

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
5 décembre 2018

nivolumab

OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

B/1 flacon de 4 ml (CIP : 34009 550 057 9 7)

B/1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 550 058 0 3)

Laboratoire BRISTOL MYERS SQUIBB

Code ATC	L01XC17 (antinéoplasique, anticorps monoclonal)
Motif de l'examen	Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 19/06/2015 Rectificatif : 23/04/2018 : variation de type II approuvant un nouveau schéma posologique pour OPDIVO hors indication mélanome adjuvant.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Conditions actuelles de prise en charge	☒ Collectivités

02 CONTEXTE

Le laboratoire a informé la Commission de modifications du RCP de OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, portant les rubriques indiquées ci-après.

03 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

Les rubriques du RCP concernées par les changements substantiels apportés sont :

- ▶ Posologie et mode d'administration (hors indication mélanome adjuvant)
- ▶ Propriétés pharmacodynamiques
- ▶ Propriétés pharmacocinétiques
- ▶ Précaution particulière d'élimination et manipulation

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations. Elle s'interroge néanmoins, sur l'intérêt clinique de la modification de la posologie d'OPDIVO qui repose sur une modélisation de la relation dose-exposition dans le mélanome métastatique, le carcinome à cellules rénales et le cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde et non épidermoïde, sans donnée clinique d'efficacité et de tolérance générée à la posologie fixe de 240 mg de nivolumab dans les indications où il a été évalué à des doses proportionnelles au poids du patient.

Modifications intervenues depuis la dernière évaluation d'Opdivo® par la Commission de Transparence

Depuis la dernière évaluation d'Opdivo® par la Commission de la Transparence (EC Decision du 2 juin 2017 concernant l'indication du carcinome urothélial), les modifications apportées au RCP sont les suivantes :

Date du rectificatif d'AMM	Rubriques du RCP impactées	Modification du libellé
EC Decision du 18 septembre 2017 EMA/H/C/PSUSA/10379/201701	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi 4.8 Effets indésirables	PSUR 4 : Ajout du syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
EC Decision du 19 octobre 2017 EMA/H/C/3985/II/32	4.1 Indications thérapeutiques 4.2 Posologie et mode d'administration 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi 4.8 Effets indésirables 5.1 Propriétés pharmacodynamiques 5.2 Propriétés pharmacocinétiques	Données de survie globale à long terme et de tolérance de l'étude CA209-067 dans le mélanome (nivolumab en association à l'ipilimumab)
CHMP opinion du 9 novembre 2017 EMA/H/C/3985/II/38	4.8 Effets indésirables 5.1 Propriétés pharmacodynamiques	Données de suivi de l'étude CA209-205 dans le lymphome de Hodgkin classique
CHMP opinion du 22 décembre 2017 EMA/H/C/3985/IB/45G	6.3 Durée de conservation	Augmentation de la durée de conservation du flacon d'Opdivo®
CHMP opinion du 12 janvier 2018 EMA/H/C/3985/IB/46	6.4 Précautions particulières de conservation	Modification des conditions de conservation d'Opdivo®
EC Decision du 23 mars 2018 EMA/H/C/3985/PSUSA/10379/201707	4.8 Effets indésirables	PSUR 5 : Ajout du syndrome de lyse tumorale
EC Decision du 23 avril 2018 EMA/H/C/3985/II/36/G	4.2 Posologie et mode d'administration 5.1 Propriétés pharmacodynamiques 5.2 Propriétés pharmacocinétiques 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation	Modification du schéma d'administration d'Opdivo®
CHMP opinion du 26 avril 2018 EMA/H/C/3985/II/47	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi 4.8 Effets indésirables	Mise en garde sur le risque accru d'apparition rapide et sévère de réaction du greffon contre l'hôte (GVHD), chez les patients traités par nivolumab après une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique
CHMP opinion du 17 mai 2018 EMA/H/C/3985/II/51/G	2. Composition qualitative et quantitative 6.3 Durée de conservation 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur 8 Numéro d'autorisation de mise sur le marché	Nouvelle présentation d'Opdivo® (flacon de 24 mL, contenant 240 mg de nivolumab)

Tableau comparatif des rubriques clés du RCP entre le rectificatif d'AMM datant du 2 juin 2017 et le dernier rectificatif d'AMM approuvé le 17 mai 2018

OPDIVO® - Ancien RCP (en vigueur au 2 juin 2017) (seules les rubriques modifiées sont notées dans cette colonne)	OPDIVO® - RCP en vigueur (approuvé le 17 mai 2018) (seules les rubriques modifiées sont notées dans cette colonne)	Date du rectificatif d'AMM														
2. Composition qualitative et quantitative																
Chaque mL de solution contient 10 mg de nivolumab. Un flacon de 4 mL contient 40 mg de nivolumab. Un flacon de 10 mL contient 100 mg de nivolumab.	Chaque mL de solution contient 10 mg de nivolumab. Un flacon de 4 mL contient 40 mg de nivolumab. Un flacon de 10 mL contient 100 mg de nivolumab. Un flacon de 24 mL contient 240 mg de nivolumab.	CHMP opinion du 17 mai 2018 EMA/H/C/3985/II/51/G														
4.1 Indications thérapeutiques																
Mélanome [...] Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques).	Mélanome [...] Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques).	EC Decision du 19 octobre 2017 EMA/H/C/3985/II/32														
4.2 Posologie et mode d'administration																
Posologie <i>OPDIVO en monothérapie</i> La dose recommandée d'OPDIVO est de 3 mg/kg de nivolumab, administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes, toutes les 2 semaines.	Posologie <i>OPDIVO en monothérapie</i> La dose recommandée d'OPDIVO est soit de 3 mg/kg 240 mg de nivolumab toutes les 2 semaines , soit de 480 mg toutes les 4 semaines (voir rubrique 5.1) en fonction de l'indication, comme présenté dans le Tableau 1 administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes, toutes les 2 semaines . Tableau 1: Dose recommandée et temps de perfusion pour l'administration intraveineuse de nivolumab en monothérapie <table><tr><th>Indication*</th><th>Dose recommandée et temps de perfusion</th></tr><tr><td>Mélanome</td><td>240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes</td></tr><tr><td>Carcinome à Cellules Rénales</td><td>240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes</td></tr><tr><td>Cancer Bronchique Non à Petites Cellules</td><td>240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes</td></tr><tr><td>Lymphome de Hodgkin classique</td><td>240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes</td></tr><tr><td>Cancer Épidermoïde de la Tête et du Cou</td><td>240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes</td></tr><tr><td>Carcinome Urothélial</td><td>240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes</td></tr></table>	Indication*	Dose recommandée et temps de perfusion	Mélanome	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes	Carcinome à Cellules Rénales	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes	Cancer Bronchique Non à Petites Cellules	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes	Lymphome de Hodgkin classique	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes	Cancer Épidermoïde de la Tête et du Cou	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes	Carcinome Urothélial	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes	EC Decision du 23 avril 2018 EMA/H/C/3985/II/36/G
Indication*	Dose recommandée et temps de perfusion															
Mélanome	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes															
Carcinome à Cellules Rénales	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes															
Cancer Bronchique Non à Petites Cellules	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes															
Lymphome de Hodgkin classique	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes															
Cancer Épidermoïde de la Tête et du Cou	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes															
Carcinome Urothélial	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes															

<i>OPDIVO en association à l'ipilimumab</i> La dose recommandée est de 1 mg/kg de nivolumab, administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes, toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses en association avec 3 mg/kg d'ipilimumab administré en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Ceci est ensuite suivi par une seconde phase durant laquelle 3 mg/kg de nivolumab est administré en perfusion intraveineuse de 60 minutes, toutes les 2 semaines.	* Conformément à l'indication en monothérapie en rubrique 4.1. S'il est nécessaire de faire passer des patients atteints de mélanome ou de CCR 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 deux 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 quatre semaines après la dernière dose à 480 mg <i>OPDIVO en association à l'ipilimumab</i> <u>Mélanome</u> La dose recommandée est de 1 mg/kg de nivolumab administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes, toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses en association avec 3 mg/kg d'ipilimumab, administrée en perfusion intraveineuse, de 90 minutes, toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses. Ceci est ensuite suivi par une seconde phase durant laquelle 3 mg/kg de nivolumab en monothérapie est administré en perfusion intraveineuse de 60 minutes par voie intraveineuse, soit à 240 mg toutes les 2 semaines, La première dose de nivolumab en monothérapie doit être administrée 3 semaines soit à 480 mg toutes les 4 semaines après la dernière dose de l'association de nivolumab et d'ipilimumab comme présenté dans le tableau 2. Pour la phase en monothérapie, la première dose de nivolumab doit être administrée : ▪ 3 semaines après la dernière dose en association de nivolumab et ipilimumab, en cas d'administration de la dose à 240 mg toutes les 2 semaines; ou ▪ 6 semaines après la dernière dose en association de nivolumab et ipilimumab, en cas d'administration de la dose à 480 mg toutes les 4 semaines. Tableau 2: Doses recommandées et temps de perfusion pour l'administration intraveineuse de nivolumab en association à l'ipilimumab <table border="1"> <tr> <th></th><th>Phase en association, toutes les 3 semaines pour 4 cycles d'administration</th><th>Phase en monothérapie</th></tr> <tr> <td>Nivolumab</td><td>1 mg/kg pendant 30 minutes</td><td>240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes - ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes</td></tr> <tr> <td>Ipilimumab</td><td>3 mg/kg pendant 90 minutes</td><td>-</td></tr> </table> [...]		Phase en association, toutes les 3 semaines pour 4 cycles d'administration	Phase en monothérapie	Nivolumab	1 mg/kg pendant 30 minutes	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes - ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes	Ipilimumab	3 mg/kg pendant 90 minutes	-	EC Decision du 19 octobre 2017 EMA/H/C/3985/II/32 EC Decision du 23 avril 2018 EMA/H/C/3985/II/36/G EC Decision du 23 avril 2018 EMA/H/C/3985/II/36/G
	Phase en association, toutes les 3 semaines pour 4 cycles d'administration	Phase en monothérapie									
Nivolumab	1 mg/kg pendant 30 minutes	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes - ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes									
Ipilimumab	3 mg/kg pendant 90 minutes	-									

[...] <u>Mode d'administration</u> OPDIVO doit être exclusivement administré par voie intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse sur une période de 60 minutes. La perfusion doit être administrée à l'aide d'un filtre en ligne stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 µm à 1,2 µm). OPDIVO ne doit pas être administré en intraveineux direct ni en bolus IV. La dose totale d'OPDIVO requise peut être perfusée directement sans dilution à la concentration de 10 mg/mL en administration intraveineuse ou peut être dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou de glucose à 50 mg/mL (5%). Lorsqu'il est administré en association à l'ipilimumab, OPDIVO doit être administré en premier suivi par l'ipilimumab le même jour. Utiliser des poches et des filtres de perfusion distincts pour chaque perfusion. Pour les instructions concernant la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique Précautions particulières d'élimination et manipulation.	<u>Mode d'administration</u> OPDIVO doit être exclusivement administré par voie intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse sur une période de 30 ou 60 minutes en fonction de la posologie (voir Tableaux 1 et 2). La perfusion doit être administrée à l'aide d'un filtre en ligne stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 µm à 1,2 µm). OPDIVO ne doit pas être administré en intraveineux direct ni en bolus IV. La dose totale d'OPDIVO requise peut être perfusée directement sans dilution à la concentration de 10 mg/mL en administration intraveineuse ou peut être diluée jusqu'à une concentration minimale de 1 mg/mL diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou de glucose à 50 mg/mL (5%) (voir la rubrique 6.6). Lorsqu'il est administré en association à l'ipilimumab, OPDIVO doit être administré en premier suivi par l'ipilimumab le même jour. Utiliser des poches et des filtres de perfusion distincts pour chaque perfusion. Pour les instructions concernant la préparation et la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.	
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi		
<u>Endocrinopathies d'origine immunologique</u> Des endocrinopathies sévères, incluant hypothyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance surrénale (incluant l'insuffisance cortico-surrénalienne secondaire), hypophysite (incluant l'hypopituitarisme), diabète, et acidocétose diabétique ont été observées avec nivolumab en monothérapie ou nivolumab en association à l'ipilimumab (voir rubrique Effets indésirables). [...]	<u>Endocrinopathies d'origine immunologique</u> Des endocrinopathies sévères, incluant hypothyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne (incluant l'insuffisance cortico-surrénalienne secondaire), hypophysite (incluant l'hypopituitarisme), diabète, et acidocétose diabétique ont été observées avec nivolumab en monothérapie ou nivolumab en association à l'ipilimumab (voir rubrique 4.8). [...]	EC Decision du 19 octobre 2017 EMEA/H/C/3985/II/32

