

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
5 FEVRIER 2020

nivolumab
OPDIVO 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

Modifications de l'AMM

► **L'essentiel**

Avis favorable au maintien du remboursement en monothérapie, dans le traitement adjuvant du mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou métastatique (pour plus de précisions, cf. AMM).

01 CONTEXTE

Il s'agit de modifications du RCP de la spécialité OPDIVO 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion. Les modifications datées du 21 octobre 2019 sont relatives **au remplacement de la posologie de OPDIVO adaptée au poids du patients (3 mg/kg toutes les 2 semaines) par une posologie à dose fixe ou « flat dose » de 240 mg toutes les 2 semaines (perfusion IV de 30 min) ou 480 mg toutes les 4 semaines (perfusion IV de 60 min)**, dans l'indication « en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète ». Pour rappel, OPDIVO en monothérapie est déjà administré à dose fixe dans ses autres indications.¹ D'autres modifications font l'objet d'une mise à jour du RCP, notamment l'ajout d'effets indésirables et l'actualisation de résultats d'étude.

02 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

Les rubriques du RCP modifiées suite au changement de posologie sont les suivantes :

- « 4.2. Posologie et mode d'administration »
- « 5.1. Propriétés pharmacodynamiques »
- « 6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation »

Un tableau comparatif reprenant les modifications de la posologie ainsi que les autres modifications intervenues depuis la dernière évaluation de OPDIVO par la commission de la Transparence est présenté en annexe.

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses conclusions précédentes (avis du 5 décembre 2018). Néanmoins, elle rappelle que la modification de la posologie d'OPDIVO repose sur une modélisation de la relation dose-exposition dans le traitement adjuvant du mélanome en monothérapie. En effet, aucune donnée clinique d'efficacité et de tolérance de nivolumab à la posologie fixe de 240 mg toutes les 2 semaines ou 480 mg toutes les 4 semaines n'est disponible dans cette indication où le nivolumab a été évalué à des doses proportionnelles au poids du patient. Dans ce contexte, la Commission questionne l'utilisation d'une posologie fixe quel que soit le poids du patient, en particulier considérant les patients de moins de 80 kg pour lesquels une dose inférieure à 240 mg toutes les 2 semaines pouvait être prescrite avant la modification du RCP. Elle aurait souhaité que soit conservée dans l'AMM la possibilité de prescrire en mg/kg.

¹ HAS. Avis d'OPDIVO du 5 décembre 2018 : modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP.

04 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 5 février 2020
Présentations concernées	<u>OPDIVO 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion</u> Boite de 1 flacon de 4 ml (CIP : 34009 550 057 9 7) Boite de 1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 550 058 0 3) Boite de 1 flacon de 24 ml (CIP : 34009 550 555 7 0)
Demandeur	BRISTOL-MYERS SQUIBB
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date du rectificatif de l'AMM : 21/10/2019 (procédure centralisée) : Variation de type II approuvant un nouveau schéma posologique à dose fixe dans l'indication du traitement adjuvant du mélanome en monothérapie : posologie à 240 mg toutes les 2 semaines ou 480 mg toutes les 4 semaines.

ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP DE OPDIVO 10 MG/ML, SOLUTION A DILUER POUR PERFUSION

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, les modifications apportées au RCP sont les suivantes :

Date du rectificatif d'AMM	Rubriques du RCP impactées	Modification du libellé
Variation IAIN (IG-1059) du 15/02/2019	7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Changement d'adresse du titulaire de l'AMM
EC Décision du 28/03/2019 Procédure : PSUSA/10379/201807 (PSUR 7)	4.8 Effets indésirables	Ajout des effets indésirables de méningite aseptique et de sarcoïdose. Ajout d'une précision sur les effets indésirables d'anémies
EC Decision du 27/05/2019 Variation II/0060/G	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	Ajout des résultats des études CA209171 et CA209172
Variation IAIN-068 du 07/06/2019	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi 4.8 Effets indésirables	Ajout du signal d'hypoparathyroïdisme
EC Décision du 26/09/2019 Procédure : PSUSA/10379/201901 (PSUR 8)	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	Précision concernant les colites d'origine immunologique
EC Decision du 21/10/2019 Variation II-069	4.2 Posologie et mode d'administration 5.1 Propriétés pharmacodynamiques 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation	Modification de la dose recommandée dans l'indication traitement adjuvant du mélanome

