

Qu'est-ce que nivolumab ?

Mécanisme d'action ¹

- Le nivolumab est un **anticorps monoclonal humain** de type IgG4, qui se lie au récepteur PD-1 des cellules T (programmed death-1) et bloque son interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2 exprimés sur les cellules présentatrices d'antigène, cellules tumorales ou autres cellules du microenvironnement tumoral.
- Le récepteur PD-1 étant un régulateur négatif de l'activité des cellules T, son blocage par le nivolumab potentialise les réponses des cellules T, incluant les réponses antitumorales.

- L'inhibition médiée par nivolumab (anti-PD-1) associée à l'ipilimumab (anti-CTLA-4) entraîne l'amélioration des réponses antitumorales dans le mélanome métastatique.

De part ce mécanisme d'action, nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab est associé à des effets indésirables d'origine immunologique.

Conditions de prescription et de délivrance ¹

- Médicament réservé à l'usage hospitalier.
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Posologie et mode d'administration ¹

- Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.
- En monothérapie**, la dose recommandée de nivolumab est de 3 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes, toutes les 2 semaines, uniquement à l'aide d'un filtre en ligne stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 à 1,2 µm).
- En association avec l'ipilimumab**, 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.

- Il convient de respecter les modalités d'administration préconisées (voir page 30).
- Le traitement par nivolumab, 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.

Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées.

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

La survenue d'effets indésirables, notamment d'origine immunologique, peut nécessiter une suspension des doses, voire un arrêt définitif, ainsi qu'une prise en charge spécifique (voir ci-après).

Avant le traitement et avant chaque administration

- Vérifier l'état général du patient et réaliser un bilan thyroïdien, hépatique et sanguin. Tout signe clinique et biologique évocateur d'un effet indésirable immunologique doit être évalué en cours de traitement.

Conseils à donner à vos patients ¹

- Tous les patients traités par nivolumab doivent recevoir une **Carte d'Alerte Patient** qu'ils devront présenter à tous les professionnels de santé impliqués dans leur parcours de soin.
- Vous devez les sensibiliser à l'intérêt d'une **détection précoce des symptômes des effets indésirables** d'origine immunologique ainsi que de la **nécessité de déclarer immédiatement ces symptômes à leur médecin traitant ou à leur spécialiste**.
- Afin d'avoir une information complète, les patients doivent **consulter attentivement la notice** d'OPDIVO®, ainsi que la notice de YERVOY® lorsque nivolumab est administré en association à l'ipilimumab.

Vous pouvez obtenir une Carte d'Alerte Patient auprès du service d'Information Médicale de Bristol-Myers Squibb au 01 58 83 84 96 ou par e-mail à l'adresse suivante : informed@bms.com.

Reconnaître et prendre en charge les effets indésirables liés au traitement

Profil de tolérance générale ¹

Dans l'ensemble des données poolées de **nivolumab 3 mg/kg en monothérapie** dans différents types de tumeur (CA209066, CA209037, CA209067 (groupe monothérapie uniquement), CA209017, CA209057, CA209063 et CA209025), les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) incluaient fatigue, rash, prurit, diarrhées, diminution de l'appétit, nausées, ainsi que des anomalies des valeurs biologiques (NFS, bilan hépatique, créatinine).

Dans l'ensemble des données poolées de **nivolumab en association à l'ipilimumab** dans le mélanome (CA209067 [groupe recevant le traitement en association], CA209069 et CA209004-cohorte 8), les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) incluaient rash, fatigue, diarrhée, prurit, nausée, fièvre, diminution de l'appétit, hypothyroïdie, vomissement, colite, douleurs abdominales, arthralgie et céphalées.

La plupart des effets indésirables était d'intensité légère à modérée (Grade 1 ou 2). De rares cas de nécrolyse épidermique toxique (NET), et des pneumopathies inflammatoires ou interstitielles sévères, dont certains d'issue fatale, ont été observés avec nivolumab en monothérapie ou nivolumab en association à l'ipilimumab.

Pour la liste complète des effets indésirables, consulter le RCP d'OPDIVO® en fin de brochure.

Nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab est le plus souvent associé à des effets indésirables d'origine immunologique ¹

- La plupart, dont des effets sévères, ont été résolus après l'instauration d'un traitement médical approprié, ou l'arrêt de nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab.
- Une identification précoce des effets indésirables et une prise en charge rapide sont des éléments importants pour le bon usage de nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab.
- En cas de suspicion d'effets indésirables d'origine immunologique, une évaluation appropriée doit être effectuée afin de confirmer l'étiologie ou d'exclure d'autres causes.
- Les patients doivent être **continuellement surveillés (et au moins jusqu'à 5 mois après la dernière dose)**, un effet indésirable avec nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab pouvant survenir à tout moment durant le traitement ou après l'arrêt du traitement.

Modifications du traitement en réponse aux effets indésirables d'origine immunologique¹

Sur la base du type et de la sévérité de l'effet indésirable, le traitement par nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit :

- être suspendu, et des corticoïdes administrés,
- ou définitivement arrêté.

Si une immunosuppression par corticoïdes est instaurée pour traiter un effet indésirable, une décroissance progressive d'au moins 1 mois doit être initiée à partir de l'amélioration :

- Une diminution trop rapide des doses pourrait entraîner une aggravation ou une récurrence de l'effet indésirable.
- Des médicaments immunosuppresseurs non stéroïdiens doivent être ajoutés en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'utilisation de corticoïdes.
- Une prophylaxie antibiotique doit être initiée pour prévenir les infections opportunistes chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur.
- Le traitement par nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab ne doit pas être repris si le patient reçoit des doses immunosuppressives de corticoïdes ou un autre traitement immunosuppresseur.
- Lorsque nivolumab est administré en association à l'ipilimumab, si l'un des traitements est suspendu, l'autre traitement devra aussi être suspendu. Si l'administration est reprise après un temps différé, soit le traitement en association soit nivolumab en monothérapie peut être repris sur la base de l'évaluation individuelle du patient.

Le traitement par nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêté définitivement¹ :

- en cas de récurrence d'effet indésirable sévère (Grade 3) d'origine immunologique,
- en cas d'effet indésirable d'origine immunologique menaçant le pronostic vital (Grade 4),
- en cas d'effet indésirable d'origine immunologique de Grade 2 ou 3 persistant malgré des modifications du traitement,
- en cas d'impossibilité de réduire la dose de corticoïdes à 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
- en cas d'effets indésirables sévères cardiaques et pulmonaires récurrents ou pouvant menacer le pronostic vital.

Ces recommandations générales peuvent varier pour certains effets indésirables. Les recommandations détaillées concernant le diagnostic et la prise en charge de chacun de ces effets indésirables d'origine immunologique sont décrites ci-après. Le **tableau ci-contre** présente la conduite à tenir en fonction de l'effet indésirable d'origine immunologique et de sa sévérité.

Recommandations de modifications du traitement par nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab¹