En cas d'insuffisance surrénale symptomatique de Grade 2, nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être suspendu, et une corticothérapie substitutive à une dose physiologique doit être débutée, si nécessaire. Nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêté définitivement en cas d'insuffisance surrénale sévère (Grade 3) ou pouvant menacer le pronostic vital (Grade 4). 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. [...] <u>Autres effets indésirables d'origine immunologique</u> Les effets indésirables d'origine immunologique suivants ont été rapportés chez moins de 1% des patients traités par nivolumab en monothérapie dans les essais cliniques avec différentes doses et dans différents types de tumeurs : pancréatite, uvéite, démyélinisation, neuropathie autoimmune (incluant parésie des nerfs facial et abducens), syndrome de Guillain-Barré, syndrome myasthénique, et encéphalite. Au cours des essais cliniques de nivolumab en association à l'ipilimumab, les effets indésirables supplémentaires suivants d'origine immunologique, cliniquement significatifs, ont été rapportés chez moins de 1% des patients : gastrite, sarcoïdose et duodénite. [...] <u>Précautions spécifiques à la maladie</u> <u>Mélanome</u> [...] Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la SSP pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab a été établie uniquement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1. Avant l'initiation du traitement avec l'association, les médecins sont invités à évaluer avec précaution les caractéristiques individuelles du patient et de la tumeur, en prenant en considération les bénéfices observés et la toxicité de l'association par rapport à nivolumab en monothérapie (voir rubriques Effets indésirables et Propriétés	En cas d'insuffisance surrénalienne symptomatique de Grade 2, nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être suspendu, et une corticothérapie substitutive à une dose physiologique doit être débutée, si nécessaire. Nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêté définitivement en cas d'insuffisance surrénalienne sévère (Grade 3) ou pouvant menacer le pronostic vital (Grade 4). 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. [...] <u>Autres effets indésirables d'origine immunologique</u> Les effets indésirables d'origine immunologique suivants ont été rapportés chez moins de 1% des patients traités par nivolumab en monothérapie ou par nivolumab en association à l'ipilimumab dans les essais cliniques avec différentes doses et dans différents types de tumeurs : pancréatite, uvéite, démyélinisation, neuropathie autoimmune (incluant parésie des nerfs facial et abducens), syndrome de Guillain-Barré, syndrome myasthénique, et encéphalite. gastrite, sarcoïdose, duodénite, myosite, myocardite et rhabdomyolyse. Des cas de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ont été rapportés après commercialisation (voir rubrique 4.8). Au cours des essais cliniques de nivolumab en association à l'ipilimumab, les effets indésirables supplémentaires suivants d'origine immunologique, cliniquement significatifs, ont été rapportés chez moins de 1% des patients : gastrite, sarcoïdose et duodénite. [...] <u>Précautions spécifiques à la maladie</u> <u>Mélanome</u> [...] Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la SSP pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab a été établie uniquement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1. L'amélioration de la SG était similaire entre nivolumab en association à l'ipilimumab et nivolumab en monothérapie chez les patients avec une expression tumorale élevée de PD-L1 (PD-L1 ≥ 1 %). Avant l'initiation du traitement avec l'association, les médecins sont invités à évaluer avec précaution les caractéristiques individuelles du patient et de la tumeur, en prenant en considération les bénéfices observés et la toxicité de	EC Decision 18 septembre 2017 EMEA/H/C/PSUSA/10379/201701 EC Decision du 19 octobre 2017 EMEA/H/C/3985/II/32 EC Decision du 19 octobre 2017 EMEA/H/C/3985/II/32
--	--	--

pharmacodynamiques). [...] <u>Complications d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) dans le lymphome de Hodgkin classique</u> Des résultats préliminaires du suivi des patients ayant reçu une GCSH allogénique 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 (MLT) plus élevés qu'attendu. Jusqu'à la mise à disposition de nouvelles données, une prise en compte attentive des bénéfices potentiels d'une GCSH et d'une possible augmentation du risque de complications liées à la greffe devra être effectuée au cas par cas (voir rubrique 4.8).	l'association par rapport à nivolumab en monothérapie (voir rubriques 4.8 et 5.1). [...] <u>Complications d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) dans le lymphome de Hodgkin classique</u> Des résultats préliminaires du suivi des patients atteints de LHC ayant reçu une GCSH allogénique après une exposition antérieure au nivolumab ont montré un nombre de cas de réaction aiguë du greffon contre l'hôte (aGVHD: <u>acute</u> Graft Versus Host Disease), et de mortalité liée à la transplantation (MLT) plus élevés qu'attendu. Jusqu'à la mise à disposition de nouvelles données, une prise en compte attentive des bénéfices potentiels d'une GCSH et d'une possible augmentation du risque de complications liées à la greffe devra être effectuée au cas par cas (voir rubrique 4.8). Chez les patients traités par nivolumab après une GCSH allogénique, des cas graves et d'apparition rapide de GVHD, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés après commercialisation. Le traitement par nivolumab peut augmenter le risque de GVHD grave et de décès chez les patients ayant eu une GCSH allogénique antérieure, principalement chez ceux ayant un antécédent de GVHD. Le bénéfice du traitement par nivolumab par rapport au risque potentiel doit être pris en considération chez ces patients (voir rubrique 4.8).	CHMP opinion du 26 avril 2018 EMA/H/C/3985/II/47
4.8 Effets indésirables		
<u>Résumé du profil de sécurité</u> Dans l'ensemble des données poolées de nivolumab 3 mg/kg en monothérapie dans différents types de tumeur (n = 2227), les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10% des patients) ont été : fatigue (30%), rash (17%), prurit (12%), diarrhées (12%), et nausées (12%). La plupart des effets indésirables était d'intensité légère à modérée (Grade 1 ou 2). Avec un suivi minimum de 24 mois dans le CBNPC, aucun nouveau signal relatif à la sécurité n'a été identifié. Dans l'ensemble des données poolées de nivolumab en association à l'ipilimumab dans le mélanome (n = 448), les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10% des patients) ont été : rash (51%), fatigue (43%), diarrhées (42%), prurit (35%), nausées (25%), fièvre (19%), diminution de l'appétit (15%), hypothyroïdie (15%), vomissement (14%), colite (14%), douleur abdominale (13%), arthralgie (11%) et céphalées (11%). La plupart des effets indésirables était d'intensité légère à modérée (Grade 1 ou 2). Parmi les patients traités par nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg dans l'étude CA209067,	<u>Résumé du profil de sécurité</u> Dans l'ensemble des données poolées de nivolumab 3 mg/kg en monothérapie dans différents types de tumeur (n = 22272578) avec un suivi minimum de 2,3 à 28 mois, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10% des patients) ont été : fatigue (30%), rash (17%), prurit (1213%), diarrhées (1213%), et nausées (12%). La plupart des effets indésirables était d'intensité légère à modérée (Grade 1 ou 2). Avec un suivi minimum de 24 mois dans le CBNPC, aucun nouveau signal relatif à la sécurité n'a été identifié. Dans l'ensemble des données poolées de nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg dans le mélanome (n = 448) avec un suivi minimum de 6 à 28 mois, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10% des patients) ont été : rash (5251%), fatigue (463%), diarrhées (432%), prurit (365%), nausées (265%), fièvre (19%), diminution de l'appétit (165%), hypothyroïdie (165%), colite (15%), vomissement (14%), colite (14%), arthralgie (13%), douleur abdominale (13%), arthralgie (11%) céphalées (11%) et dyspnée (10%). La plupart des effets indésirables était d'intensité légère à modérée (Grade 1 ou 2). Parmi les patients traités par nivolumab 1 mg/kg en association à	EC Decision du 19 octobre 2017 EMA/H/C/3985/II/32 EC Decision du 19 octobre 2017 EMA/H/C/3985/II/32

151/313 (48%) ont présenté des effets indésirables de Grade 3 ou 4 pour la première fois pendant la phase initiale en association. Parmi les 147 patients de ce groupe qui ont poursuivi le traitement dans la phase en monothérapie, 37 (25%) ont présenté au moins un effet indésirable de Grade 3 ou 4 pendant la phase en monothérapie.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans l'ensemble des données poolées pour les patients traités par nivolumab en monothérapie (n=2227) et pour les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab (n=448) sont présentés dans le Tableau 2.

[...]

Tableau 2 : Effets indésirables dans les études cliniques

	Nivolumab en monothérapie	Nivolumab association à l'ipilimumab
Infections et infestations		
Fréquent	infection des voies aériennes supérieures	pneumonie ^a , infection des voies aériennes supérieures
Peu Fréquent	pneumonie ^a , bronchite	bronchite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)		
Rare	lymphadénite histiocytique nécrosante (lymphadénite de Kikuchi)	
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Très fréquent	neutropénie ^{a,b}	
Fréquent		éosinophilie
Peu fréquent	éosinophilie	
Affections du système immunitaire		
Fréquent	réaction liée à la perfusion ^c , hypersensibilité ^c	réaction liée à la perfusion ^c , hypersensibilité ^c
Peu fréquent		sarcoïdose
Rare	réaction anaphylactique ^c	
Indéterminée	rejet de greffe d'organe solide	rejet de greffe d'organe solide
Affections endocriniennes		
Très fréquent		hypothyroïdie
Fréquent	hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hyperglycémie ^c	insuffisance surrénale, hypopituitarisme, hypophysite, hyperthyroïdie, thyroïdite, hyperglycémie ^c

l'ipilimumab 3 mg/kg dans l'étude CA209067, 1541/313 (498%) ont présenté des effets indésirables de Grade 3 ou 4 pour la première fois pendant la phase initiale en association. Parmi les 147 patients de ce groupe qui ont poursuivi le traitement dans la phase en monothérapie, 347 (3225%) ont présenté au moins un effet indésirable de Grade 3 ou 4 pendant la phase en monothérapie.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans l'ensemble des données poolées pour les patients traités par nivolumab en monothérapie (n=22272578) et pour les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab (n=448) sont présentés dans le Tableau 24.

[...]

Tableau 24 : Effets indésirables dans les études cliniques

	Nivolumab en monothérapie	Nivolumab en association à l'ipilimumab
Infections et infestations		
Fréquent	infection des voies aériennes supérieures	pneumonie ^a , infection des voies aériennes supérieures
Peu Fréquent	pneumonie ^a , bronchite	bronchite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)		
Rare	lymphadénite histiocytique nécrosante (lymphadénite de Kikuchi)	
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Très fréquent	neutropénie ^{a,b}	
Fréquent		éosinophilie
Peu fréquent	éosinophilie	
Affections du système immunitaire		
Fréquent	réaction liée à la perfusion ^c , hypersensibilité ^c	réaction liée à la perfusion ^c , hypersensibilité ^c
Peu fréquent		sarcoïdose
Rare	réaction anaphylactique ^c	
Fréquence indéterminée	rejet de greffe d'organe solide ^d	rejet de greffe d'organe solide ^d
Affections endocriniennes		
Très fréquent		hypothyroïdie
Fréquent	hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypopituitarisme, hypophysite, hyperthyroïdie, thyroïdite, hyperglycémie ^c	insuffisance surrénalienne, hypopituitarisme, hypophysite, hyperthyroïdie, thyroïdite, hyperglycémie ^c

CHMP Opinion 26 avril 2018
EMA/H/C/3985/II/47

EC Decision du 19 octobre 2017
EMA/H/C/3985/II/32

Peu fréquent	insuffisance surrénale, hypopituitarisme, hypophysite, thyroïdite	acidocétose diabétique, diabète
Rare	Diabète, acidocétose diabétique	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Très fréquent		diminution de l'appétit
Fréquent	diminution de l'appétit	déshydratation
Peu fréquent	déshydratation, acidose métabolique	
Affections hépatobiliaires		
Fréquent		hépatite ^c
Peu fréquent	hépatite ^c	
Rare	cholestase	
Affections du système nerveux		
Très fréquent		céphalée
Fréquent	neuropathie périphérique, céphalée, sensation vertigineuse	neuropathie périphérique, sensation vertigineuse
Peu fréquent	polyneuropathie	syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie, névrite, paralysie du nerf péronier, neuropathie auto-immune (incluant parésie des nerfs facial et abducens), encéphalite ^c
Rare	syndrome de Guillain-Barré, démyélinisation, syndrome myasthénique, neuropathie auto-immune (incluant parésie des nerfs facial et abducens), encéphalite ^c	
Affections oculaires		
Fréquent		uvéïte, vision trouble
Peu fréquent	uvéïte, vision trouble, sécheresse oculaire	
Affections cardiaques		
Fréquent		tachycardie
Peu fréquent	tachycardie	arythmie (incluant arythmie ventriculaire) ^d , fibrillation auriculaire, myocardite ^{a, f}
Rare	arythmie (incluant arythmie ventriculaire) ^d , fibrillation auriculaire, myocardite ^{a, f}	

Peu fréquent	insuffisance surrénali ^e enne, hypopituitarisme, thyroïdite, diabète sucré	acidocétose diabétique ^c , diabète sucré ^c
Rare	Diabète, acidocétose diabétique	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Très fréquent		diminution de l'appétit
Fréquent	diminution de l'appétit	déshydratation
Peu fréquent	déshydratation, acidose métabolique	
Fréquence indéterminée	syndrome de lyse tumorale ^d	syndrome de lyse tumorale ^d
Affections hépatobiliaires		
Fréquent		hHépatite ^c
Peu fréquent	hépatite ^c	
Rare	cholestase	
Affections du système nerveux		
Très fréquent		céphalée
Fréquent	neuropathie périphérique, céphalée, sensation vertigineuse	neuropathie périphérique, sensation vertigineuse
Peu frequent	polyneuropathie, neuropathie auto-immune (incluant parésie des nerfs facial et abducens)	syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie, névrite, paralysie du nerf péronier, neuropathie auto-immune (incluant parésie des nerfs facial et abducens), encéphalite ^c
Rare	syndrome de Guillain-Barré, démyélinisation, syndrome myasthénique, neuropathie auto-immune (incluant parésie des nerfs facial et abducens), encéphalite ^c	
Affections oculaires		
Fréquent		uvéïte, vision trouble
Peu fréquent	uvéïte, vision trouble, sécheresse oculaire	
Fréquence indéterminée	Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ^a	Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ^a
Affections cardiaques		
Fréquent		tachycardie
Peu fréquent	tachycardie	arythmie (incluant arythmie ventriculaire) ^{a, d} , fibrillation auriculaire, myocardite ^{a, f}
Rare	arythmie (incluant arythmie ventriculaire) ^d , auriculaire, myocardite ^{a, f}	