Tableau comparatif des rubriques clés du RCP entre le rectificatif d'AMM datant du 11/01/2019

et le dernier rectificatif d'AMM approuvé le 21/10/2019

OPDIVO® - Ancien RCP (en vigueur au 11 janvier 2019) (seules les rubriques modifiées sont notées dans cette colonne)	OPDIVO® - RCP en vigueur (approuvé le 21/10/2019) (seules les rubriques modifiées sont notées dans cette colonne)	Date du rectificatif d'AMM																								
4.2 Posologie et mode d'administration																										
<p>[...]</p> <p><u>Posologie</u></p> <p><i>OPDIVO en monothérapie</i></p> <p>La dose recommandée d'OPDIVO est soit de 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.</p> <p>Tableau 1: Dose recommandée et temps de perfusion pour l'administration intraveineuse de nivolumab en monothérapie</p> <table border="1" data-bbox="183 778 869 1337"> <thead> <tr> <th>Indication*</th> <th>Dose recommandée et temps de perfusion</th> </tr> </thead> <tbody> <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> </tbody> </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	<p>[...]</p> <p><u>Posologie</u></p> <p><i>OPDIVO en monothérapie</i></p> <p>La dose recommandée d'OPDIVO est soit de 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.</p> <p>Tableau 1: Dose recommandée et temps de perfusion pour l'administration intraveineuse de nivolumab en monothérapie</p> <table border="1" data-bbox="898 778 1583 1337"> <thead> <tr> <th>Indication*</th> <th>Dose recommandée et temps de perfusion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mélanome (avancé ou traitement adjuvant)</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> </tbody> </table>	Indication*	Dose recommandée et temps de perfusion	Mélanome (avancé ou traitement adjuvant)	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	<p>EC Decision du 21/10/2019 Variation type II-069</p>
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																									
Indication*	Dose recommandée et temps de perfusion																									
Mélanome (avancé ou traitement adjuvant)	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	Carcinome Urothélial	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes	<p>EC Decision du 21/10/2019 Variation type II-069</p> <p>EC Decision du 21/10/2019 Variation type II-069</p> <p>EC Decision du 21/10/2019 Variation type II-069</p>
<p>* Conformément à l'indication en monothérapie en rubrique 4.1.</p> <p>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.</p> <p><u>Traitement adjuvant du mélanome</u> La dose recommandée d'OPDIVO est de 3 mg/kg de nivolumab administrée en perfusion intraveineuse sur 60 minutes toutes les 2 semaines.</p> <p>Pour un traitement adjuvant, la durée maximale du traitement par OPDIVO est de 12 mois.</p> <p>[...]</p> <p><i>Carcinome à cellules rénales</i></p> <p>[...]</p> <p>Le traitement par OPDIVO, que ce soit en monothérapie ou en association à l'ipilimumab, doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement.</p> <p>[...]</p> <p><u>Populations particulières</u></p>		<p>* Conformément à l'indication en monothérapie en rubrique 4.1.</p> <p>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.</p> <p><u>Traitement adjuvant du mélanome</u> La dose recommandée d'OPDIVO est de 3 mg/kg de nivolumab administrée en perfusion intraveineuse sur 60 minutes toutes les 2 semaines.</p> <p>Pour un traitement adjuvant, la durée maximale du traitement par OPDIVO est de 12 mois.</p> <p>[...]</p> <p><i>Carcinome à cellules rénales</i></p> <p>[...]</p> <p><u>Durée du traitement</u> Le traitement par OPDIVO, que ce soit en monothérapie ou en association à l'ipilimumab, doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement.</p> <p>Pour le traitement en adjuvant, la durée maximale du traitement avec OPDIVO est de 12 mois.</p> <p>[...]</p> <p><u>Populations particulières</u></p>		