Effet indésirable d'origine immunologique	Sévérité ²	Modification du traitement
Pneumopathie d'origine immunologique	Pneumopathie de Grade 2	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes, l'amélioration des anomalies radiographiques et la fin du traitement par corticoïdes
	Pneumopathie de Grade 3 ou 4	Arrêt définitif du traitement
Colite d'origine immunologique	Diarrhée ou colite de Grade 2	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire
	Diarrhée ou colite de Grade 3 : - nivolumab en monothérapie - nivolumab + ipilimumab	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes
	Diarrhée ou colite de Grade 4	Arrêt définitif du traitement
Hépatite d'origine immunologique	Élévation de Grade 2 des aspartate aminotransférases (ASAT), des alanine aminotransférases (ALAT) ou de la bilirubine totale	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'au retour des valeurs biologiques aux valeurs initiales et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire
	Élévation de Grade 3 ou 4 des ASAT, ALAT, ou de la bilirubine totale	Arrêt définitif du traitement
Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique	Élévation de la créatininémie de Grade 2 ou 3	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'au retour de la créatininémie à la valeur initiale et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes
	Élévation de la créatininémie de Grade 4	Arrêt définitif du traitement
Endocrinopathies d'origine immunologique	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypophyseite symptomatiques de Grade 2 ou 3	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes (s'il s'est avéré nécessaire pour les symptômes d'une inflammation aiguë). Le traitement doit être maintenu en cas de traitement substitutif hormonal tant qu'il n'y a pas de présence de symptômes
	Insuffisance surrénale de Grade 2	Arrêt définitif du traitement
	Diabète de Grade 4	Arrêt définitif du traitement
Rash d'origine immunologique	Rash de Grade 3	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes
	Rash de Grade 4 (y compris NET et SSJ)	Arrêt définitif du traitement
Autres effets indésirables d'origine immunologique	Grade 3 (1 ^{ère} survenue)	Suspendre la(les) dose(s)
	Grade 4 ou Grade 3 récurrent ; Grade 2 ou 3 persistant malgré une modification du traitement ; impossibilité de réduire la dose de corticoïdes à 10 mg de prednisone (8 mg de méthyprednisolone) ou équivalent par jour	Arrêt définitif du traitement

NET : Nécrose épidermique toxique / SSJ : Syndrome de Stevens-Johnson

Prise en charge des Effets Indésirables d'origine Immunologique

En cas de suspicion d'EI d'origine immunologique

- Une évaluation appropriée doit être effectuée afin de confirmer l'étiologie ou d'exclure d'autres causes¹.

Sur la base du type et de la sévérité de l'EI

Arrêt définitif de nivolumab ou de l'association nivolumab/ipilimumab et administration de corticoïdes si nécessaire

Suspension de nivolumab ou de l'association nivolumab/ipilimumab et administration de corticoïdes ou traitements spécifiques (endocrinopathies)

- Lorsque le nivolumab est administré en association à l'ipilimumab, si l'un des traitements est suspendu, l'autre traitement devra aussi être suspendu.

- Des traitements immunosuppresseurs non stéroïdiens doivent être rajoutés en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'utilisation de corticoïdes.
- Une prophylaxie antibiotique doit être utilisée pour prévenir les infections opportunistes chez les patients recevant des médicaments immunosuppresseurs.

En cas de suspension et traitement par corticoïdes/ immunosuppresseurs, effectuer une réévaluation.

- En cas d'EI d'origine immunologique sévère, récurrent ou pouvant menacer le pronostic vital
- En cas d'EI d'origine immunologique de grade 2 ou 3 persistant malgré des modifications de traitement ou en cas d'impossibilité de réduire la dose de corticoïdes à 10 mg de prednisone ou équivalent par jour
- Arrêter définitivement le nivolumab ou l'association nivolumab/ipilimumab.

En cas de résolution des symptômes

- Si une immunosuppression par corticoïdes est utilisée pour traiter un effet indésirable, une décroissance progressive des doses sur une période d'au moins 1 mois doit être initiée à partir de l'amélioration.
- Une diminution trop rapide des doses peut entraîner une aggravation ou une récurrence de l'effet indésirable.
- Le traitement par nivolumab ou l'association nivolumab + ipilimumab ne doit pas être repris tant que le patient reçoit des doses immunosuppressives de corticoïdes ou d'autres médicaments immunosuppresseurs.
- Après suspension de l'association nivolumab/ipilimumab, le traitement peut être repris avec soit l'association nivolumab/ipilimumab, soit le nivolumab seul.

Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique¹

- Des pneumopathies inflammatoires ou interstitielles sévères, dont des cas d'issue fatale, ont été observées avec nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab.
- Surveiller les patients pour déceler l'apparition de signes et symptômes de pneumopathie (voir ci-dessous).

Pneumopathie inflammatoire/interstitielle

Signes et symptômes

- Difficulté à respirer ou toux
- Modifications radiologiques (p. ex. opacités focales en verre dépoli, infiltrats localisés)
- Dyspnée
- Hypoxie

Une étiologie infectieuse et toute autre pathologie liée à la maladie doivent être exclues.