EC Decision du 23 mars 2018
 EMEA/H/C/3985/PSUSA/10379/
 201707

EC Decision du 19 octobre 2017
 EMEA/H/C/3985/II/32

EC Decision 18 septembre 2017
 EMEA/H/C/PSUSA/10379/201701

Affections vasculaires		
Fréquent	hypertension	hypertension
Rare	vascularite	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Fréquent	pneumopathie inflammatoire ^{a,c} , dyspnée ^a , toux	pneumopathie inflammatoire ^{a,c} , embolie pulmonaire ^a , dyspnée, toux
Peu fréquent	épanchement pleural	épanchement pleural
Rare	infiltration pulmonaire	
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent	diarrhée, nausée	colite, diarrhée, vomissement, nausée, douleur abdominale
Fréquent	stomatite, vomissement, douleur abdominale, constipation, sécheresse buccale	stomatite, gastrite, constipation, sécheresse buccale
Peu fréquent	Colite, pancréatite	pancréatite, perforation intestinale, duodénite
Rare	gastrite, ulcère duodéal	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Très fréquent	rash ^e , prurit	rash ^e , prurit
Fréquent	vitiligo, peau sèche, érythème, alopecie	vitiligo, peau sèche, érythème, alopecie, urticaire
Peu fréquent	érythème polymorphe, psoriasis, rosacée, urticaire	psoriasis
Rare	nécrolyse épidermique toxique ^{a,f} , syndrome de Stevens-Johnson ^{a,f}	nécrolyse épidermique toxique ^{a,f} , syndrome de Stevens-Johnson ^{a,f}
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Très fréquent		arthralgie
Fréquent	douleur musculo-squelettique ^s , arthralgie	douleur musculo-squelettique ^s
Peu fréquent	pseudopolyarthrite rhizomélisque, arthrite	spondyloarthropathie, syndrome de Sjögren, arthrite, myopathie, myosite ^{a,f} , rhabdomyolyse ^{a,f}
Rare	myopathie, myosite ^{a,f} , rhabdomyolyse ^{a,f}	
Affections du rein et des voies urinaires		
Fréquent		insuffisance rénale ^{a,c}

Affections vasculaires		
Fréquent	hypertension	hypertension
Rare	vascularite	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Très fréquent		dyspnée
Fréquent	pneumopathie inflammatoire ^{a,c} , dyspnée ^a , toux	pneumopathie inflammatoire ^{a,c} , embolie pulmonaire ^a , dyspnée, toux
Peu fréquent	épanchement pleural	épanchement pleural
Rare	infiltration pulmonaire	
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent	diarrhée, nausée	colite, diarrhée, vomissement, nausée, douleur abdominale
Fréquent	Colite ^a , stomatite, vomissement, douleur abdominale, constipation, sécheresse buccale	stomatite, gastrite, pancréatite, constipation, sécheresse buccale
Peu fréquent	Colite, pancréatite, gastrite	pancréatite, perforation intestinale, gastrite, duodénite
Rare	Gastrite, ulcère duodéal	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Très fréquent	rash ^e , prurit	rash ^e , prurit
Fréquent	vitiligo, peau sèche, érythème, alopecie	vitiligo, peau sèche, érythème, alopecie, urticaire
Peu fréquent	érythème polymorphe, psoriasis, rosacée, urticaire	psoriasis
Rare	nécrolyse épidermique toxique ^{a,f} , syndrome de Stevens-Johnson ^{a,f}	nécrolyse épidermique toxique ^{a,f} , syndrome de Stevens-Johnson ^{a,f}
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Très fréquent		arthralgie
Fréquent	douleur musculo-squelettique ^s , arthralgie	douleur musculo-squelettique ^s
Peu fréquent	pseudopolyarthrite rhizomélisque, arthrite	spondyloarthropathie, syndrome de Sjögren, arthrite, myopathie, myosite ^{a,f} , rhabdomyolyse ^{a,f}
Rare	syndrome de Sjögren, myopathie, myosite (notamment polymyosite) ^{a,f} , rhabdomyolyse ^{a,f}	
Affections du rein et des voies urinaires		
Fréquent		insuffisance rénale (incluant atteinte rénale aiguë) ^{a,c}

EC Decision du 19 octobre 2017
EMA/H/C/3985/II/32

EC Decision du 19 octobre 2017
EMA/H/C/3985/II/32

Peu fréquent	néphrite tubulo-interstitielle, insuffisance rénale ^{a,c}	néphrite tubulo-interstitielle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	fatigue	fatigue, fièvre
Fréquent	fièvre, œdème (incluant œdème périphérique)	œdème (incluant œdème périphérique), douleur
Peu fréquent	douleur, douleur thoracique	douleur thoracique
Investigations^b		
Très fréquent	augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT, augmentation du taux de phosphatases alcalines, augmentation de la lipase, augmentation de l'amylase, hypocalcémie, augmentation du taux de créatinine, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie, hypercalcémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie	augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT, augmentation du taux de phosphatases alcalines, augmentation de la lipase, augmentation de l'amylase, hypocalcémie, augmentation du taux de créatinine, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie, hypercalcémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie
Fréquent	augmentation du taux de bilirubine totale, hypermagnésémie, hypernatrémie, perte de poids	hypercalcémie, hypermagnésémie, hypernatrémie, perte de poids
^a Des cas d'issue fatale ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours ^b Les fréquences représentent la proportion de patients ayant présenté une aggravation des valeurs biologiques par rapport aux valeurs à l'inclusion. Voir ci-dessous: « Description des effets indésirables sélectionnés ; anomalies des valeurs biologiques ». ^c Des cas pouvant menacer le pronostic vital ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours ^d Dans la population avec un mélanome métastatique prétraitée par CTLA4/BRAF inhibiteur, la fréquence des événements indésirables dans le système classe-organe des affections cardiaques, indépendamment de la causalité, était plus élevée dans le groupe nivolumab que dans le groupe chimiothérapie. Les taux d'incidence pour 100 patients-années d'exposition étaient de 9,3 vs 0 ; des événements cardiaques graves ont été rapportés chez 4,9% des patients dans le groupe nivolumab vs 0 dans le groupe de traitement selon le choix de l'investigateur. Dans la population avec un mélanome métastatique non prétraitée, la fréquence des événements indésirables cardiaques était plus basse dans le groupe nivolumab que dans le groupe dacarbazine. Tous ces effets indésirables ont été considérés		
Peu fréquent	néphrite tubulo-interstitielle, insuffisance rénale (incluant atteinte rénale aiguë) ^{a,c}	néphrite tubulo-interstitielle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	fatigue	fatigue, fièvre
Fréquent	fièvre, œdème (incluant œdème périphérique)	œdème (incluant œdème périphérique), douleur
Peu fréquent	douleur, douleur thoracique	douleur thoracique
Investigations^b		
Très fréquent	augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT, augmentation du taux de phosphatases alcalines, augmentation de la lipase, augmentation de l'amylase, hypocalcémie, augmentation du taux de créatinine, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie, hypercalcémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie	augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT, augmentation du taux de phosphatases alcalines, augmentation de la lipase, augmentation de l'amylase, augmentation du taux de créatinine, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie, hypercalcémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie
Fréquent	augmentation du taux de bilirubine totale, hypermagnésémie, hypernatrémie, perte de poids	hypercalcémie, hypermagnésémie, hypernatrémie, perte de poids
^a Des cas d'issue fatale ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours ^b Les fréquences représentent la proportion de patients ayant présenté une aggravation des valeurs biologiques par rapport aux valeurs à l'inclusion. Voir ci-dessous: « Description des effets indésirables sélectionnés ; anomalies des valeurs biologiques ». ^c Des cas pouvant menacer le pronostic vital ont été rapportés dans les études cliniques terminées ou en cours ^d Dans la population avec un mélanome métastatique prétraitée par CTLA4/BRAF inhibiteur, la fréquence des événements indésirables dans le système classe-organe des affections cardiaques, indépendamment de la causalité, était plus élevée dans le groupe nivolumab que dans le groupe chimiothérapie. Les taux d'incidence pour 100 patients-années d'exposition étaient de 9,3 vs 0 ; des événements cardiaques graves ont été rapportés chez 4,9% des patients dans le groupe nivolumab vs 0 dans le groupe de traitement selon le choix de l'investigateur. Dans la population avec un mélanome métastatique non prétraitée, la fréquence des événements indésirables cardiaques était plus basse dans le groupe nivolumab que dans le groupe dacarbazine. Tous ces effets indésirables ont été considérés		

EC Decision du 19 octobre 2017
 EMEA/H/C/3985/II/32

EC Decision du 19 octobre 2017

par les investigateurs comme non liés au traitement par nivolumab, à l'exception des arythmies (fibrillation auriculaire, tachycardie et arythmie ventriculaire). ^e Rash est un terme composite incluant rash macropapulaire, rash érythémateux, rash prurigineux, rash folliculaire, rash maculaire, rash morbiliforme, rash papulaire, rash pustuleux, rash papulosquameux, rash vésiculaire, rash généralisé, rash exfoliatif, dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite allergique, dermatite atopique, dermatite bulleuse, dermatite exfoliative, dermatite psoriasiforme, toxidermie et pemphigoïde. ^f Rapporté dans des études en dehors des données poolées. La fréquence est basée sur l'exposition dans l'ensemble du programme. ^g Douleur musculosquelettique est un terme composite qui inclut douleur dorsale, douleur osseuse, douleur de type musculosquelettique dans la poitrine, inconfort musculosquelettique, myalgie, douleur du cou, douleur des extrémités et douleur spinale. Le profil de sécurité global du nivolumab 3 mg/kg chez les patients atteints d'un carcinome urothélial (n = 348) était cohérent avec celui qui a été établi dans tous les types de tumeurs pour le nivolumab en monothérapie. <u>Description des effets indésirables sélectionnés</u> Nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab est associé à des effets indésirables d'origine immunologique. Avec un traitement médical approprié, les effets indésirables d'origine immunologique ont été résolus dans la plupart des cas. L'arrêt définitif du traitement a été nécessaire chez une plus grande proportion de patients recevant nivolumab en association à l'ipilimumab que chez ceux recevant nivolumab en monothérapie pour les colites d'origine immunologique (16% et 0,7%, respectivement), les hépatites d'origine immunologique (9% et 1,1%) et les endocrinopathies d'origine immunologique (2,5% et 0,1%). Parmi les patients qui ont présenté un événement, des doses élevées de corticoïdes (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent) ont été nécessaire chez une plus grande proportion de patients recevant le schéma thérapeutique d'association que chez les patients recevant nivolumab en monothérapie pour la prise en charge des colites d'origine immunologique (47% et 13%, respectivement) et les hépatites d'origine immunologique (46% et 19%). Les recommandations de prise en charge de ces effets indésirables sont décrites en rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi. <u>Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique</u> Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des pneumopathies inflammatoires, incluant pneumopathie interstitielle et infiltration pulmonaire, était de 3,0% (67/2227). La majorité des cas étaient de Grade 1	^f Rapporté également dans des études en dehors des données poolées. La fréquence est basée sur l'exposition dans l'ensemble du programme. ^g Douleur musculosquelettique est un terme composite qui inclut douleur dorsale, douleur osseuse, douleur de type musculosquelettique dans la poitrine, inconfort musculosquelettique, myalgie, douleur du cou, douleur des extrémités et douleur spinale. ^h Événement rapporté post-commercialisation (voir également rubrique 4.4) Rapporté dans les études cliniques et dans le cadre de la post-commercialisation. Le profil de sécurité global du nivolumab 3 mg/kg chez les patients atteints d'un carcinome urothélial (n = 348) était cohérent avec celui qui a été établi dans tous les types de tumeurs pour le nivolumab en monothérapie <u>Description des effets indésirables sélectionnés</u> Nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab est associé à des effets indésirables d'origine immunologique. Avec un traitement médical approprié, les effets indésirables d'origine immunologique ont été résolus dans la plupart des cas. L'arrêt définitif du traitement a été nécessaire chez une plus grande proportion de patients recevant nivolumab en association à l'ipilimumab que chez ceux recevant nivolumab en monothérapie pour les colites d'origine immunologique (16% et 0,87%, respectivement), les hépatites d'origine immunologique (9% et 1,1%) et les endocrinopathies d'origine immunologique (2,75% et 0,1%). Parmi les patients qui ont présenté un événement, des doses élevées de corticoïdes (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent) ont été nécessaire chez une plus grande proportion de patients recevant le schéma thérapeutique d'association que chez les patients recevant nivolumab en monothérapie pour la prise en charge des colites d'origine immunologique (467% et 153%, respectivement) et les hépatites d'origine immunologique (46% et 1921%), les endocrinopathies d'origine immunologique (27% et 7%, respectivement) et les effets indésirables cutanés d'origine immunologique (7% et 4%, respectivement). Les recommandations de prise en charge de ces effets indésirables sont décrites en rubrique 4.4 <u>Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique</u> Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des pneumopathies inflammatoires, incluant pneumopathie interstitielle et infiltration pulmonaire, était de 3,40% (67/222787/2578). La majorité des cas étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité et ont été rapportés chez 0,87% (16/222721/2578) et 1,75% (434/2578227) des patients, respectivement.	EMEA/H/C/3985/II/32 EC Decision 18 septembre 2017 EMEA/H/C/PSUSA/10379/201701 EC Decision du 23 mars 2018 EMEA/H/C/3985/PSUSA/10379/201707 EC Decision du 19 octobre 2017 EMEA/H/C/3985/II/32 EC Decision du 19 octobre 2017 EMEA/H/C/3985/II/32
--	---	--