<p><i>Patients âgés</i></p> <p>Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans) (voir rubrique 5.2). Les données des patients âgés de 75 ans ou plus dans le CBNPC, le SCCHN, le mélanome adjuvant et en première ligne dans le CCR sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population (voir rubriques 4.8 et 5.1).</p>	<p><i>Patients âgés</i></p> <p>Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans) (voir rubrique 5.2). Les données des patients âgés de 75 ans ou plus dans le le CBNPC, le SCCHN, le mélanome adjuvant et en première ligne dans le CCR sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population (voir rubriques 4.8 et 5.1).</p>	<p>EC Decision du 27/05/2019 Variation type II-060</p>
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p>		
<p>[...]</p> <p><u>Colite d'origine immunologique</u></p> <p>Des diarrhées ou des colites sévères ont été observées avec nivolumab en monothérapie ou nivolumab en association à l'ipilimumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour déceler l'apparition de diarrhées et d'autres symptômes de colites, tels que des douleurs abdominales et la présence de mucus ou de sang dans les selles. Une étiologie infectieuse et toute autre pathologie liée à la maladie doivent être éliminées.</p>	<p>[...]</p> <p><u>Colite d'origine immunologique</u></p> <p>Des diarrhées ou des colites sévères ont été observées avec nivolumab en monothérapie ou nivolumab en association à l'ipilimumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour déceler l'apparition de diarrhées et d'autres symptômes de colites, tels que des douleurs abdominales et la présence de mucus ou de sang dans les selles. Une étiologie infectieuse et toute autre pathologie liée à la maladie doivent être éliminées. Une infection / réactivation du cytomégalovirus (CMV) a été rapportée chez des patients ayant des colites d'origine immunologique réfractaires aux corticoïdes. Les étiologies infectieuses et autres des diarrhées doivent être exclues, par conséquent, des tests de biologie appropriés et des examens complémentaires doivent être effectués. Si le diagnostic de colite d'origine immunologique réfractaire aux corticoïdes est confirmé, l'ajout d'un agent immunosuppresseur alternatif au traitement par corticoïdes ou le remplacement du traitement par corticoïdes doivent être envisagés.</p>	<p>EC Décision du 26/09/2019 PSUSA/10379/201901</p>
<p>[...]</p> <p><u>Autres effets indésirables d'origine immunologique</u></p> <p>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, myasthénie grave,</p>	<p>[...]</p> <p><u>Autres effets indésirables d'origine immunologique</u></p> <p>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, myasthénie grave,</p>	

<p>syndrome myasthénique, méningite aseptique, 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).</p>	<p>syndrome myasthénique, méningite aseptique, encéphalite, gastrite, sarcoïdose, duodénite, myosite, myocardite et rhabdomyolyse. Des cas de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada et d'hypoparathyroïdie ont été rapportés après commercialisation (voir rubrique 4.8).</p>	<p>Variation IAIN-068 du 07/06/2019</p>
<p>[...]</p>	<p>[...]</p>	
<p><u>Précautions spécifiques à la maladie</u></p>	<p><u>Précautions spécifiques à la maladie</u></p>	
<p><i>Mélanome avancé</i></p>	<p><i>Mélanome avancé</i></p>	
<p>Les patients présentant un score de performance initial ≥ 2, des métastases cérébrales actives ou une maladie auto-immune, ainsi que les patients qui avaient reçu un traitement immunosuppresseur par voie systémique avant l'entrée dans l'étude ont été exclus des études cliniques de nivolumab ou de nivolumab en association à l'ipilimumab (voir rubriques 4.5 et 5.1). Les patients ayant un mélanome oculaire/uvéal ont été exclus des études cliniques conduites dans le mélanome. De plus, les patients ayant eu un effet indésirable de Grade 4 lié à un traitement par anti-CTLA-4 ont été exclus de l'étude CA209037 (voir rubrique 5.1). En l'absence de données, nivolumab doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel au cas par cas.</p>	<p>Les patients présentant un score de performance initial ≥ 2, des métastases cérébrales actives ou des métastases leptoméningées, une maladie auto-immune, ainsi que les patients qui avaient reçu un traitement immunosuppresseur par voie systémique avant l'entrée dans l'étude ont été exclus des études cliniques pivots de nivolumab ou de nivolumab en association à l'ipilimumab (voir rubriques 4.5 et 5.1). Les patients ayant un mélanome oculaire/uvéal ont été exclus des études cliniques conduites dans le mélanome. De plus, les patients ayant eu un effet indésirable de Grade 4 lié à un traitement par anti-CTLA-4 ont été exclus de l'étude CA209037 (voir rubrique 5.1). En l'absence de données, Les patients ayant un score de performance initial de 2, des métastases leptoméningées traitées, un mélanome oculaire/uvéal, une maladie auto-immune et les patients ayant eu un effet indésirable de Grade 3 ou 4 lié à un traitement antérieur par anti-CTLA-4 ont été inclus dans l'étude CA209172 (voir rubrique 5.1). En l'absence de données chez les patients ayant reçu des immunosuppresseurs par voie systémique avant leur participation à l'étude et chez les patients présentant des métastases cérébrales actives ou des métastases leptoméningées, nivolumab doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice/risque potentiel au cas par cas.</p>	<p>EC Decision du 27/05/2019 Variation type II-060</p>
<p>[...]</p>	<p>[...]</p>	
<p><i>Cancer Bronchique Non à Petites Cellules</i></p>	<p><i>Cancer Bronchique Non à Petites Cellules</i></p>	
<p>Les patients présentant un score de performance initial ≥ 2, des métastases cérébrales actives, une pneumopathie interstitielle</p>	<p>Les patients présentant un score de performance initial ≥ 2, des métastases cérébrales actives, une pneumopathie interstitielle</p>	<p>EC Decision du 27/05/2019 Variation type II-060</p>