Une affection pulmonaire inflammatoire immunologique/interstitielle doit être suspectée et le traitement interrompu dès lors que le patient présente des signes radiologiques évoquant une pneumopathie non infectieuse et/ou des symptômes respiratoires inhabituels (hypoxie, toux, dyspnée, épanchement pleural...), et que les investigations ne permettent pas d'exclure une origine infectieuse (dont les pneumopathies bactériennes ou d'origine virale, la pneumocystose à *P. carinii/jirovecii*), néoplasique, ou toute autre étiologie non médicamenteuse.

Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des pneumopathies inflammatoires, incluant des pneumopathies interstitielles, était de 3,2 % (56/1728).

Des cas de Grade 1 et 2 ont été rapportés chez 0,7 % (12/1728) et 1,7 % (29/1728) des patients, respectivement. Des cas de Grade 3 et 4 ont été rapportés chez 0,8 % (14/1728) et chez < 0,1 % (1/1728) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté.

Délai médian de survenue¹ :	Délai médian de résolution¹ :	Cas résolus¹ :
3,6 mois (de 0,4 à 19,6 mois)	5,3 semaines (de 0,6 à 53,1 semaines*)	47 patients (84 %)

Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab, l'incidence des pneumopathies inflammatoires, incluant des pneumopathies interstitielles, était de 74 % (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 inflammatoires de Grade 3 s'est aggravée durant 11 jours, avec une issue fatale.

Délai médian de survenue¹ :	Délai médian de résolution¹ :	Cas résolus¹ :
2,3 mois (de 0,7 à 6,7 mois)	6,1 semaines (de 0,3 à 46,9 semaines*)	29 patients (87,9 %)

+ : indique une donnée censurée

Prise en charge des pneumopathies inflammatoires d'origine immunologique¹

Surveiller les patients pour déceler l'apparition de signes et symptômes de pneumopathie et exclure une étiologie infectieuse et toute autre pathologie liée à la maladie.

Grade de la pneumopathie inflammatoire ²	Pneumopathie inflammatoire (symptomatique) de Grade 2	Pneumopathie inflammatoire de Grade 3 ou 4
Adaptation de nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab (traitement) et surveillance	Suspendre le traitement jusqu'à la résolution des symptômes, l'amélioration des anomalies radiographiques et la fin du traitement par corticoïdes	Arrêter définitivement le traitement
Corticoïdes	Initier un traitement par corticoïdes à la dose de 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone IV ou équivalent oral	Initier un traitement par corticoïdes à la dose de 2 à 4 mg/kg/jour de méthylprednisolone IV ou équivalent oral

Suivi¹

Après amélioration, le traitement peut être repris après réduction progressive des corticoïdes	
En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'initiation des corticoïdes, les doses de corticoïdes doivent être augmentées à la dose de 2 à 4 mg/kg/jour de méthylprednisolone IV ou équivalent oral, et le traitement doit être arrêté définitivement	

Pneumopathie inflammatoire (selon le NCI-CTCAE v4)³

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

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

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

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

Grade 5 : Décès

Colite d'origine immunologique¹

- Des diarrhées ou des colites sévères ont été observées avec nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab.
- Surveiller les patients pour déceler l'apparition de diarrhées et d'autres symptômes de colites (voir ci-dessous).

Diarrhées et colites

Signes et symptômes

- Selles liquides, perte de selles ou selles molles
- Douleurs abdominales
- Présence de mucus ou de sang dans les selles

Une étiologie infectieuse et toute autre pathologie liée à la maladie doivent être exclues.

Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des diarrhées ou colites était de 13,6 % (235/1728).

Des cas de Grade 1 et 2 ont été rapportés chez 9,0 % (156/1728) et 3,0 % (52/1728) des patients, respectivement. Des cas de Grade 3 ont été rapportés chez 1,6 % (27/1728) des patients. Aucun cas de Grade 4 ou 5 n'a été rapporté.