ou 2 en sévérité et ont été rapportés chez 0,7% (16/2227) et 1,5% (34/2227) des patients, respectivement. Des cas de Grade 3 et 4 ont été rapportés chez 0,7% (16/2227) et <0,1% (1/2227) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté dans ces études. Le délai médian de survenue était de 3,3 mois (de 0,0 à 19,6 mois). La résolution est survenue chez 52 patients (78%) avec un délai médian de résolution de 5,6 semaines (de 0, 1⁺ à 53,1⁺ semaines) ; ⁺ indique une donnée censurée. Dans les études dans le carcinome urothélial, 2 cas de pneumopathie inflammatoire de Grade 5 ont été rapportés chez des patients traités par nivolumab en monothérapie. Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab, l'incidence des pneumopathies inflammatoires, incluant des pneumopathies interstitielles, était de 7,4% (33/448). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 4,5% (20/448), 1,1% (5/448) et 0,2% (1/448) des patients, respectivement. Une des pneumopathies de Grade 3 s'est aggravée durant 11 jours avec une issue fatale. Le délai médian de survenue était de 2,3 mois (de 0,7 à 6,7 mois). Une résolution est survenue chez 29 patients (87,9%) avec un délai médian de résolution de 6,1 semaines (de 0,3 à 46,9⁺ semaines) ; <u>Colite d'origine immunologique</u> Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des diarrhées, colites ou selles fréquentes était de 12,6% (280/2227). La majorité des cas étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité et ont été rapportés chez 8,6% (191/2227) et 2,7% (61/2227) des patients, respectivement. Des cas de Grade 3 ont été rapportés chez 1,3% (28/2227) des patients. Aucun cas de Grade 4 ou 5 n'a été rapporté dans ces études. Le délai médian de survenue était de 1,4 mois (de 0,0 à 20,9 mois). Une résolution est survenue chez 247 patients (89%) avec un délai médian de résolution de 1,9 semaines (de 0,1 à 88,3⁺ semaines). Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab, l'incidence des diarrhées ou colites était de 45,5% (204/448). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 13,2% (59/448), 15,4% (69/448) et 0,4% (2/448) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté. Le délai médian de survenue était de 1,1 mois (de 0,0 à 10,4 mois). Une résolution est survenue chez 184 patients (90,6%) avec un délai médian de résolution	Des cas de Grade 3 et 4 ont été rapportés chez 0,7% (16/2227) et <0,1% (1/2227) des patients, respectivement. Des cas de Grade 5 n'a ont été rapportés chez <0,1% (2/2578) des patients dans ces études. Le délai médian de survenue était de 3,63 mois (de 0,29 à 19,6 mois). La résolution est survenue chez 63 patients (78,4%) avec un délai médian de résolution de 5,6 6,1 semaines (de 0, 1⁺ à 53,196,7⁺ semaines) ; ⁺ indique une donnée censurée. Dans les études dans le carcinome urothélial, 2 cas de pneumopathie inflammatoire de Grade 5 ont été rapportés chez des patients traités par nivolumab en monothérapie. Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab, l'incidence des pneumopathies inflammatoires, incluant des pneumopathies interstitielles, était de 7,8% (353/448). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 4,75% (219/448), 1,1% (5/448) et 0,2% (1/448) des patients, respectivement. Une des cas de pneumopathies de Grade 3 s'est aggravée durant 11 jours avec une issue fatale. Le délai médian de survenue était de 2,63 mois (de 0,7 à 6,7 12,6 mois). Une résolution est survenue chez 2933 patients (94,387,9%) avec un délai médian de résolution de 6,1 semaines (de 0,3 à 46,935,1⁺ semaines) ; <u>Colite d'origine immunologique</u> Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des diarrhées, colites ou selles fréquentes était de 12,613,1% (339/2578280/2227). La majorité des cas étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité et ont été rapportés chez 8,56% (191/2227220/2578) et 2,73,0% (61/222778/2578) des patients, respectivement. Des cas de Grade 3 ont été rapportés chez 1,63% (28/222741/2578) des patients. Aucun cas de Grade 4 ou 5 n'a été rapporté dans ces études. Le délai médian de survenue était de 1,84 mois (de 0,0 à 20,9 26,6 mois). Une résolution est survenue chez 247 296 patients (88.1%) avec un délai médian de résolution de 1,9 2,1 semaines (de 0,1 à 88,3124,4⁺ semaines). Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab, l'incidence des diarrhées ou colites était de 45,546,7% (209/448). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 13,62% (6159/448), 15,8% (7169/448) et 0,4% (2/448) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté. Le délai médian de survenue était de 1,21 mois (de 0,0 à 10,4 22,6 mois). Une résolution est survenue chez 1864 patients (90,689,4%) avec un délai médian de résolution de 3,0 semaines (de 0,1 à 78,7159,4⁺ semaines).	EC Decision du 19 octobre 2017 EMEA/H/C/3985/II/32
---	--	---

de 3,0 semaines (de 0,1 à 78,7⁺ semaines). <u>Hépatite d'origine immunologique</u> Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 6,4% (142/2227). La majorité des cas étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité et ont été rapportés chez 3,5% (77/2227) et 1,2% (26/2227) des patients respectivement. Des cas de Grade 3 et 4 ont été rapportés chez 1,4% (31/2227) et 0,4% (8/2227) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté dans ces études. Le délai médian de survenue était de 1,9 mois (de 0,0 à 18,7 mois). Une résolution est survenue chez 106 patients (75%) avec un délai médian de résolution de 5,1 semaines (de 0,1 à 82,6⁺ semaines). Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 27,9% (125/448). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 6,3% (28/448), 15,0% (67/448) et 1,8% (8/448) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté. Le délai médian de survenue était de 1,4 mois (de 0,0 à 11 mois). Une résolution est survenue chez 116 patients (92,8%) avec un délai médian de résolution de 5,0 semaines (de 0,1 à 53,1 semaines). <u>Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique</u> Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des néphrites ou des dysfonctions rénales était de 2,7% (60/2227). La majorité des cas étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité et ont été rapportés chez 1,5% (34/2227) et 0,7% (16/2227) des patients, respectivement. Des cas de Grade 3 et 4 ont été rapportés chez 0,4% (9/2227) et <0,1% (1/2227) des patients, respectivement. Aucun cas de néphrite ou de dysfonction rénale de Grade 5 n'a été rapporté dans ces études. Le délai médian de survenue était de 2,3 mois (de 0,0 à 18,2 mois). Une résolution est survenue chez 35 patients (60%) avec un délai médian de résolution de 12,1 semaines (de 0,1⁺ à 77,1⁺ semaines). Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab, l'incidence des néphrites ou des dysfonctions rénales était de 4,2% (19/448). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 1,1% (5/448), 0,9% (4/448) et 0,7% (3/448) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté. Le délai médian de survenue était	<u>Hépatite d'origine immunologique</u> Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 6,7% (142/2227) (173/2578). La majorité des cas étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité et ont été rapportés chez 3,5% (77/2227) (91/2578) et 1,2% (26/32) (2578) des patients respectivement. Des cas de Grade 3 et 4 ont été rapportés chez 1,6% (31/2227) (41/2578) et 0,3% (8/2227) (9/2578) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté dans ces études. Le délai médian de survenue était de 1,9 (2,1) mois (de 0,0 à 18,7 (27,6) mois). Une résolution est survenue chez 106 (132) patients (76,7 (59)%) avec un délai médian de résolution de 5,1 (5,4) semaines (de 0,1 à 82,6⁺ semaines). Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 27,9 (29,5) (1325/448 (448)). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 6,7 (7,3) (28 (30)/448), 15,4 (15,4) (67 (67)/448) et 1,8% (8/448) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté. Le délai médian de survenue était de 1,5 (1,5) mois (de 0,0 à 30,1 (30,1) mois). Une résolution est survenue chez 124 patients (92,8 (93,9)%) avec un délai médian de résolution de 5,1 (5,1) semaines (de 0,1 à 53,1 (106,9) semaines). <u>Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique</u> Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des néphrites ou des dysfonctions rénales était de 2,8 (2,8) (60/2227) (71/2578). La majorité des cas étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité et ont été rapportés chez 1,6 (1,6) (34/2227) (41/2578) et 0,7% (16/2227) (18/2578) des patients, respectivement. Des cas de Grade 3 et 4 ont été rapportés chez 0,4 (0,4) (9/2227) (11/2578) et <0,1% (1/2578) (2227) des patients, respectivement. Aucun cas de néphrite ou de dysfonction rénale de Grade 5 n'a été rapporté dans ces études. Le délai médian de survenue était de 2,3 mois (de 0,0 à 18,2 mois). Une résolution est survenue chez 35 (42) patients (61,8 (60)%) avec un délai médian de résolution de 12,1 semaines (de 0,3 (0,3) à 79,1 (79,1) semaines). Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab, l'incidence des néphrites ou des dysfonctions rénales était de 4,2 (5,1) (23 (23)/448). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 1,6 (1,6) (7 (5)/448), 0,9% (4/448) et 0,7% (3/448) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté. Le délai médian de survenue était de 2,6 mois (de 0,5 à 14,7 (21,8) mois). Une résolution est survenue chez 172 (172) patients (89,5 (91,3)%) avec un délai médian de résolution de 1,9 (2,1) semaines (de 0,1 (0,1) à 42,6 (125,1) semaines).	EC Decision du 19 octobre 2017 EMEA/H/C/3985/II/32
--	---	--

de 2,6 mois (de 0,5 à 14,7 mois). Une résolution est survenue chez 17 patients (89,5%) avec un délai médian de résolution de 1,9 semaines (de 0,4 à 42,6⁺ semaines).

Endocrinopathies d'origine immunologique

Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des troubles thyroïdiens, incluant hypothyroïdie et hyperthyroïdie, était de 8,5% (190/2227). La majorité des cas étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité et ont été rapportés chez 3,8% (84/2227) et 4,7% (104/2227) des patients, respectivement. Des troubles thyroïdiens de Grade 3 ont été rapportés chez 0,1% (2/2227) des patients. Des hypophysites (1 de Grade 1, 1 de Grade 2, 3 de Grade 3 et 1 de grade 4), des hypopituitarismes (4 de Grade 2 et 1 de Grade 3), des insuffisances surrénaliennes (1 de Grade 1, 5 de Grade 2, et 5 de Grade 3), un diabète (de Grade 2) et des acidocétoses diabétiques (2 de Grade 3) ont été rapportés. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté dans ces études. Le délai médian de survenue de ces endocrinopathies était de 2,8 mois (de 0,0 à 14,0 mois). Une résolution est survenue chez 96 patients (46%) avec un délai médian de résolution de 42,1 semaines (de 0,4 à 96,1⁺ semaines).

Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab, l'incidence des troubles thyroïdiens était de 23,7% (106/448). Des troubles thyroïdiens de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez 13,4% (60/448) et 1,6% (7/448) des patients, respectivement. Des hypophysites de Grade 2 et de Grade 3 sont survenues chez 6,0% (27/448) et 1,8% (8/448) des patients, respectivement. Des insuffisances surrénales de Grade 2 et de Grade 3 sont chacune survenues chez 1,1% (5/448) et une insuffisance surrénale de Grade 4 est survenue chez 0,2% (1/448) des patients. Un diabète de Grade 1 et de Grade 2 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. Le délai médian de survenue de ces endocrinopathies était de 1,5 mois (de 0,0 à 10,1 mois). Une résolution est survenue chez 59 patients (45,0%). Le délai de résolution allait de 0,4 à 74,4⁺ semaines.

Effets indésirables cutanés d'origine immunologique

Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des rashes était de 25,6% (569/2227). La majorité

Endocrinopathies d'origine immunologique

Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des troubles thyroïdiens, incluant hypothyroïdie et hyperthyroïdie, était de 8,5,6% (190/2227) (248/2578). La majorité des cas étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité et ont été rapportés chez 3,8 4,2% (84/2227) (107/2578) et 4,75,4% (104/2227) (139/2578) des patients, respectivement. Des troubles thyroïdiens de Grade 3 ont été rapportés chez <0,1% (2/2578) (2227) des patients. Des hypophysites (1 de Grade 1, 21 de Grade 2, 53 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, 5 9 de Grade 2, et 5 de Grade 3), un des cas de 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. Le délai médian de survenue de ces endocrinopathies était de 2,8 mois (de 0,30 à 14,0 29,1 mois). Une résolution est survenue chez 96 117 patients (42,96%) Le avec un délai médian de résolution allait de 42,1 semaines (de 0,4 à 96 144,1⁺ semaines).

Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab, l'incidence des troubles thyroïdiens était de 23,725,2% (11306/448). Des troubles thyroïdiens de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez 13,414,5% (650/448) et 1,63% (67/448) des patients, respectivement. Des hypophysites de Grade 2 et de Grade 3 (incluant une hypophysite lymphocytaire) sont survenues chez 6,05,8% (267/448) et 1,82,0% (98/448) des patients, respectivement. Des hypopituitarismes insuffisances surrénales de Grade 2 et de Grade 3 sont chacune survenues chez 1,10,4% (25/448) et une insuffisance surrénale de Grade 4 est survenue chez 0,20,7% (31/448) 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 et 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. Le délai médian de survenue de ces endocrinopathies était de 1,95 mois (de 0,0 à 2810,1 mois). Une résolution est survenue chez 59 64 patients (45,49%). Le délai de résolution allait de 0,4 à 15574,4⁺ semaines.