<p>symptomatique ou une maladie auto-immune, ainsi que les patients qui avaient reçu au préalable un traitement immunosuppresseur par voie systémique ont été exclus des études cliniques conduites dans le CBNPC (voir rubriques 4.5 et 5.1). En l'absence de données, nivolumab doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfique/risque potentiel au cas par cas.</p>	<p>symptomatique ou une maladie auto-immune, ainsi que les patients qui avaient reçu au préalable un traitement immunosuppresseur par voie systémique ont été exclus des études cliniques pivots conduites dans le CBNPC (voir rubriques 4.5 et 5.1). Les patients avec un score de performance initial de 2 ont été inclus dans l'étude CA209171 (voir rubrique 5.1). En l'absence de données chez les patients atteints d'une maladie auto-immune, d'une pneumopathie interstitielle diffuse symptomatique, de métastases cérébrales actives et chez les patients ayant reçu des immunosuppresseurs par voie systémique avant leur participation à l'étude, nivolumab doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfique/risque potentiel au cas par cas.</p>	<p>EC Decision du 27/05/2019 Variation type II-060</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p>		
<p><i>Nivolumab en monothérapie (voir rubrique 4.2)</i></p> <p><u>Résumé du profil de sécurité</u></p> <p>Nivolumab utilisé en monothérapie ou en association à l'ipilimumab</p> <p>Dans l'ensemble des données poolées de nivolumab 3 mg/kg en monothérapie dans différents types de tumeur (n = 2578) avec un suivi minimum de 2,3 à 28 mois, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10% des patients) ont été : fatigue (30%), éruption cutanée (17%), prurit (13%), diarrhées (13%), 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.</p> <p>Nivolumab utilisé en monothérapie pour le traitement adjuvant du mélanome</p> <p>Dans l'ensemble des données disponibles de nivolumab 3 mg/kg en monothérapie dans le traitement adjuvant du mélanome (n = 452), les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %) ont été la fatigue (46 %), les éruptions cutanées (29 %), les diarrhées (24 %), le prurit (23 %), les nausées (15 %), l'arthralgie (13 %), les douleurs musculosquelettiques (11 %) et l'hypothyroïdie (11 %). La plupart des effets indésirables était d'intensité légère à modérée (Grade 1 ou 2).</p>	<p><i>Nivolumab en monothérapie (voir rubrique 4.2)</i></p> <p><u>Résumé du profil de sécurité</u></p> <p>Nivolumab utilisé en monothérapie ou en association à l'ipilimumab</p> <p>Dans l'ensemble des données poolées de nivolumab 3 mg/kg en monothérapie dans différents types de tumeur (n = 2578) avec un suivi minimum de 2,3 à 28 mois, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10% des patients) ont été : fatigue (30%), éruption cutanée (17%), prurit (13%), diarrhées (13%), 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.</p> <p>Nivolumab utilisé en monothérapie pour le traitement adjuvant du mélanome</p> <p>Dans l'ensemble des données disponibles de nivolumab 3 mg/kg en monothérapie dans le traitement adjuvant du mélanome (n = 452), les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %) ont été la fatigue (46 %), les éruptions cutanées (29 %), les diarrhées (24 %), le prurit (23 %), les nausées (15 %), l'arthralgie (13 %), les douleurs musculosquelettiques (11 %) et l'hypothyroïdie (11 %). La plupart des effets indésirables était d'intensité légère à modérée (Grade 1 ou 2).</p>	<p>EC Decision du 27/05/2019 Variation type II-060</p> <p>EC Decision du 27/05/2019 Variation type II-060</p>

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans l'ensemble des données poolées pour les patients traités par nivolumab en monothérapie (n = 2578) sont présentés dans le Tableau 5. Ces effets sont présentés par système classe-organe et par ordre de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données post-commercialisation disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant.

