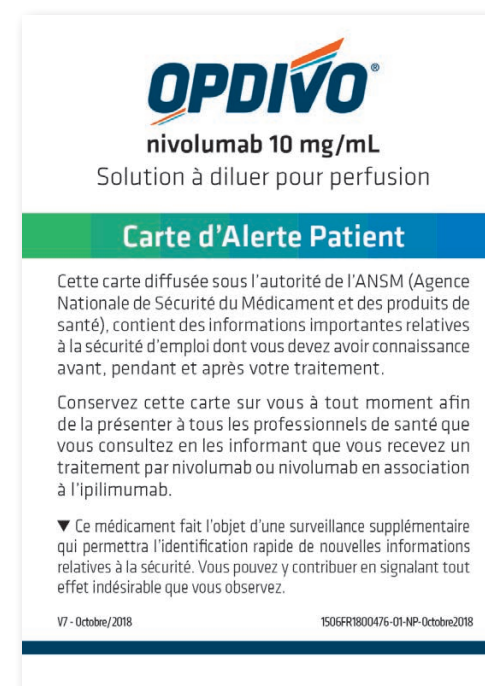
Recommandation de modification de traitement lors de réactions à la perfusion	Réaction à la perfusion d'intensité légère à modérée	Surveiller étroitement l'administration du nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab et utiliser une prémédication suivant les recommandations locales de traitement pour la prophylaxie des réactions liées à la perfusion.
	Réaction à la perfusion sévère ou pouvant menacer le pronostic vital	 Nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêtée et un traitement médical approprié doit être administré.

Complications d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique

- Des résultats préliminaires du suivi des patients atteints de LHc ayant reçu une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) après une exposition antérieure au nivolumab ont montré un nombre de cas de réaction aiguë du greffon contre l'hôte (aGVHD: acute Graft Versus Host Disease), et de mortalité liée à la transplantation plus élevés qu'attendu. Jusqu'à la mise à disposition de nouvelles données, une prise en compte attentive des bénéfices potentiels d'une GCSH allogénique et d'une possible augmentation du risque de complications liées à la greffe devra être effectuée au cas par cas.
- Chez 49 patients évalués dans deux études dans le LHc ayant reçu une GCSH allogénique après arrêt de nivolumab en monothérapie, une GVHD aiguë de grade 3-4 a été observée chez 13/49 (26,5 %) des patients. Une GVHD hyperaiguë, définie comme une GVHD aiguë survenant dans les 14 jours après l'injection de cellules souches, a été rapportée chez trois patients (6 %). Un syndrome fébrile nécessitant des stéroïdes, sans cause infectieuse identifiée, a été rapporté chez six patients (12 %) dans les 6 premières semaines post-transplantation, avec trois patients répondeurs aux stéroïdes. Une maladie veino occlusive hépatique est survenue chez un patient, qui est décédé d'une GVHD et d'une défaillance multiviscérale. Neuf des 49 patients (18,4 %) sont décédés de complications de GCSH allogénique après nivolumab. Les 49 patients ont eu un suivi médian de 5,6 mois (de 0 à 19 mois) à partir de la GCSH.
- Chez les patients ayant reçu une GCSH allogénique et traités avec nivolumab, des cas sévères et d'apparition rapide de GVHD, dont certains d'issus fatales, ont été rapportés après commercialisation. Le traitement par nivolumab peut augmenter le risque de GVHD et le décès des patients ayant reçu une GCSH allogénique antérieure, et principalement chez ceux ayant des antécédents de GVHD. Une évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel doit être évalué au cas par cas chez ces patients.

▮ CARTE D'ALERTE PATIENT

- Il est important de remettre la carte d'alerte à vos patients traités par nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab, à l'initiation du traitement et à chaque visite. Vous pouvez utiliser cette carte pour discuter avec votre patient du traitement et des risques associés.
- L'objectif de cet outil est d'aider les patients à comprendre leur traitement et les guider en cas de survenue d'effets indésirables. Vous devez compléter vos coordonnées sur la carte d'alerte patient et conseiller à vos patients de toujours conserver cette carte sur eux.



LISTE DE VÉRIFICATIONS À EFFECTUER LORS DE CHAQUE VISITE D'UN PATIENT (PREMIÈRE PRESCRIPTION ET VISITE DE SUIVI)

Première prescription

- Réaliser toutes les vérifications appropriées avant la mise sous traitement (cf page 5 de ce guide et du RCP)
- Contrôler les signes et symptômes mentionnés dans les sections Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ou Contre-indications du RCP
- Discuter du traitement avec le patient, compléter la carte d'alerte patient et conseiller au patient de la conserver sur lui à tout moment
- Informer le patient qu'il ne doit pas essayer de traiter ses symptômes sans avis médical préalable et qu'il doit immédiatement consulter un médecin en cas de survenue ou d'aggravation d'un effet indésirable
- Informer le patient du risque de pseudo progressions tumorales initiales et lui expliquer que cela ne signifie pas obligatoirement que le traitement est inefficace

Chaque consultation

- Réaliser toutes les vérifications appropriées (cf page 5 de ce guide et RCP)
- Rappeler au patient qu'il ne doit pas essayer de traiter lui-même ses symptômes
- Rappeler au patient de contacter immédiatement un médecin en cas de survenue d'effets indésirables, même de légère sévérité
- Rappeler au patient qu'un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée des effets indésirables sont indispensables pour réduire les complications

Les patients doivent être continuellement surveillés (au moins jusqu'à 5 mois après la dernière perfusion), un effet indésirable avec nivolumab ou avec nivolumab en association à l'ipilimumab pouvant survenir à tout moment pendant ou après l'arrêt du traitement.

Vous pouvez retrouver le Résumé des Caractéristiques du Produit
en scannant le QR code ci-dessous ou à l'adresse :

www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr



Pour plus d'information sur l'utilisation de nivolumab
ou nivolumab en association avec ipilimumab vous pouvez consulter :
le site de l'Agence européenne du médicament (EMA) www.ema.europa.eu
ou contacter le service d'Information Médicale de Bristol-Myers Squibb au : 01 58 83 84 96
ou par e-mail à l'adresse suivante : infomed@bms.com

En application du Règlement Général sur la Protection des Données n°2016/679 du 27 avril 2016 et de la loi
« Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez, à tout moment et dans certaines
conditions, d'un droit d'accès à vos données personnelles ainsi que le droit de vous les faire communiquer
ou d'en demander la portabilité, d'un droit d'opposition et de limitation du traitement, et de demander
à ce que vos données soient rectifiées, complétées et/ou effacées. Si vous souhaitez exercer l'un de vos droits,
veuillez contacter le Délégué à la Protection des Données de Bristol-Myers Squibb
à l'adresse suivante : EUDPO@BMS.com

Références :

1. OPDIVO®. Résumé des Caractéristiques du Produit.
2. Synthèse pour le médecin traitant sur la Nécrolyse épidermique toxique (syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell). Haute Autorité de Santé. Juin 2010. Disponible sur www.has-sante.fr