Effets indésirables cutanés d'origine immunologique

Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des rashes était de 25,626,4% (569/2227) (680/2578). La majorité des cas étaient de Grade 1 en sévérité et ont été rapportés chez 19,920,1% (444/2227) (518/2578) des patients. Des cas de Grade 2 et de Grade 3 ont

EC Decision du 19 octobre 2017
EMA/H/C/3985/II/32

des cas étaient de Grade 1 en sévérité et ont été rapportés chez 19,9% (444/2227) des patients. Des cas de Grade 2 et de Grade 3 ont été rapportés chez 4,7% (105/2227) et 0,9% (20/2227) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 4 ou 5 n'a été rapporté dans ces études. Le délai médian de survenue était de 1,4 mois (de 0,0 à 17,2 mois). Une résolution est survenue chez 349 patients (62%), avec un délai médian de résolution de 16,1 semaines (de 0,1 à 113,7⁺ semaines). Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab, l'incidence des rashs était de 63,4% (284/448). Des cas de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez 19,2% (86/448) et 7,4% (33/448) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 4 ou de Grade 5 n'a été rapporté. Le délai médian de survenue était de 0,5 mois (de 0,0 à 9,7 mois). Une résolution est survenue chez 192 patients (67,6%) avec un délai médian de résolution de 10,4 semaines (de 0,1 à 74,0⁺ semaines). [...] <u>Réactions à la perfusion</u> Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 5, 0% (111/2227), incluant 5 cas de Grade 3 et 2 cas de Grade 4. [...] <u>Complications d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) dans le lymphome de Hodgkin classique</u> Chez 40 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 7/40 (17,5%) 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 deux patients (5%). Un syndrome fébrile nécessitant des stéroïdes, sans cause infectieuse identifiée, a été rapporté chez six patients (15%) dans les 6 premières semaines post-transplantation, avec cinq 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. Six des 40 patients (15%) sont décédés de complications de GCSH allogénique après nivolumab. Les 40 patients ont eu un suivi médian de 2,9 mois (de 0 à 22 mois) à partir de la GCSH. <u>Anomalies des valeurs biologiques</u>	été rapportés chez 4,7% (105/2227) et 0,9% (20/2227) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 4 ou 5 n'a été rapporté dans ces études. Le délai médian de survenue était de 1,4 mois (de 0,0 à 17,2 mois). Une résolution est survenue chez 349 patients (62%), avec un délai médian de résolution de 16,1 semaines (de 0,1 à 113,7⁺ semaines). Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab, l'incidence des rashs était de 63,4% (284/448). Des cas de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez 19,2% (86/448) et 7,4% (33/448) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 4 ou de Grade 5 n'a été rapporté. Le délai médian de survenue était de 0,5 mois (de 0,0 à 9,7 mois). Une résolution est survenue chez 192 patients (67,6%) avec un délai médian de résolution de 10,4 semaines (de 0,1 à 74,0⁺ semaines). [...] <u>Réactions à la perfusion</u> Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 5, 0% (111/2227), incluant 5 cas de Grade 3 et 2 cas de Grade 4. [...] <u>Complications d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) dans le lymphome de Hodgkin classique</u> L'apparition rapide de GVHD a été rapportée avec l'utilisation de nivolumab avant et après une GCSH allogénique (voir rubrique 4.4). Chez 40 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 7/40 (17,5%) 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 deux patients (5%). Un syndrome fébrile nécessitant des stéroïdes, sans cause infectieuse identifiée, a été rapporté chez six patients (15%) dans les 6 premières semaines post-transplantation, avec cinq 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. Six des 40 patients (15%) sont décédés de complications de GCSH allogénique après nivolumab. Les 40 patients ont eu un suivi médian de 2,9 mois (de 0 à 22 mois) à partir de la GCSH. <u>Anomalies des valeurs biologiques</u> Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, la proportion de	EC Decision du 19 octobre 2017 EMEA/H/C/3985/II/32 CHMP opinion du 26 avril 2018 EMEA/H/C/3985/II/47 CHMP opinion 9 novembre 2017 EMEA/H/C/3985/II/38 EC Decision du 19 octobre 2017 EMEA/H/C/3985/II/32
---	---	--

Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, la proportion de patients ayant présenté une modification des paramètres biologiques par rapport à l'inclusion vers une anomalie de Grade 3 ou 4 a été la suivante : 4,7% pour les anémies (toutes de Grade 3), 0,6% pour les thrombocytopénies, 9,5% pour les lymphopénies, 0,9% pour les neutropénies, 1,7% pour les augmentations du taux de phosphatases alcalines, 2,6% pour les augmentations du taux d'ASAT, 2,2% pour les augmentations du taux d'ALAT, 0,9% pour les augmentations du taux de bilirubine totale, 0,6% pour les augmentations du taux de créatinine, 2,3% pour les augmentations de l'amylase, 6,5% pour l'augmentation de la lipase, 5,8% pour les hyponatrémies, 1,8% pour les hyperkaliémies, 1,4% pour les hypokaliémies, 1,3% pour les hypercalcémies, 0,7% pour les hypermagnésémies, 0,5% pour les hypomagnésémies, 0,6% pour les hypocalcémies, 1,0% pour les leucopénies, et 0,1% pour les hypernatrémies. Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab, la proportion des patients ayant présenté une aggravation des paramètres biologiques par rapport à l'inclusion vers une anomalie de Grade 3 ou 4 a été la suivante : 2,8% pour les anémies (toutes de Grade 3), 1,2% pour les thrombocytopénies, 0,5% pour les leucopénies, 6,4% pour les lymphopénies, 0,7% pour les neutropénies, 4,1% pour les augmentations du taux de phosphatases alcalines, 11,9% pour les augmentations du taux d'ASAT, 14,6% pour les augmentations du taux d'ALAT, 0,9% pour les augmentations du taux de bilirubine totale, 2,4% pour les augmentations du taux de créatinine, 8,5% pour les augmentations de l'amylase, 18,2% pour l'augmentation de la lipase, 1,3% pour les hypocalcémies, 0,3% chacune pour les hypercalcémies, hyperkaliémies, hypermagnésémies et hypernatrémies, 4,5% pour les hypokaliémies et 9,2% pour les hyponatrémies.	patients ayant présenté une modification des paramètres biologiques par rapport à l'inclusion vers une anomalie de Grade 3 ou 4 a été la suivante : 4,7,5,2% pour les anémies (toutes de Grade 3), 0,6,1,0% pour les thrombocytopénies, 1,0% pour les leucopénies, 10,0,9,5% pour les lymphopénies, 0,9,1,1% pour les neutropénies, 1,7,2,1% pour les augmentations du taux de phosphatases alcalines, 2,7,6% pour les augmentations du taux d'ASAT, 2,2% pour les augmentations du taux d'ALAT, 0,9,1,2% pour les augmentations du taux de bilirubine totale, 0,9,6% pour les augmentations du taux de créatinine, 2,3,3,8% pour les hyperglycémies, 1,0% pour les hypoglycémies, 3,5% pour les augmentations de l'amylase, 6,5,7,9% pour les l'augmentations de la lipase, 5,8,6,4% pour les hyponatrémies, 1,8% pour les hyperkaliémies, 1,5% pour les hypokaliémies, 1,2,3% pour les hypercalcémies, 0,7% pour les hypermagnésémies, 0,5% pour les hypomagnésémies, 0,7,6% pour les hypocalcémies, 1,0% pour les leucopénies, et 0,1% pour les hypernatrémies. Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab, la proportion des patients ayant présenté une aggravation des paramètres biologiques par rapport à l'inclusion vers une anomalie de Grade 3 ou 4 a été la suivante : 2,8% pour les anémies (toutes de Grade 3), 1,2% pour les thrombocytopénies, 0,5% pour les leucopénies, 6,7% pour les lymphopénies, 0,7% pour les neutropénies, 4,3,1% pour les augmentations du taux de phosphatases alcalines, 11,9,12,4% pour les augmentations du taux d'ASAT, 14,6,15,3% pour les augmentations du taux d'ALAT, 0,9,1,2% pour les augmentations du taux de bilirubine totale, 2,4% pour les augmentations du taux de créatinine, 5,3% pour les hyperglycémies, 8,7,5% pour les augmentations de l'amylase, 18,2,19,5% pour l'augmentation de la lipase, 1,2% pour les hypocalcémies, 0,2,3% chacune pour les hypernatrémies et les hypercalcémies, 0,5% pour les hyperkaliémies, 0,3% pour les hypermagnésémies et hypernatrémies, 4,5,4,8% pour les hypokaliémies et 9,5,2% pour les hyponatrémies.	EC Decision du 19 octobre 2017 EMEA/H/C/3985/II/32
5.1 Propriétés pharmacodynamiques		
<u>Efficacité et sécurité clinique</u>	<u>Efficacité et sécurité clinique</u> Sur la base d'un modèle de relations dose/réponse de l'efficacité et de la tolérance, il n'y a pas de différences cliniquement significatives en termes d'efficacité et de tolérance entre la posologie de nivolumab à 240 mg toutes les 2 semaines et à 3 mg/kg toutes les 2 semaines. De plus, sur la base de ces relations, il n'y a pas eu de différences cliniquement significatives entre la posologie de nivolumab à 480 mg toutes les 4 semaines et à 3 mg/kg toutes les 2 semaines dans le mélanome avancé et le CCR.	EC Decision du 23 avril 2018 EMEA/H/C/3985/II/36/G

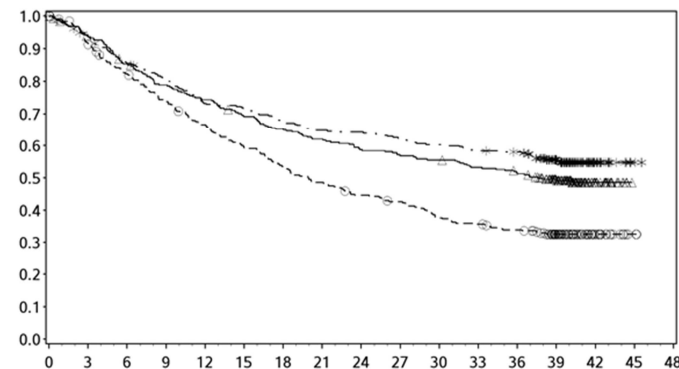
[...]
 Le suivi minimum était de 18 mois. Les données de survie globale n'étaient pas matures au moment de cette analyse. Les résultats de SSP sont présentés dans la Figure 2 (toute la population randomisée), la Figure 3 (au seuil de 5% d'expression de PD-L1) et la Figure 4 (au seuil de 1% d'expression de PD-L1). Les réponses sont synthétisées dans le Tableau 5.
 [...]

[...]
 Le suivi minimum était de 18 mois. Les données de survie globale n'étaient pas matures au moment de cette analyse. Les résultats de SSP (avec un suivi minimum de 18 mois) sont présentés dans la Figure 2 (toute la population randomisée), la Figure 3 (au seuil de 5% d'expression de PD-L1) et la Figure 4 (au seuil de 1% d'expression de PD-L1). Les réponses sont synthétisées dans le Tableau 5.
 [...]

L'analyse finale de la SG a été effectuée lorsque tous les patients avaient un suivi minimum de 28 mois. Les résultats de SG lors d'une analyse complémentaire avec un suivi minimum de 36 mois montrent des résultats cohérents avec l'analyse initiale. Les résultats de SG de cette analyse de suivi sont présentés dans la Figure 5 (ensemble de la population randomisée), dans la Figure 6 (au seuil de 1% d'expression de PD-L1), et dans le Tableau 57 (au seuil de 5% d'expression de PD-L1).

L'analyse de la SG n'a pas été ajustée pour tenir compte des traitements reçus ultérieurement. Dans les bras ayant reçu l'association, nivolumab en monothérapie et ipilimumab, respectivement, 31,8%, 44,3% et 62,2% des patients ont reçu un traitement systémique ultérieur. Dans les bras ayant reçu l'association, nivolumab en monothérapie et ipilimumab, respectivement, 14,6%, 29,1% et 44,1% des patients ont reçu une immunothérapie ultérieure (incluant un traitement anti-PD1, un anticorps anti-CTLA-4 ou une autre immunothérapie).

Figure 5 Survie globale (CA209067) – Suivi minimum de 36 mois



EC Decision du 19 octobre 2017
 EMEA/H/C/3985/II/32

EC Decision du 19 octobre 2017
 EMEA/H/C/3985/II/32

Nombre de sujets à risque

Nivolumab + ipilimumab

31 4	292	265	24 7	2 0	22 1	20 9	20 0	19 8	19 2	18 6	18 0	17 7	13 1	2 7	3	0
---------	-----	-----	---------	--------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	--------	---	---

Nivolumab

31 6	292	265	24 4	2 0	21 3	20 1	19 1	18 1	17 5	17 1	16 3	15 6	12 0	2 8	0	0
---------	-----	-----	---------	--------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	--------	---	---

Ipilimumab

31 4	285	253	22 4	2 0	18 4	16 4	14 4	13 4	12 4	11 4	10 4	10 4	68	2	2	0
---------	-----	-----	---------	--------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	----	---	---	---

Nivolumab+ipilimumab (événements : 139/314), médiane et IC 95% : N.A. (38,18 ; N.A.)

Taux de SG et IC 95% à 12 mois : 73% (68 ; 78), à 24 mois : 64% (59 ; 69) et à 36 mois : 58% (52 ; 63)

—△— Nivolumab (événements : 158/316), médiane et IC 95% : 37,59 mois (29,08 ; N.A.)

Taux de SG et IC 95% à 12 mois : 74% (69 ; 79), à 24 mois : 59% (53 ; 64) et à 36 mois : 52% (46 ; 57)

--○-- Ipilimumab (événements : 206/315), médiane et IC 95% : 19,94 mois (16,85 ; 24,61)

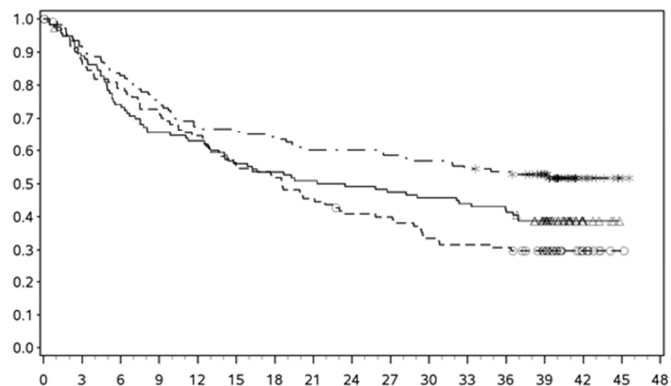
Taux de SG et IC 95% à 12 mois : 67% (61 ; 72), à 24 mois : 45% (39 ; 50) et à 36 mois : 34% (29 ; 39)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab (analyse principale) - HR (IC 95%) : 0,55 (0,45 ; 0,69) ; p-value : <0,0001

Nivolumab vs ipilimumab (analyse principale) - HR (IC 95%) : 0,65 (0,53 ; 0,80) ; p-value : <0,0001

Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab (analyse descriptive) - HR (IC 95%) : 0,85 (0,68 ; 1,07)

Figure 6: Survie globale selon l'expression de PD-L1 : seuil de 1% (CA209067) - suivi minimum de 36 mois



EC Decision du 19 octobre 2017
EMEA/H/C/3985/II/32

Nombre de Sujets à Risque

Nivolumab + Ipilimumab

1	1	1	9	8	8	7	7	7	7	7	6	6	5	1	2	0
2	1	0	1	2	2	9	4	4	2	0	7	5	0	1	2	0
3	3	2														

Nivolumab

1	1	8	7	7	6	6	5	5	5	5	5	4	3	7	0	0
1	0	6	6	3	5	2	9	7	5	3	1	9	7			
7	3															

Ipilimumab

1	9	8	7	7	6	5	5	4	4	3	3	3	2	8	1	0
1	6	7	9	1	1	7	0	4	3	6	4	3	4			
3																

Nivolumab+Ipilimumab (événements : 59/123), médiane et IC 95% : N.A. (26,45 ; N.A.)