Tableau 5 : Effets indésirables du nivolumab en monothérapie

Nivolumab en monothérapie	
Infections et infestations	
Fréquent	infection des voies aériennes supérieures
Peu Fréquent	pneumonie ^a , 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}
Peu fréquent	éosinophilie
Affections du système immunitaire	
Fréquent	réaction liée à la perfusion ^c , hypersensibilité ^c
Rare	réaction anaphylactique ^c
Fréquence indéterminée	rejet de greffe d'organe solide. ^h
Affections endocriniennes	
Fréquent	hypothyroïdie, hyperthyroïdie
Peu fréquent	insuffisance surrénalienne, hypopituitarisme, hypophysite, thyroïdite, diabète sucré

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans l'ensemble des données poolées pour les patients traités par nivolumab en monothérapie (n = 2578) sont présentés dans le Tableau 5. Ces effets sont présentés par système classe-organe et par ordre de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données post-commercialisation disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant.

Tableau 5 : Effets indésirables du nivolumab en monothérapie

Nivolumab en monothérapie	
Infections et infestations	
Fréquent	infection des voies aériennes supérieures
Peu Fréquent	pneumonie ^a , bronchite
Fréquence indéterminée	méningite aseptique. ^h
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}
Peu fréquent	éosinophilie
Affections du système immunitaire	
Fréquent	réaction liée à la perfusion ^c , hypersensibilité ^c
Rare	réaction anaphylactique ^c
Fréquence indéterminée	rejet de greffe d'organe solide. ^h sarcoïdose. ^h
Affections endocriniennes	
Fréquent	hypothyroïdie, hyperthyroïdie

EC Décision du 28/03/2019
PSUSA/10379/201807

EC Décision du 28/03/2019
PSUSA/10379/201807

Rare	acidocétose diabétique	Peu fréquent	insuffisance surrénalienne, hypopituitarisme, hypophysite, thyroïdite, diabète sucré	Variation IAIN-068 du 07/06/2019
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Rare	acidocétose diabétique	
Fréquent	diminution de l'appétit	Fréquence indéterminée	hypoparathyroïdie ^h	
Peu fréquent	déshydratation, acidose métabolique	Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Fréquence indéterminée	syndrome de lyse tumorale ⁱ	Fréquent	diminution de l'appétit	
Affections hépatobiliaires		Peu fréquent	déshydratation, acidose métabolique	
Peu fréquent	hépatite ^c	Fréquence indéterminée	syndrome de lyse tumorale ⁱ	
Rare	cholestase	Affections hépatobiliaires		
Affections du système nerveux		Peu fréquent	hépatite ^c	
Fréquent	neuropathie périphérique, céphalée, sensation vertigineuse	Rare	cholestase	
Peu fréquent	polyneuropathie, neuropathie auto-immune (incluant parésie des nerfs facial et abducens)	Affections du système nerveux		
Rare	syndrome de Guillain-Barré, démyélinisation, syndrome myasthénique, encéphalite. ^{a,c}	Fréquent	neuropathie périphérique, céphalée, sensation vertigineuse	
Affections oculaires		Peu fréquent	polyneuropathie, neuropathie auto-immune (incluant parésie des nerfs facial et abducens)	
Peu fréquent	uvéïte, vision trouble, sécheresse oculaire	Rare	syndrome de Guillain-Barré, démyélinisation, syndrome myasthénique, encéphalite. ^{a,c}	
Fréquence indéterminée	Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. ^h	Affections oculaires		
Affections cardiaques		Peu fréquent	uvéïte, vision trouble, sécheresse oculaire	
Peu fréquent	tachycardie, affections du péricarde ^j	Fréquence indéterminée	Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. ^h	
Rare	arythmie (incluant arythmie ventriculaire). ^d , fibrillation auriculaire, myocardite. ^{a, f}	Affections cardiaques		
Affections vasculaires		Peu fréquent	tachycardie, affections du péricarde ^j	
Fréquent	hypertension	Rare	arythmie (incluant arythmie ventriculaire). ^d , fibrillation auriculaire, myocardite. ^{a, f}	
Peu fréquent	vascularite	Affections vasculaires		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Fréquent	hypertension	
Fréquent	pneumopathie inflammatoire. ^{a,c} , dyspnée. ^a , toux	Peu fréquent	vascularite	
Peu fréquent	épanchement pleural	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Rare	infiltration pulmonaire			