Délai médian de survenue¹: 1,8 mois (de 0,0 à 20,9 mois)	Délai médian de résolution¹: 2,1 semaines (de 0,1 à 88,3 semaines*)	Cas résolus¹: 207 patients (89%)
--	---	--

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 % (59/448) et 0,4 % (2/448) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté.

Délai médian de survenue¹: 1,1 mois (de 0,0 à 10,4 mois)	Délai médian de résolution¹: 3,0 semaines (de 0,1 à 78,7 semaines*)	Cas résolus¹: 184 patients (50,6%)
--	---	--

+ : indique une donnée censurée

Prise en charge des colites d'origine immunologique¹

Surveiller les patients pour déceler l'apparition de diarrhées et d'autres symptômes de colite, et exclure une étiologie infectieuse et toute autre pathologie liée à la maladie.

Grade de la diarrhée ou de la colite ²	Diarrhée ou colite de Grade 2	Diarrhée ou colite de Grade 3	Diarrhée ou colite de Grade 4
Adaptation de nivolumab en monothérapie et surveillance	Suspendre nivolumab jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire	Suspendre nivolumab jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes	Arrêter définitivement le traitement
Adaptation de nivolumab en association à l'ipilimumab (traitement) et surveillance	Suspendre le traitement jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire	Arrêter définitivement le traitement	Arrêter définitivement le traitement
Corticoïdes	Si les symptômes persistent, traiter par corticoïdes à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour de méthyprednisolone IV ou équivalent oral	Initier un traitement par corticoïdes à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthyprednisolone IV ou équivalent oral	Initier un traitement par corticoïdes à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthyprednisolone IV ou équivalent oral

Suivi ¹	Grade 2	Grade 3
	Après amélioration, nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab peut être repris après réduction progressive des corticoïdes, s'ils se sont avérés nécessaires	Après amélioration, nivolumab en monothérapie peut être repris après réduction progressive des corticoïdes
	En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'initiation des corticoïdes, les doses de corticoïdes doivent être augmentées à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthyprednisolone IV ou équivalent oral, et nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêté définitivement	En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'initiation des corticoïdes, nivolumab en monothérapie doit être arrêté définitivement

Colites (selon le NCI-CTCAE v4)²

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

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

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

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

Grade 5: Décès

Hépatite d'origine immunologique ¹

- Des hépatites sévères ont été observées avec nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab.
- Nivolumab doit être administré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN], quel que soit le taux des ASAT) ou sévère (bilirubine totale > 3 fois LSN, quel que soit le taux des ASAT).
- Surveiller les patients pour détecter tous signes et symptômes d'hépatite (voir ci-dessous).

Hépatotoxicité

Signes et symptômes

- Élévation des transaminases
- Élévation de la bilirubine totale
- Jaunisse (ictère)
- Urines foncées et/ou selles décolorées (mastic)
- Douleur au côté droit de l'abdomen
- Fatigue

Une étiologie infectieuse et toute autre pathologie liée à la maladie doivent être exclues.

Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 7,0 % (121/1728).

Des cas de Grade 1 et 2 ont été rapportés chez 3,9 % (68/1728) et 1,3 % (22/1728) des patients, respectivement. Des cas de Grade 3 et 4 ont été rapportés chez 1,4 % (25/1728) et 0,3 % (6/1728) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté.

Délai médian de survenue ¹ :	Délai médian de résolution ¹ :	Cas résolus ¹ :
1,9 mois (de 0,0 à 18,7 mois)	5,1 semaines (de 0,1 à 82,6 semaines*)	95 patients (79 %)

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.

Délai médian de survenue ¹ :	Délai médian de résolution ¹ :	Cas résolus ¹ :
1,4 mois (de 0,0 à 11,0 mois)	5,0 semaines (de 0,1 à 53,1 semaines*)	116 patients (92,8 %)

+: indique une donnée censurée

Prise en charge des hépatites d'origine immunologique ¹

Surveiller les patients pour détecter l'apparition de signes et symptômes d'hépatite et exclure une étiologie infectieuse et toute autre pathologie liée à la maladie.