—Δ— Nivolumab (événements : 71/117), médiane et IC 95% : 23,46 mois (13,01 ; 36,53)

--O-- Ipilimumab (événements : 77/113), médiane et IC 95% : 18,56 mois (13,67 ; 23,20)

Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab - hazard ratio : 0,59 (0,42 ; 0,82)

Nivolumab vs. Ipilimumab - hazard ratio : 0,84 (0,61 ; 1,16)

Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab - hazard ratio : 0,70 (0,49 ; 0,99)

Tableau 5 7: Résumé de la survie globale selon l'expression de PD-L1 : seuil de 5 % - CA209067 – minimum de suivi de 36 mois

Expre sion tumor ale de PD-L1	n	nivolum ab + ipilimu mab SG médiane (IC 95%)	n	ipilimumab SG médiane (IC 95%)	Hazard Ratio (IC 95%)
<5%	2 1 0	NR (32,72 ; NR)	202	18,40 (13,70 ; 22,51)	0,56 (0,43 ; 0,72)
≥5%	6 8	NR (39,06 ; NR)	75	28,88 (18,10 ; NR)	0,59 (0,36 ; 0,97)
		nivolum ab SG médiane (IC 95%)		ipilimumab SG médiane (IC 95%)	Hazard Ratio (IC 95%)
<5%	2 0 8	35,94 (23,06 ; NR)	202	18,40 (13,70 ; 22,51)	0,68 (0,53 ; 0,87)
≥5%	8 0	NR (35,75 ; NR)	75	28,88 (18,10 ; NR)	0,60 (0,38 ; 0,95)
		nivolum ab + ipilimu mab SG médiane (IC 95%)		nivolumab SG médiane (IC 95%)	Hazard Ratio (IC 95%)
<5%	2 1 0	NR (32,72 ; NR)	208	35,94 (23,06 ; NR)	0,82 (0,62 ; 1,08)

EC Decision du 19 octobre 2017
EMA/H/C/3985/II/32

EC Decision du 19 octobre 2017
EMA/H/C/3985/II/32

Tableau 5 : Réponse objective (CA209067)			
	nivolumab + ipilimumab (n=314)	nivolumab (n=316)	ipilimumab (n=315)
Réponse objective	181 (58%)	138 (44%)	60 (19%)
(IC 95%)	(52,0 ; 63,2)	(38,1 ; 49,3)	(14,9 ; 23,8)
Odds ratio (vs ipilimumab)	6,09	3,40	
(IC 99,5%)	(3,59 ; 10,33)	(2,02 ; 5,72)	
p-value	<0,0001	<0,0001	
Réponse complète (RC)	38 (12%)	31 (10%)	7 (2%)
Réponse partielle (RP)	143 (46%)	107 (34%)	53 (17%)
Maladie stable (MS)	41 (13%)	33 (10%)	69 (22%)
Durée médiane de réponse			
Mois (intervalle)	Non atteint (0* - 24*)	22,3 (0* - 23*)	14,4 (1,4 - 22,3*)
ORR (IC 95%) par niveau d'expression tumorale de PD-L1			
<5%	55% (47,8 ; 61,6) n = 210	41% (34,6 ; 48,4) n = 208	18% (12,8 ; 23,8) n = 202
≥5%	72% (59,9 ; 82,3) n = 68	58% (45,9 ; 68,5) n = 80	21% (12,7 ; 32,3) n = 75
<1%	52% (42,8 ; 61,1) n = 123	33% (24,9 ; 42,6) n = 117	19% (11,9 ; 27,0) n = 113
≥1%	65% (56,4 ; 72,0) n = 155	54% (46,6 ; 62,0) n = 171	19% (13,2 ; 25,7) n = 164

Les deux bras contenant du nivolumab ont démontré un bénéfice en SSP significatif et un ORR plus important comparé à ipilimumab seul, et les résultats de SSP et d'ORR observés à 12 mois de suivi ont été systématiquement démontrés entre les sous-groupes de patients, incluant le statut de performance ECOG à l'inclusion, le statut BRAF, le stade métastatique, l'âge, l'historique en termes de

Tableau 58 : Réponse objective (CA209067)			
	nivolumab + ipilimumab (n=314)	nivolumab (n=316)	ipilimumab (n=315)
Réponse objective	185 (59%)	141 (45%)	60 (19%)
(IC 95%)	(52,0 53,3 ; 64,43,2)	(39,8,1 ; 50,49,3)	(14,9 ; 23,8)
Odds ratio (vs ipilimumab)	6,5099	3,5440	
(IC 99,5%)	(3,8159 ; 11,08)	(2,1002 ; 5,9572)	
p-value	<0,0001	<0,0001	
Réponse complète (RC)	54 (17%)	47 (15%)	14 (4%)
Réponse partielle (RP)	131 (42%)	107 (30%)	46 (15%)
Maladie stable (MS)	36 (12%)	33 (10%)	67 (21%)
Durée médiane de réponse			
Médiane Mois (intervalle)	Non atteint (0* - 33,3*)	22,3 (1,1 - 32,3*)	14,4 (0,4 - 31,522,3*)
Proportion ≥12 mois en durée	64%	70%	53%
Proportion ≥24 mois en durée	50%	49%	32%
ORR (IC 95%) par niveau selon l' d'expression tumorale de PD-L1			
<5%	56% (49,7,28 ; 63,01,6) n = 210	42% (34,635,5 ; 48,449,3) n = 208	18% (12,8 ; 23,8) n = 202
≥5%	74% (59,961,4 ; 82,383,5) n = 68	59% (45,947,2 ; 68,569,6) n = 80	21% (12,7 ; 32,3) n = 75
<1%	55% (42,845,2 ; 61,163,5) n = 123	35% (24,926,5 ; 42,644,4) n = 117	19% (11,9 ; 27,0) n = 113
≥1%	65% (56,457,1 ; 72,69) n = 155	55% (46,647,2 ; 62,69) n = 171	19% (13,2 ; 25,7) n = 164

+ Indique une donnée censurée.

Les deux bras contenant du nivolumab ont démontré un bénéfice en SSP et en SG significatif et un ORR plus important comparé à ipilimumab seul. Les résultats de SSP et d'ORR observés à 182 mois de suivi et les résultats d'ORR et de SG à 28 mois de suivi ont été systématiquement démontrés entre les sous-groupes de patients, incluant le statut de performance ECOG

EC Decision du 19 octobre 2017
EMA/H/C/3985/III/32

métastases cérébrales et le niveau de LDH à l'inclusion. Parmi les 128 patients qui ont arrêté nivolumab en association à l'ipilimumab pour cause d'effets indésirables, la SSP médiane était de 16,7 mois (IC 95% : 10,2 ; NA) et l'ORR était de 69% (88/128) avec 15% (19/128) atteignant une réponse complète. Les deux bras contenant du nivolumab ont démontré des taux de réponse objective plus importants qu'avec l'ipilimumab, indépendamment des niveaux d'expression de PD-L1. Les ORR étaient plus élevés pour l'association du nivolumab et de l'ipilimumab par rapport au nivolumab en monothérapie pour tous les niveaux d'expression tumorale de PD-L1 (Tableau 5). Les durées médianes de réponse pour les patients avec un niveau d'expression tumorale de PD-L1 $\geq$ 5% n'ont pas été atteintes (de 0⁺-22,3 mois⁺) dans le bras en association, 20,8 mois (de 2,8 à 20,8 mois) dans le bras nivolumab en monothérapie et non atteintes (de 1,4 à 19,9 mois⁺) dans le bras ipilimumab. Pour l'expression tumorale de PD-L1 < 5%, les durées médianes de réponses n'ont pas été atteintes (de 0⁺ à 24 mois⁺) dans le bras en association, 22,3 mois (de 0⁺ à 23 mois⁺) dans le bras nivolumab en monothérapie et 18,2 mois (de 1,4 à 19,8 mois⁺) dans le bras ipilimumab en monothérapie. Aucun seuil pour l'expression de PD-L1 ne peut être établi de manière fiable en considérant les critères pertinents de réponse tumorale et de SSP. Les résultats des analyses post-hoc, exploratoires multivariées, indiquent que d'autres caractéristiques du patient et de la tumeur (par exemple le statut de performance ECOG, le stade AJCC, le sexe, la région et la LDH à l'inclusion) peuvent contribuer aux résultats cliniques. <i>Efficacité par statut BRAF</i> : Les patients avec une mutation BRAF[V600] positive et les patients avec un statut BRAF sauvage ayant reçu du nivolumab en association à l'ipilimumab présentaient une SSP médiane de 15,5 mois (IC 95% : 8,0 ; NA) et 11,3 mois (IC 95% : 8,3 ; 22,2), et un ORR de 66,7% (IC 95% : 56,6 ; 75,7 ; n = 102) et 53,3% (IC 95% : 46,3 ; 60,2 ; n = 212), respectivement, alors que ceux ayant reçu du nivolumab en monothérapie présentaient une SSP médiane de 5,6 mois (IC 95% : 2,8 ; 9,3) et 7,1 mois	à l'inclusion, le statut BRAF, le stade métastatique, l'âge, l'historique en termes de métastases cérébrales et le niveau de LDH à l'inclusion. Cette observation a été maintenue pour les résultats de SG avec un suivi minimum de 36 mois. Parmi les 128 patients qui ont arrêté nivolumab en association à l'ipilimumab pour cause d'effets indésirables après 18 mois de suivi, la SSP médiane était de 16,7 mois (IC 95% : 10,2 ; NA). Parmi les 131 patients ayant arrêté l'association pour cause d'effet indésirable après 28 mois de suivi, et l'ORR était de 71,6% (88/128) (93/131) avec 20,1% (26/131) atteignant une réponse complète, et la SG médiane n'était pas atteinte. Les deux bras contenant du nivolumab ont démontré des taux de réponse objective plus importants qu'avec l'ipilimumab, indépendamment des niveaux d'expression de PD-L1. Les ORR étaient plus élevés pour l'association du nivolumab et de l'ipilimumab par rapport au nivolumab en monothérapie pour tous les niveaux d'expression tumorale de PD-L1 (Tableau 8.5) après 28 mois de suivi, avec une meilleure réponse globale de la réponse complète coïncidant avec un meilleur taux de survie. Après 28 mois de suivi, les durées médianes de réponse pour les patients avec un niveau d'expression tumorale de PD-L1 $\geq$ 5% n'ont pas été atteintes (de 0⁺ à 31,6-22,3 mois⁺) dans le bras en association, non atteintes 20,8 mois (de 2,8 à 30,6 20,8 mois) dans le bras nivolumab en monothérapie et non atteintes (de 1,4 à 19,9 30,6 mois⁺) dans le bras ipilimumab. Pour l'expression tumorale de PD-L1 < 5%, les durées médianes de réponses n'ont pas été atteintes (de 0⁺ à 33,3 24 mois⁺) dans le bras en association, 22,3 mois non atteintes (de 0⁺ à 32,3 23 mois⁺) dans le bras nivolumab en monothérapie et 18,2 mois (de 1,4 0,0 à 19,8 31,5 mois⁺) dans le bras ipilimumab en monothérapie. Aucun seuil pour l'expression de PD-L1 ne peut être établi de manière fiable en considérant les critères pertinents de réponse tumorale, et de SSP et de SG. Les résultats des analyses post-hoc, exploratoires multivariées, indiquent que d'autres ont identifié des caractéristiques du patient et de la tumeur (par exemple le statut de performance ECOG, le stade métastatique, LDH à l'inclusion, statut BRAF, statut PD-L1 et le stade AJCC, le sexe), la région et la LDH à l'inclusion) peuvent contribuer aux résultats cliniques en terme de survie. <i>Efficacité par statut BRAF</i> : Après 18 mois de suivi, les patients avec une mutation BRAF[V600] positive et les patients avec un statut BRAF sauvage ayant reçu du nivolumab en association à l'ipilimumab présentaient une SSP médiane de 15,5 mois (IC 95% : 8,0 ; NA) et 11,3 mois (IC 95% : 8,3 ; 22,2), tandis que les patients du bras nivolumab en monothérapie présentaient une SSP médiane de 5,6 mois (IC 95% : 2,8 ; 9,3) et de 7,1 mois (IC 95% : 4,9 ; 14,3), respectivement. Après 28 mois de suivi, les patients avec une mutation BRAF[V600] positive et les patients avec un	EC Decision du 19 octobre 2017 EMEA/H/C/3985/II/32
--	--	---

(IC 95% : 4,9 ; 14,3), et un ORR de 36,7% (IC 95% : 27,2 ; 47,1 ; n = 98) et 46,8% (IC 95% : 40,0 ; 53,6 ; n = 218), respectivement.

Etude de phase 2 randomisée avec nivolumab en association à l'ipilimumab et ipilimumab (CA209069)

L'étude CA209069 était une étude randomisée, de Phase 2, en double-aveugle comparant l'association de nivolumab et d'ipilimumab avec l'ipilimumab seul chez 142 patients atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) avec des critères d'inclusion similaires à ceux de l'étude CA209067 et l'analyse principale chez les patients atteints d'un mélanome de type BRAF sauvage (77% des patients). L'ORR évalué par l'investigateur était de 61% (IC 95% : 48,9 ; 72,4) dans le bras en association (n=72) versus 11% (IC 95% : 3,0 ; 25,4) pour le bras ipilimumab (n=37). Les taux estimés de SG à 12 et 18 mois étaient de 79% (IC 95% : 67 ; 87) et 73% (IC 95% : 61 ; 82), respectivement pour l'association et 62% (IC 95% : 44 ; 75) et 56% (IC 95% : 39 ; 70), respectivement pour ipilimumab. [...]

Lymphome de Hodgkin classique

a tolérance et l'efficacité de nivolumab 3 mg/kg en monothérapie dans le traitement du lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après une GCSA (greffe de cellules souches autologue) et un traitement par brentuximab vedotin ont été évaluées dans deux études multicentriques, en ouvert, monobras (CA209205 et CA209039).