	l'amylase, hypocalcémie, augmentation du taux de créatinine, hyperglycémie ^c , lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie , hypercalcémie, hyperkaliémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie	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, hyperglycémie ^c , lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie ^k , hypercalcémie, hyperkaliémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie	EC Décision du 28/03/2019 PSUSA/10379/201807
Fréquent	augmentation du taux de bilirubine totale, hypoglycémie, hypermagnésémie, hypernatrémie, perte de poids	Fréquent	augmentation du taux de bilirubine totale, hypoglycémie, hypermagnésémie, hypernatrémie, perte de poids	
[...]		[...]		EC Décision du 28/03/2019 PSUSA/10379/201807
<i>Nivolumab en association à l'ipilimumab (voir rubrique 4.2)</i>		^k Anémie est un terme composite incluant, parmi d'autres causes, l'anémie hémolytique et l'anémie auto-immune		
[...]		<i>Nivolumab en association à l'ipilimumab (voir rubrique 4.2)</i>		
<u>Liste tabulée des effets indésirables</u>		[...]		
[...]		<u>Liste tabulée des effets indésirables</u>		
[...]		[...]		

Tableau 6 : Effets indésirables du nivolumab en association à l'ipilimumab

	Nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg*	Nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg**
Infections et infestations		
Fréquent	pneumonie, infection des voies aériennes supérieures	pneumonie, infection des voies aériennes supérieures, conjonctivite
Peu Fréquent	bronchite	bronchite, méningite aseptique
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Fréquent	éosinophilie	
Peu Fréquent		éosinophilie
Affections du système immunitaire		
Fréquent	réaction liée à la perfusion, hypersensibilité	réaction liée à la perfusion, hypersensibilité
Peu fréquent	sarcoïdose	
Fréquence indéterminée	rejet de greffe d'organe solide. ^h	
Affections endocriniennes		
Très fréquent	hypothyroïdie	hypothyroïdie, hyperthyroïdie
Fréquent	insuffisance surrénalienne, hypopituitarisme, hypophysite, hyperthyroïdie, thyroïdite	insuffisance surrénalienne ^c , hypophysite ^c , thyroïdite, diabète sucré ^c
Peu fréquent	acidocétose diabétique ^c , diabète sucré ^c	acidocétose diabétique ^c , hypopituitarisme
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Très fréquent	diminution de l'appétit	diminution de l'appétit

Tableau 6 : Effets indésirables du nivolumab en association à l'ipilimumab

	Nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg*	Nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg**
Infections et infestations		
Fréquent	pneumonie, infection des voies aériennes supérieures	pneumonie, infection des voies aériennes supérieures, conjonctivite
Peu Fréquent	bronchite	bronchite, méningite aseptique
Fréquence indéterminée	méningite aseptique. ^h	
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Fréquent	éosinophilie	
Peu Fréquent		éosinophilie
Affections du système immunitaire		
Fréquent	réaction liée à la perfusion, hypersensibilité	réaction liée à la perfusion, hypersensibilité
Peu fréquent	sarcoïdose	
Fréquence indéterminée	rejet de greffe d'organe solide. ^h	
Affections endocriniennes		
Très fréquent	hypothyroïdie	hypothyroïdie, hyperthyroïdie
Fréquent	insuffisance surrénalienne, hypopituitarisme, hypophysite, hyperthyroïdie, thyroïdite	insuffisance surrénalienne ^c , hypophysite ^c , thyroïdite, diabète sucré ^c
Peu fréquent	acidocétose diabétique ^c , diabète sucré ^c	acidocétose diabétique ^c , hypopituitarisme
Fréquence indéterminée	hypoparathyroïdie. ^h	hypoparathyroïdie. ^h