Grade de l'évaluation du bilan hépatique ²	Élévation de Grade 2 des transaminases ou de la bilirubine totale	Élévation de Grade 3 ou 4 des transaminases ou de la bilirubine totale
Adaptation de nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab (traitement) et surveillance	Suspendre le traitement jusqu'au retour des valeurs biologiques aux valeurs initiales et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire	Arrêter définitivement le traitement
Corticoïdes	La persistance des élévations des valeurs biologiques doit être prise en charge par une corticothérapie à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone IV ou équivalent oral	Initier un traitement par corticoïdes à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone IV ou équivalent oral

Suivi¹

Après amélioration, le traitement peut être repris après réduction progressive des corticoïdes, s'ils se sont avérés nécessaires	
En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'initiation des corticoïdes, les doses de corticoïdes doivent être augmentées à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone IV ou équivalent oral, et le traitement doit être arrêté définitivement	

Trouble hépatobiliaire (selon le NCI-CTCAE v4)²

Grade 1 : Asymptomatique ou symptômes légers ; observations cliniques ou diagnostiques uniquement ; ne nécessitant aucune intervention
Grade 2 : Modéré ; nécessitant une intervention minimale, locale ou non invasive ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne adaptées à l'âge

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

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

Grade 5 : Décès

Élévation des ALAT / Élévation des ASAT (selon le NCI-CTCAE v4)²

Grade 1 : > LSN - 3,0 x LSN

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

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

Grade 4 : > 20,0 x LSN

Grade 5 : -

Élévation de la bilirubine totale (selon le NCI-CTCAE v4)²

Grade 1 : > LSN - 1,5 x LSN

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

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

Grade 4 : > 10,0 x LSN

Grade 5 : -

Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique¹

- Des néphrites et dysfonctions rénales sévères ont été observées avec nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab.
- Surveiller les patients pour détecter l'apparition de signes et symptômes de néphrite et dysfonction rénale (voir ci-dessous).

Néphrototoxicité

Signes et symptômes*

- Augmentation de la créatinine sérique (pouvant être asymptomatique).
 - Anomales d'autres tests de la fonction rénale : Clcr modifiée, protéinurie (tests sur bandelettes ou autres)...
 - Diminution du volume des urines (oligurie voire anurie).
- * Ceux-ci peuvent être majorés en cas de diarrhée et/ou vomissements associés.

Une étiologie infectieuse et toute autre pathologie liées à la maladie doivent être exclues.

Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des néphrites et dysfonctions rénales était de 3,2 % (55/1728).

Des cas de Grade 1 et 2 ont été rapportés chez 1,9 % (32/1728) et 0,8 % (14/1728) des patients, respectivement. Des cas de Grade 3 et 4 ont été rapportés chez 0,5 % (8/1728) et chez < 0,1 % (1/1728) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 5 n'a été rapporté.

Délai médian de survenue ¹ :	Délai médian de résolution ¹ :	Cas résolus ¹ :
2,3 mois (de 0,0 à 18,2 mois)	11,1 semaines (de 0,1 à 77,1 semaines)	33 patients (62 %)

Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab, l'incidence des néphrites et 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.

Délai médian de survenue ¹ :	Délai médian de résolution ¹ :	Cas résolus ¹ :
2,6 mois (de 0,5 à 14,7 mois)	1,9 semaine (de 0,4 à 42,6 semaines)	17 patients (89,5 %)

+ : indique une donnée censurée

Prise en charge des néphrites et dysfonctions rénales d'origine immunologique¹

Surveiller les patients pour détecter l'apparition de signes et symptômes de néphrite et exclure toute autre pathologie liée à la maladie

Grade de l'élévation de la créatinine sérique ²	Élévation de Grade 2 ou 3 de la créatinine sérique	Élévation de Grade 4 de la créatinine sérique
Adaptation de nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab (traitement) et surveillance	Suspendre le traitement jusqu'au retour de la créatinine à la valeur initiale et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes	Arrêter définitivement le traitement
Corticoïdes	Initier un traitement par corticoïdes à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour de méthyprednisolone IV ou équivalent oral	Initier un traitement par corticoïdes à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthyprednisolone IV ou équivalent oral