L'étude CA209205 est une étude de phase 2 en cours, en ouvert, multicohorte, monobras avec nivolumab dans le LHc. La cohorte B a inclus 80 patients ayant reçu nivolumab en monothérapie à la dose de 3 mg/kg administrée par voie intraveineuse sur 60 minutes toutes les 2 semaines, après une GCSA ou un traitement par brentuximab vedotin. Les premières évaluations tumorales ont été effectuées 9 semaines après le début du traitement et poursuivies

statut BRAF sauvage ayant reçu du nivolumab en association à l'ipilimumab présentaient un ORR de 67,66,7% (IC 95% : 57,76,6 ; 765,67 ; n = 102) et 54,73,3% (IC 95% : 47,86,83 ; 610,52 ; n = 212), respectivement, alors que ceux ayant reçu du nivolumab en monothérapie présentaient une SSP médiane de 5,6 mois (IC 95% : 2,8 ; 9,3) et 7,1 mois (IC 95% : 4,9 ; 14,3), et un ORR de 36,7% (IC 95% : 27,2 ; 47,1 ; n = 98) et 48,26,8% (IC 95% : 41,40,0 ; 553,06 ; n = 218), respectivement. Après 28 mois de suivi, la SG médiane n'était atteinte dans aucun des bras avec nivolumab, indépendamment du statut BRAF. Les HR de SG pour le nivolumab en association à l'ipilimumab vs. nivolumab en monothérapie étaient de 0,71 (IC 95% : 0,45 ; 1,13) pour les patients avec une mutation BRAF[V600] positive, et de 0,97 (IC 95% : 0,74 ; 1,28) pour les patients avec un statut BRAF sauvage.

Etude de phase 2 randomisée avec nivolumab en association à l'ipilimumab et ipilimumab (CA209069)

L'étude CA209069 était une étude randomisée, de Phase 2, en double-aveugle comparant l'association de nivolumab et d'ipilimumab avec l'ipilimumab seul chez 142 patients atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) avec des critères d'inclusion similaires à ceux de l'étude CA209067 et l'analyse principale chez les patients atteints d'un mélanome de type BRAF sauvage (77% des patients). L'ORR évalué par l'investigateur était de 61% (IC 95% : 48,9 ; 72,4) dans le bras en association (n=72) versus 11% (IC 95% : 3,0 ; 25,4) pour le bras ipilimumab (n=37). Les taux estimés de SG à 12 et 18 mois 2 et 3 ans étaient de 68,79% (IC 95% : 5667 ; 7887) et 61,73% (IC 95% : 49 ; 71), respectivement pour l'association (n = 73) et de 62,53% (IC 95% : 3644 ; 6875) et 44,56% (IC 95% : 2839 ; 670), respectivement pour ipilimumab (n = 37). [...]

Lymphome de Hodgkin classique

La tolérance et l'efficacité de nivolumab 3 mg/kg en monothérapie dans le traitement du lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après une GCSA (greffe de cellules souches autologue) et un traitement par brentuximab vedotin ont été évaluées dans deux études multicentriques, en ouvert, monobras (CA209205 et CA209039).

L'étude CA209205 est une étude de phase 2 en cours, en ouvert, multicohorte, monobras avec nivolumab dans le LHc. Ceci inclut 243 patient qui ont eu une GCSA. La cohorte A a inclus 63 patients (26%) naifs de traitement par brentuximab vedotin ; La cohorte B a inclus 80 patients (33%) ayant reçu un traitement par brentuximab vedotin après échec de GCSA et la cohorte C a inclus 100 patients (41%) ayant reçu un traitement par brentuximab vedotin avant et/ou après GCSA dont 33 patients (14%) ayant reçu un traitement par brentuximab vedotin uniquement avant GCSA. Tous les patients ayant ont reçu nivolumab en monothérapie à la dose de 3 mg/kg administrée par voie intraveineuse sur 60 minutes toutes les

CHMP opinion du 9 novembre 2017
EMA/H/C/3985/II/38

CHMP opinion du 9 novembre 2017
EMA/H/C/3985/II/38

jusqu'à progression ou arrêt du traitement. Le critère principal d'efficacité était l'ORR évalué par un IRRC. Des critères d'efficacité supplémentaires incluaient la durée de réponse.

L'étude CA209039 était une étude de phase 1b, en ouvert, multicentrique, d'escalade de dose et à doses multiples de nivolumab dans des hémopathies malignes en rechute/réfractaires, incluant 23 patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique traités par nivolumab 3mg/kg en monothérapie ; parmi ceux-ci, 15 patients ont reçu un traitement antérieur par brentuximab vedotin comme traitement de secours après une GCSA, similaires à la cohorte B de l'étude CA209205.

[...]

Les données des 80 patients de la cohorte B de l'étude CA209205 et des 15 patients de l'étude CA209039 ayant reçu un traitement antérieur par brentuximab vedotin après une GCSA ont été intégrées. Les caractéristiques à l'inclusion étaient similaires dans les deux études (voir le tableau 10 ci-dessous)

Tableau 10: Caractéristiques des patients à l'inclusion dans la cohorte B de l'étude CA209205 et l'étude CA209039

	Cohorte B de l'étude CA209205 et étude CA209039 (n = 95)	Cohorte B ^a de l'étude CA209205 (n = 80)	Etude CA209039 (n = 15)
Age médian, en année (intervalle)	37,0 (18–72)	37,0 (18–72)	40,0 (24–54)
Sexe	61 (64%)M / 34 (36%)F	51 (64%)M / 29 (36%)F	10 (67%)M / 5 (33%)F
Statut ECOG			
0	49 (52%)	42 (52,5%)	7 (47%)
1	46 (48%)	38 (47,5%)	8 (53%)

2 semaines, après une GCSA ou un traitement par brentuximab vedotin. Les premières évaluations tumorales ont été effectuées 9 semaines après le début du traitement et poursuivies jusqu'à progression ou arrêt du traitement. Le critère principal d'efficacité était l'ORR évalué par un IRRC. Des critères d'efficacité supplémentaires incluaient la durée de réponse, SSP et survie globale

L'étude CA209039 était est une étude de phase 1b, en ouvert, multicentrique, d'escalade de dose et à doses multiples de nivolumab dans des hémopathies malignes en rechute/réfractaires, incluant 23 patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique LH traités par nivolumab 3mg/kg en monothérapie ; parmi ceux-ci, 15 patients ont reçu un traitement antérieur par brentuximab vedotin comme traitement de secours après une GCSA, similaires à la cohorte B de l'étude CA209205. [...]

Les données des 80 patients de la cohorte B de l'étude CA209205 et des 15 patients de l'étude CA209039 ayant reçu un traitement antérieur par brentuximab vedotin après une GCSA ont été intégrées. Les données complémentaires de 100 patients de la cohorte C de l'étude CA209205 ayant reçu un traitement par brentuximab vedotin avant et/ou après GCSA sont également présentées. Les caractéristiques à l'inclusion étaient similaires dans les deux études et cohortes (voir le tableau 1013 ci-dessous)

Tableau 1013: Caractéristiques des patients à l'inclusion dans la cohorte B, cohorte C de l'étude CA209205 et l'étude CA209039

	Cohorte B de l'étude CA209205 et étude CA209039 (n = 95)	Cohorte B ^a de l'étude CA209205 (n = 80)	Etude CA209039 (n = 15)	Cohorte C ^b de l'étude CA209205 (n = 100)
Age médian, en année (intervalle)	37,0 (18–72)	37,0 (18–72)	40,0 (24–54)	32,0 (19–69)
Sexe	61 (64%)M / 34 (36%)F	51 (64%)M / 29 (36%)F	10 (67%)M / 5 (33%)F	56 (56%) M / 44 (44%) F

CHMP opinion du 9 novembre 2017
EMA/H/C/3985/II/38

≥5 lignes de traitement systémique antérieur	49 (52%)	39 (49%)	10 (67%)
GCSA antérieure			
1	87 (92%)	74 (92,5%)	13 (87%)
≥2	8 (8%)	6 (7,5%)	2 (13%)
Médiane en nombre d'années entre la greffe la plus récente et la première dose de traitement à l'étude (min-max)	3,5 (0,2–19,0)	3,4 (0,2–19,0)	5,6 (0,5–15,0)

^a 18/80 (25%) des patients de la cohorte B de l'étude CA209205 ont présenté des symptômes B à l'inclusion

L'efficacité dans les deux études a été évaluée par le même IRRC. Les résultats sont présentés dans le tableau 11.

	Cohorte B ^a de l'étude CA209205 et CA209039 (n = 95)	Cohorte B ^a de l'étude CA209205 (n = 80)	CA209039 (n = 15)
Taux de réponse objective; (IC 95%)	63 (66%) ; (56 ; 76)	54 (68%) ; (56 ; 78)	9 (60%) ; (32 ; 84)
Taux de Réponse complète; (IC 95%)	6 (6%) ; (2 ; 13)	6 (8%) ; (3 ; 16)	0 (0%) ; (0 ; 22)
Taux de Réponse Partielle; (IC 95%)	57 (60%) ; (49 ; 70)	48 (60%) ; (48 ; 71)	9 (60%) ; (32 ; 84)

Statut ECOG				
0	49 (52%)	42 (52,5%)	7 (47%)	50 (50%)
1	46 (48%)	38 (47,5%)	8 (53%)	50 (50%)
≥5 lignes de traitements systémiques antérieurs	49 (52%)	39 (49%)	10 (67%)	30 (30%)
Radiothérapie antérieure	72 (76%)	59 (74%)	13 (87%)	69 (69%)
GCSA antérieure				
1	87 (92%)	74 (92,5%)	13 (87%)	100 (100%)
≥2	8 (8%)	6 (7,5%)	2 (13%)	0 (0%)
Médiane en nombre d'années entre la greffe la plus récente et la première dose de traitement à l'étude (min-max)	3,5 (0,2–19,0)	3,4 (0,2–19,0)	5,6 (0,5–15,0)	1,7 (0,2-17,0%)

^a 18/80 (2,5%) des patients de la cohorte B de l'étude CA209205 ont présenté des symptômes B à l'inclusion.

^b 25/100 (25%) des patients de la cohorte C de l'étude CA209205 ont présenté des symptômes B à l'inclusion.

L'efficacité dans les deux études a été évaluée par le même IRRC. Les résultats sont présentés dans le tableau 114

	Cohorte B ^a de l'étude CA209205 et CA209039 (n = 95/12,0)	Cohorte B ^a de l'étude CA209205 (n = 80/12,0)	CA209039 (n = 15/12,0)
Nombre (n) / Suivi minimum (mois)			
Taux de Réponse objective; n (%) (IC 95%)	63 (66%) ; (56 ; 76)	54 (68%) ; (56 ; 78)	9 (60%) ; (32 ; 84)
Taux de Réponse complète; (RC), (%) (IC 95%)	6 (6%) ; (2 ; 13)	6 (8%) ; (3 ; 16)	0 (0%) ; (0 ; 22)

CHMP opinion du 9 novembre 2017
EMA/H/C/3985/II/38

Maladie stable, n (%)	22 (23)	17 (21)	5 (33)
Durée médiane de réponse (mois)^b (IC 95%) Min, Max	13,1 (9,5- NE) 0,0+- 23,1+	13,1 (8,7- NE) 0,0+- 14,2+	12,0 (1,8- NE) 1,8- 23,1+
Délai médian de réponse (mois) Min, Max	2,0 0,7-11,1	2,1 1,6-11,1	0,8 0,7-4,1
Durée médiane de suivi (mois) Intervalle (mois)	15,8 (1,9-27,6)	15,4 (1,9-18,5)	21,9 (11,2-27,6)
SSP à 12 mois (IC 95%)	57 (45 ; 68)	55 (41 ; 66)	69 (37 ; 88)

^a Le suivi était en cours lors de la soumission des données

^b Données incertaines en raison de la durée de réponse limitée pour la cohorte B résultant de la censure.

NE = non estimable

Taux de Réponse Partielle; (RP), (%) (IC 95%)	57 (60%) ; (49 ; 70)	48 (60%) ; (48 ; 71)	9 (60%) ; (32 ; 84)
Maladie stable, n (%)	22 (23)	17 (21)	5 (33)
Durée médiane de réponse (mois)^b (IC 95%) Min, Max Intervalle	13,1 (9,5- NE) 0,0+- 23,1+	13,1 (8,7- NE) 0,0+- 14,2+	12,0 (1,8- NE) 1,8- 23,1+
Délai médian de réponse (mois) Mois (intervalle) Min, Max	2,0 (0,7-11,1)	2,1 (1,6-11,1)	0,8 (0,7-4,1)
Durée médiane de suivi (mois) Mois (intervalle) (mois)	15,8 (1,9-27,6)	15,4 (1,9-18,5)	21,9 (11,2-27,6)
Survie Sans Progression à 12 mois			
Taux à 12 mois (IC 95%)	57 (45 ; 68)	55 (41 ; 66)	69 (37 ; 88)

^a Le suivi était en cours lors de la soumission des données

^b Données incertaines en raison de la durée de réponse limitée pour la cohorte B résultant de la censure.