EC Décision du 28/03/2019
PSUSA/10379/201807

Variation IAIN-068 du 07/06/2019

<p>[...]</p> <p>[...]</p> <p><u>Patients âgés</u> Aucune différence globale de tolérance n'a été rapportée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans). Les données des patients âgés de 75 ans ou plus dans le CBNPC, dans le SCCHN, et le mélanome adjuvant sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population (voir rubrique 5.1). Les données des patients âgés de 65 ans ou plus dans le LHC sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population (voir rubrique 5.1).</p>	<p>k Anémie est un terme composite incluant, parmi d'autres causes, l'anémie hémolytique et l'anémie auto-immune</p> <p>[...]</p> <p><u>Patients âgés</u> Aucune différence globale de tolérance n'a été rapportée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans). Les données des patients âgés de 75 ans ou plus dans le CBNPC, dans le SCCHN, et le mélanome adjuvant sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population (voir rubrique 5.1). Les données des patients âgés de 65 ans ou plus dans le LHC sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population (voir rubrique 5.1).</p>	<p>EC Décision du 28/03/2019 PSUSA/10379/201807</p> <p>EC Decision du 27/05/2019 Variation type II-060</p>
<p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p>		
<p>[...]</p> <p><u>Efficacité et sécurité clinique</u></p> <p>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.</p> <p><i>Mélanome</i></p> <p><u>Traitement du mélanome avancé</u></p> <p>[...]</p> <p>[...]</p>	<p>[...]</p> <p><u>Efficacité et sécurité clinique</u></p> <p>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 traitement adjuvant du mélanome, le mélanome avancé et le CCR avancé.</p> <p><i>Mélanome</i></p> <p><u>Traitement du mélanome avancé</u></p> <p>[...]</p> <p>[...]</p> <p>Étude de phase 2 à un bras de traitement (CA209172)</p>	<p>EC Decision du 21/10/2019 Variation type II-069</p>

EC Decision du 27/05/2019
Variation type II-060

L'étude CA209172 était une étude en ouvert à un seul bras de traitement par nivolumab en monothérapie chez des patients atteints d'un mélanome métastatique de stade III (non résecable) ou de stade IV après un traitement préalable par un anticorps monoclonal anti-CTLA-4. La tolérance était le critère d'évaluation principal et l'efficacité était un critère d'évaluation secondaire. Sur les 1008 patients traités, 103 (10%) avaient un mélanome oculaire/uvéal, 66 (7%) avaient un score de performance ECOG de 2, 165 (16%) avaient des métastases cérébrales asymptomatiques traitées et non traitées, 13 (1,3%) avaient des métastases leptoméningées traitées, 25 (2%) avaient une maladie auto-immune et 84 (8%) avaient un effet indésirable d'origine immunologique de grade 3 ou 4 avec un traitement antérieur anti-CTLA-4. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié chez tous les patients traités et le profil de tolérance général du nivolumab était similaire dans les sous-groupes. Les résultats d'efficacité basés sur les taux de réponse évalués par l'investigateur à 12 semaines sont présentés dans le Tableau 10 ci-dessous.

Tableau 10: Taux de réponse à 12 semaines – tous les patients évaluables par sous-groupe (CA209172)

	Total	Mélanome oculaire / uvéal	Score de performance ECOG de 2	Métastases cérébrales	Maladie auto-immune	EI d'origine immunologique de grade 3 ou 4 avec anti-CTLA-4
N (%) ^a	161/588 (27,4)	4/61 (6,6)	4/20 (20,0)	20/73 (27,4)	3/16 (18,8)	13/46 (28,3)

^a Les réponses ont été évaluées selon RECIST 1.1 pour 588/1008 (58,3%) des patients ayant poursuivi le traitement jusqu'à la semaine 12 et ayant eu un scanner de suivi à la semaine 12.

[...]

CBNPC de type épidermoïde

Etude de phase 3 randomisée versus docétaxel (CA209017)

[...]

Etude de phase 2 monobras (CA209063)

[...]

CBNPC de type épidermoïde

Etude de phase 3 randomisée versus docétaxel (CA209017)

[...]

Etude de phase 2 monobras (CA209063)

L'étude CA209063 monobras, en ouvert a été menée chez 117 patients avec un CBNPC de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après au moins deux lignes de traitement ; par ailleurs les critères d'inclusion étaient similaires à ceux appliqués dans l'étude CA209017. Nivolumab 3 mg/kg a montré un taux de réponse global de 14,5% (IC 95% : 8,7 à 22,2%), une survie globale médiane de 8,21 mois (IC 95% : 6,05 à 10,9 mois), et une PFS médiane de 1,87 mois (IC 95% : 1,77 à 3,15 mois). La PFS a été mesurée selon les critères RECIST, version 1.1. Le taux de survie estimé à 1 an était de 41%.

[...]