Suivi¹

Après amélioration, le traitement peut être repris après réduction progressive des corticoïdes	En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'initiation des corticoïdes, les doses de corticoïdes doivent être augmentées à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthyprednisolone IV ou équivalent oral, et le traitement doit être arrêté définitivement
--	---

Trouble rénal et des voies urinaires (selon le NCI-CTCAE v4)²

Grade 1 : Asymptomatique ou symptômes légers : observations cliniques ou diagnostics uniquement ; ne nécessitant aucune intervention
Grade 2 : Modéré : nécessitant une intervention minimale, locale ou non invasive ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne

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

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

Grade 5 : Décès

Protéinurie (selon le NCI-CTCAE v4)²

Grade 1 : Protéinurie à 1+ : protéines urinaires < 10 g/24 h

Grade 2 : Adultes : protéinurie à 2+ : protéines urinaires entre 10 et 34 g/24 h ; enfants : rapport P/C (protéines/créatinine) urinaire 0,5 - 1,9

Grade 3 : Adultes : protéines urinaires > 3,5 g/24 h ; enfants : rapport P/C urinaire > 1,9

Grade 4 : -

Grade 5 : -

Endocrinopathies d'origine immunologique¹

- Des endocrinopathies sévères, incluant hypothyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance surrénale, hypophyseite, diabète sucré et acidocétose diabétique ont été observées avec nivolumab en monothérapie ou en association à l'ipilimumab.
- Surveiller les patients pour déceler l'apparition de signes ou symptômes d'endocrinopathies et d'hyperglycémie et des modifications de la fonction thyroïdienne (au début du traitement, à intervalles réguliers en cours de traitement, et si cliniquement indiqué). (voir ci-dessous).

Endocrinopathies

Signes et symptômes

- Fatigue
- Modification du poids
- Maux de tête
- Altération de l'état mental
- Douleurs abdominales
- Transit intestinal inhabituel
- Hypotension
- Troubles de la vision
- Soif intense
- Augmentation importante de la quantité d'urine
- Augmentation de l'appétit avec une perte de poids
- Lassitude, somnolence, état de faiblesse, dépression, irritabilité et malaise général
- Autres symptômes non spécifiques qui peuvent être associés à d'autres causes telles que des métastases cérébrales ou une maladie sous-jacente

Les signes ou symptômes d'endocrinopathies doivent être considérés d'origine immunologique à moins qu'une étiologie alternative n'ait pu être identifiée

Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des troubles thyroïdiens était de 8,6% (149/1728).

- Des cas de troubles thyroïdiens de Grade 1 et 2 ont été rapportés chez 3,6% (62/1728) et 4,9% (85/1728) des patients, respectivement. Des cas de Grade 3 ont été rapportés chez 0,1% (2/1728) des patients.
- Des cas d'hypophyseite (1 cas de Grade 1, 1 cas de Grade 2 et 3 cas de Grade 3), d'insuffisance surrénale (1 cas de Grade 1, 5 cas de Grade 2 and 4 cas de Grade 3), de diabète (1 cas de Grade 2) et d'acidocétose diabétique (2 cas de Grade 3) ont été rapportés.
- Aucun cas d'endocrinopathie de Grade 4 ou 5 n'a été rapporté.

Délai médian de survenue ¹ :	Délai médian de résolution ¹ :	Cas résolus ¹ :
2,8 mois (de 0,4 à 14,0 mois)	66,6 semaines (de 0,4 à 96,1 semaines*)	74 patients (45%)

Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab, l'incidence des troubles thyroïdiens était de 23,7% (106/448).