NE = non estimable

Les données de suivi à long terme de la cohorte B (minimum 20,5 mois) et d'efficacité de la cohorte C de l'étude CA209205 sont présentées ci-après dans le Tableau 15

Tableau 15 : Mise à jour des résultats d'efficacité chez les patients atteints de lymphome de Hodgkin classique en rechute/réfractaire sur un suivi à long terme de l'étude CA209205

Nombre (n)/ suivi minimum (mois)	Cohorte B ^a de l'étude CA209205	Cohorte C ^a de l'étude CA209205
	(n = 80/20,5)	(n = 100/13,7) ^b
Réponse Objective, n (%) ; (IC 95%)	54 (68%) ; (56 ; 78)	73 (73%) ; (63 ; 81)
Réponse Complète (RC), n (%) ; (IC 95%)	10 (13%) ; (6 ; 22)	12 (12%) ; (6 ; 20)
Réponse Partielle (RP), n (%) ; (IC 95%)	44 (55%) ; (44 ; 66)	61 (61%) ; (51 ; 71)
Maladie stable, n (%)	17 (21)	15 (15%)
Durée de réponse chez tous les répondeurs (mois)^c		
Médiane (IC 95%)	15,9 (7,8 ; 20,3)	14,5 (9,5 ; 16,6)
Intervalle	0,0 ^c -21,0 ^c	(0,0+ ; 16,8+)
Durée de réponse en RC (mois)		
Médiane (IC 95%)	20,3 (3,8 ; NE)	14,5 (8,2 ; NE)

CHMP opinion du 9 novembre 2017
EMEA/H/C/3985/II/38

CHMP opinion du 9 novembre 2017
 EMEA/H/C/3985/II/38

Neuf patients ont reçu une greffe en traitement ultérieur (6 dans l'étude CA209205 et 3 dans l'étude CA209039). Dans une analyse post-hoc des 80 patients de la cohorte B de l'étude CA209205, il a été observé que 37 d'entre eux n'ont pas répondu au traitement antérieur par brentuximab vedotin. Parmi ces 37 patients, le traitement par nivolumab a permis d'atteindre un ORR de 59,5% (22/37). La durée médiane de réponse était de 13,14 mois (13,14; N.A) pour les 22 répondeurs au nivolumab n'ayant pas atteint de réponse avec le traitement antérieur par brentuximab vedotin. Les symptômes B étaient présents à l'inclusion chez 25% (18/80) des patients de la cohorte B de l'étude CA209205. Le traitement par nivolumab a provoqué une résolution rapide des symptômes B chez 88,9% (16/18) des patients avec un délai médian de résolution de 1,9 mois.	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Intervalle</td><td>1,6+-21,0+</td><td>(0,0+ ; 16,5+)</td></tr> <tr> <td>Durée de réponse en RP (mois)^a</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Médiane (IC 95%)</td><td>10,6 (6,8 ; 18,0)</td><td>13,2 (9,4 ; 16,6)</td></tr> <tr> <td>Intervalle</td><td>0,0^c-20,7^a</td><td>(0,0+ ; 16,8^b)</td></tr> <tr> <td>Durée médiane de réponse</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Mois (intervalle)</td><td>2,2 (1,6-9,1)</td><td>2,1 (0,8 ; 8,6)</td></tr> <tr> <td>Durée médiane de suivi</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Mois (intervalle)</td><td>22,7 (1,9-27,2)</td><td>16,2 (1,4 ; 20,4)</td></tr> <tr> <td>Survie sans progression</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Taux à 12 mois (IC 95%)</td><td>51 (38 ; 62)</td><td>49 (37 ; 60)</td></tr> <tr> <td>Taux à 18 mois (IC 95%)</td><td>47 (35 ; 59)</td><td>-</td></tr> <tr> <td>Survie globale</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Médiane</td><td>Non Atteinte</td><td>Non Atteinte</td></tr> <tr> <td>Taux à 12 mois (IC 95%)</td><td>95 (87 ; 98)</td><td>90 (82 ; 94)</td></tr> <tr> <td>Taux à 18 mois (IC 95%)</td><td>91 (82 ; 96)</td><td>-</td></tr> </tbody> </table> "+" indique une donnée censurée. ^a Le suivi était en cours lors de la soumission des données ^b Patients de la Cohorte C (n = 33) ayant reçu un traitement par brentuximab vedotin uniquement avant GCSA ont obtenu une ORR de 70% (IC 95% : 51 ; 84), RC de 15% (IC 95% : 5 ; 32), RP de 55% (IC 95% : 36 ; 72), durée médiane de réponse était de 13,2 mois (IC 95% : 8,2 ; NE) ^c Déterminé pour les patients avec RC ou RP NE = non estimable Les symptômes B étaient présents à l'inclusion chez 22% (53/243) des patients de l'étude CA209205. Le traitement par nivolumab a provoqué une résolution rapide des symptômes B chez 88,7% (47/53) des patients avec un délai médian de résolution de 1,9 mois. Neuf patients ont reçu une greffe en traitement ultérieur (6 dans l'étude CA209205 et 3 dans l'étude CA209039). Dans une analyse post-hoc des 80 patients de la cohorte B de l'étude CA209205, il a été observé que 37 d'entre eux n'ont pas répondu au traitement antérieur par brentuximab vedotin. Parmi ces 37 patients, le traitement par nivolumab a permis d'atteindre un ORR de 59,5% (22/37). La durée médiane de réponse était de 18,0 mois (6,6; NE) pour les 22 répondeurs au nivolumab n'ayant pas atteint de réponse avec le traitement antérieur par brentuximab vedotin. Les symptômes B étaient présents à l'inclusion chez 25% (18/80) des patients de la cohorte B de l'étude CA209205. Le traitement par nivolumab a provoqué une résolution rapide des symptômes B chez 88,9% (16/18) des patients avec un délai médian de résolution de 1,9 mois.	Intervalle	1,6+-21,0+	(0,0+ ; 16,5+)	Durée de réponse en RP (mois)^a			Médiane (IC 95%)	10,6 (6,8 ; 18,0)	13,2 (9,4 ; 16,6)	Intervalle	0,0 ^c -20,7 ^a	(0,0+ ; 16,8 ^b)	Durée médiane de réponse			Mois (intervalle)	2,2 (1,6-9,1)	2,1 (0,8 ; 8,6)	Durée médiane de suivi			Mois (intervalle)	22,7 (1,9-27,2)	16,2 (1,4 ; 20,4)	Survie sans progression			Taux à 12 mois (IC 95%)	51 (38 ; 62)	49 (37 ; 60)	Taux à 18 mois (IC 95%)	47 (35 ; 59)	-	Survie globale			Médiane	Non Atteinte	Non Atteinte	Taux à 12 mois (IC 95%)	95 (87 ; 98)	90 (82 ; 94)	Taux à 18 mois (IC 95%)	91 (82 ; 96)	-	CHMP opinion du 9 novembre 2017 EMEA/H/C/3985/II/38
Intervalle	1,6+-21,0+	(0,0+ ; 16,5+)																																													
Durée de réponse en RP (mois)^a																																															
Médiane (IC 95%)	10,6 (6,8 ; 18,0)	13,2 (9,4 ; 16,6)																																													
Intervalle	0,0 ^c -20,7 ^a	(0,0+ ; 16,8 ^b)																																													
Durée médiane de réponse																																															
Mois (intervalle)	2,2 (1,6-9,1)	2,1 (0,8 ; 8,6)																																													
Durée médiane de suivi																																															
Mois (intervalle)	22,7 (1,9-27,2)	16,2 (1,4 ; 20,4)																																													
Survie sans progression																																															
Taux à 12 mois (IC 95%)	51 (38 ; 62)	49 (37 ; 60)																																													
Taux à 18 mois (IC 95%)	47 (35 ; 59)	-																																													
Survie globale																																															
Médiane	Non Atteinte	Non Atteinte																																													
Taux à 12 mois (IC 95%)	95 (87 ; 98)	90 (82 ; 94)																																													
Taux à 18 mois (IC 95%)	91 (82 ; 96)	-																																													
5.2 Propriétés pharmacocinétiques																																															
[...] La clairance de nivolumab a augmenté avec l'augmentation du poids des patients. La dose normalisée en fonction du poids a entraîné un état d'équilibre approximativement uniforme quelles que soient les concentrations, sur une large fourchette	[...] La clairance de nivolumab a augmenté avec l'augmentation du poids des patients. La dose normalisée en fonction du poids a entraîné un état d'équilibre approximativement uniforme quelles que soient les concentrations, sur une large fourchette de poids (34-162 kg).	EC Decision du 23 avril 2018 EMEA/H/C/3985/II/36/G																																													

de poids (34-162 kg). [...] Nivolumab en association à l'ipilimumab : La moyenne géométrique de la clairance, le Vss (Volume de distribution à l'équilibre) et la demi-vie terminale de nivolumab étaient de 9,83 mL/h, 7,62 L et 24,1 jours, respectivement. Lorsqu'il est administré en association, la clairance de nivolumab est augmentée de 35% tandis qu'il n'y a pas eu d'effet sur la clairance de l'ipilimumab. Lorsqu'il est administré en association, la clairance de nivolumab est augmentée de 25% en présence d'anticorps anti-nivolumab. Il n'y a pas eu d'effet des anticorps anti-ipilimumab sur la clairance de l'ipilimumab.	[...] Nivolumab en association à l'ipilimumab : Lorsque nivolumab 1 mg/kg était administré en association à ipilimumab 3 mg/kg, La moyenne géométrique de la clairance, le Vss (Volume de distribution à l'équilibre) et la demi-vie terminale de nivolumab a augmenté de 29%. étaient de 9,83 mL/h, 7,62 L et 24,1 jours, respectivement. Lorsqu'il est administré en association, la clairance de nivolumab est augmentée de 35% tandis qu'il Le nivolumab n'y a pas eu d'effet sur la clairance de l'ipilimumab. Lorsqu'il est administré en association, la clairance de nivolumab est augmentée de 245% en présence d'anticorps anti-nivolumab. Il n'y a pas eu d'effet des anticorps anti-ipilimumab sur la clairance de l'ipilimumab.	EC Decision du 19 octobre 2017 EMA/H/C/3985/II/32
6.3 Durée de conservation		
Flacon non ouvert 2 ans.	Flacon non ouvert Flacons de 40 mg/4 mL et 100 mg/10 mL : 2 3 ans. Flacon de 240 mg/24 mL : 2 ans	CHMP opinion du 22 décembre 2017 EMA/H/C/3985/IB/45G CHMP opinion du 17 mai 2018 EMA/H/C/3985/II/51/G
6.4 Précautions particulières de conservation		
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière. Pour les conditions de conservation après préparation de la perfusion, voir rubrique Durée de conservation.	A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière. Le flacon non ouvert peut être conservé à température ambiante contrôlée jusqu'à 25°C et à la lumière ambiante jusqu'à 48 heures. Pour les conditions de conservation après préparation de la perfusion, voir rubrique 6.3.	CHMP opinion du 12 janvier 2018 EMA/H/C/3985/IB/46
6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur		
4 mL de solution à diluer stérile en flacon de 10 mL (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyl enrobé) et d'un opercule amovible (aluminium). Boîte de 1 flacon. 10 mL de solution à diluer stérile en flacon de 10 mL (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyl enrobé) et d'un opercule amovible (aluminium). Boîte de 1 flacon.	4 mL de solution à diluer stérile en flacon de 10 mL (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyl enrobé) et d'un opercule amovible (aluminium). Boîte de 1 flacon. 10 mL de solution à diluer stérile en flacon de 10 mL (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyl enrobé) et d'un opercule amovible (aluminium). Boîte de 1 flacon. 24 mL de solution à diluer stérile en flacon de 25 mL (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyl enrobé) et d'un opercule amovible (aluminium). Boîte de 1 flacon.	CHMP opinion du 17 mai 2018 EMA/H/C/3985/II/51/G
6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation		
Préparation et administration Calcul de la dose	Préparation et administration Calcul de la dose Plus d'un flacon de solution à diluer d'OPDIVO peut être nécessaire pour administrer la dose totale au patient. Nivolumab en monothérapie : La dose prescrite pour le patient est de 240 mg ou 480 mg, administrés	EC Decision du 23 avril 2018 EMA/H/C/3985/II/36/G

La dose prescrite au patient est donnée en mg/kg. En fonction de cette dose prescrite, calculer la dose totale à administrer. Plus d'un flacon de solution à diluer d'OPDIVO peut être nécessaire pour administrer la dose totale pour le patient. [...] <u>Préparation de la perfusion</u> S'assurer d'opérer dans des conditions aseptiques lorsque vous préparez la perfusion. OPDIVO peut être utilisé en administration intraveineuse, soit : - sans dilution, après transfert dans un récipient pour perfusion en utilisant une seringue stérile appropriée; ou - après dilution, à des concentrations allant jusqu'à 1 mg/mL. La concentration finale de la perfusion doit être comprise entre 1 et 10 mg/mL. La solution à diluer d'OPDIVO peut être diluée avec soit : - une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ; ou - une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5%) <u>Administration</u> La perfusion d'OPDIVO ne doit pas être administrée en IV rapide ni en bolus IV. Administrer la perfusion d'OPDIVO par voie intraveineuse sur une période de 60 minutes.	indépendamment du poids du patient, en fonction de l'indication (voir rubrique 4.2). <u>Nivolumab en association à l'ipilimumab :</u> La dose prescrite au patient est donnée en mg/kg. En fonction de cette dose prescrite, calculer la dose totale à administrer. Plus d'un flacon de solution à diluer d'OPDIVO peut être nécessaire pour administrer la dose totale pour le patient. [...] <u>Préparation de la perfusion</u> S'assurer d'opérer dans des conditions aseptiques lorsque vous préparez la perfusion. OPDIVO peut être utilisé en administration intraveineuse, soit : - sans dilution, après transfert dans un récipient pour perfusion en utilisant une seringue stérile appropriée; ou - après dilution, à des concentrations allant jusqu'à 1 mg/mL selon les instructions suivantes : - la concentration finale de la perfusion doit être comprise entre 1 et 10 mg/mL. - 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. - La solution à diluer d'OPDIVO peut être diluée avec soit : - une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ; ou - une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5%) <u>Administration</u> La perfusion d'OPDIVO ne doit pas être administrée en IV rapide ni en bolus IV. Administrer la perfusion d'OPDIVO par voie intraveineuse sur une période de 30 ou 60 minutes <u>selon la posologie.</u>	EC Decision du 23 avril 2018 EMEA/H/C/3985/II/36/G EC Decision du 23 avril 2018 EMEA/H/C/3985/II/36/G
8 Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché		
EU/1/15/1014/001 <u>EU/1/15/1014/002</u>	EU/1/15/1014/001 <u>EU/1/15/1014/002</u> <u>EU/1/15/1014/003</u>	CHMP opinion du 17 mai 2018 EMEA/H/C/3985/II/51/G