L'étude CA209063 monobras, en ouvert a été menée chez 117 patients avec un CBNPC de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après au moins deux lignes de traitement ; par ailleurs les critères d'inclusion étaient similaires à ceux appliqués dans l'étude CA209017. Nivolumab 3 mg/kg a montré un taux de réponse global ORR de 14,5% (IC 95% : 8,7 à 22,2%), une survie globale médiane de 8,21 mois (IC 95% : 6,05 à 10,9 mois), et une PFS médiane de 1,87 mois (IC 95% : 1,77 à 3,15 mois). La PFS a été mesurée selon les critères RECIST, version 1.1. Le taux de survie estimé à 1 an était de 41%.

Étude de phase 2 à un bras de traitement (CA209171)

L'étude CA209171 était une étude en ouvert à un seul bras de traitement par nivolumab en monothérapie chez des patients atteints d'un CBNPC épidermoïde avancé ou métastatique préalablement traités. La tolérance était le critère d'évaluation principal et l'efficacité était un critère d'évaluation secondaire. Sur les 811 patients traités, 103 (13%) avaient un score de performance ECOG de 2, 686 (85%) étaient âgés de moins de 75 ans et 125 (15%) étaient âgés de ≥ 75 ans. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié chez tous les patients traités et le profil de tolérance général du nivolumab était similaire dans les sous-groupes. Les résultats d'efficacité basés sur l'ORR évalué par l'investigateur sont présentés dans le tableau 15 ci-dessous.

Tableau 15: ORR basé sur les réponses des patients évaluable – en totalité et par sous-groupe (CA209171)

Résultats	Total	ECOG 2	< 75 ans	≥ 75 ans
N répondeurs	66/671	1/64	55/568	11/103
/ N évaluables ^a	(9,8)	(6,1)	(9,7)	(10,7)
(%)				
IC 95% ^b	(7,7 ; 12,3)	(0,0 ; 8,4)	(7,4 ; 12,4)	(5,5 ; 18,3)

^a inclut les réponses confirmées et non confirmées, les scanners étaient obligatoires uniquement aux semaines 8/9 et 52.

EC Decision du 27/05/2019
Variation type II-060

EC Decision du 27/05/2019
Variation type II-060

<p>[...]</p> <p><i>Carcinome Urothélial</i></p> <p>[...]</p> <p><u>Tolérance et efficacité chez les patients âgés</u></p> <p>Aucune différence globale de tolérance ou d'efficacité n'a été rapportée entre les patients âgés (< 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65ans). Les données chez les patients âgés de 75 ans ou plus dans le CBNPC, le SCCHN et le mélanome adjuvant sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population. Les données chez les patients âgés de 65 ans ou plus dans le LHc sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population.</p> <p>[...]</p>	<p>b. RC + RP, intervalle de confiance basé sur la méthode Clopper et Pearson</p> <p>[...]</p> <p><i>Carcinome Urothélial</i></p> <p>[...]</p> <p><u>Tolérance et efficacité chez les patients âgés</u></p> <p>Aucune différence globale de tolérance ou d'efficacité n'a été rapportée entre les patients âgés (< 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65ans). Les données chez les patients âgés de 75 ans ou plus dans le CBNPC, le SCCHN et le mélanome adjuvant sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population. Les données chez les patients âgés de 65 ans ou plus dans le LHc sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population.</p> <p>[...]</p>	<p>EC Decision du 27/05/2019 Variation type II-060</p>
<p>6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation</p>		
<p>[...]</p> <p><u>Calcul de la dose</u></p> <p>[...]</p> <p>Nivolumab en monothérapie (pour le traitement adjuvant du mélanome) ou nivolumab en association à l'ipilimumab : La dose prescrite au patient est donnée en mg/kg. En fonction de cette dose prescrite, calculer la dose totale à administrer.</p> <p>[...]</p>	<p>[...]</p> <p><u>Calcul de la dose</u></p> <p>[...]</p> <p>Nivolumab en monothérapie (pour le traitement adjuvant du mélanome) ou nivolumab en association à l'ipilimumab : La dose prescrite au patient est donnée en mg/kg. En fonction de cette dose prescrite, calculer la dose totale à administrer.</p> <p>[...]</p>	<p>EC Decision du 21/10/2019 Variation type II-069</p>
<p>7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</p>		
<p>Bristol Myers Squibb Pharma EEIG Uxbridge Business Park Sanderson Road Uxbridge UB8 1DH Royaume-Uni</p>	<p>Bristol Myers Squibb Pharma EEIG Uxbridge Business Park Sanderson Road Uxbridge UB8 1DH Royaume-Uni Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irlande</p>	<p>Variation IAIN (IG-1059) du 15/02/2019</p>