- Des cas de troubles thyroïdiens de Grade 2 et de Grade 3 ont été rapportés chez 13,4% (60/448) et 1,6% (7/448) des patients, respectivement.
- Des cas d'hypophyseite de Grade 2 et de Grade 3 sont survenus chez 6,0% (27/448) et 1,8% (8/448) des patients, respectivement.
- Des cas d'insuffisance surrénale de Grade 2 et de Grade 3 sont chacun survenus chez 1,1% (5/448) des patients et un cas d'insuffisance surrénale de Grade 4 est survenu chez 0,2% (1/448) des patients.
- Un cas de diabète de Grade 1, un cas de diabète de Grade 2 et un cas d'acidocétose diabétique de Grade 4 ont chacun été rapportés chez 0,2% (1/448) des patients.
- Aucun cas d'endocrinopathie de Grade 5 n'a été rapporté.

Délai médian de survenue ¹ :	Délai médian de résolution ¹ :	Cas résolus ¹ :
1,5 mois (de 0,0 à 10,1 mois)	----- (de 0,4 à 74,4 semaines*)	59 patients (45%)

+ : indique une donnée censurée

Prise en charge des endocrinopathies d'origine immunologique¹

	Hypothyroïdie symptomatique	Hyperthyroïdie symptomatique	Insuffisance surrénale symptomatique	Hypophyse symptomatique	Diabète symptomatique
Modification de nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab (traitement)	Grade 2-3 : le traitement doit être suspendu	Grade 2-3 : le traitement doit être suspendu et initier un traitement antithyroïdien si nécessaire	Grade 2 : le traitement doit être suspendu Grade 3-4 : le traitement doit être définitivement arrêté	Grade 2-3 : le traitement doit être suspendu Grade 4 : le traitement doit être définitivement arrêté	Le traitement doit être suspendu en cas de diabète symptomatique Le traitement doit être définitivement arrêté en cas de diabète mettant en jeu le pronostic vital
Traitement hormonal substitutif	Initier un traitement substitutif en hormones thyroïdiennes, s'il s'avère nécessaire			Initier un traitement substitutif hormonal, s'il s'avère nécessaire	Initier un traitement substitutif par insuline, s'il s'avère nécessaire
Corticoïdes		Envisager un traitement par corticoïdes à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthyprednisolone IV ou équivalent oral, en cas de suspicion d'inflammation aiguë de la thyroïde	Une corticothérapie physiologique substitutive doit être débütée, si elle s'avère nécessaire	Envisager un traitement par corticoïdes à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthyprednisolone IV ou équivalent oral, en cas de suspicion d'une inflammation aiguë de la glande pituitaire	
Surveillance	La surveillance de la fonction thyroïdienne doit être poursuivie afin d'assurer que le traitement substitutif hormonal approprié est utilisé		La surveillance de la fonction surrénale et des taux d'hormones doit être poursuivie afin d'assurer que la corticothérapie substitutive appropriée est utilisée	La surveillance de la fonction pituitaire et des taux d'hormones doit être poursuivie afin d'assurer que le traitement substitutif hormonal approprié est utilisé	La surveillance de la glycémie doit être poursuivie afin d'assurer que le traitement substitutif par insuline appropriée est utilisé
Suivi		En cas d'amélioration, nivolumab peut être repris après réduction progressive des corticoïdes, s'ils se sont avérés nécessaires		En cas d'amélioration, nivolumab peut être repris après réduction progressive des corticoïdes, s'ils se sont avérés nécessaires	

	selon le NCI-CTCAE v4.2	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Hyperthyroïdie		Asymptomatique : observations cliniques ou diagnostiques uniquement ; ne nécessitant aucune intervention	Symptomatique : nécessitant un traitement thyroïdien suppressif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères : interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; nécessitant une hospitalisation	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une intervention en urgence	Décès
Hypothyroïdie		Asymptomatique : observations cliniques ou diagnostiques uniquement ; ne nécessitant aucune intervention	Symptomatique : nécessitant un traitement thyroïdien substitutif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères : interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; nécessitant une hospitalisation	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une intervention en urgence	Décès
Hypophyse (cf autres troubles endocriniens)		Asymptomatique ou symptômes légers ; observations cliniques ou diagnostiques uniquement ; ne nécessitant aucune intervention	Moderée : nécessitant une intervention minimale, locale ou non invasive ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne adaptées à l'âge	Symptômes sévères ou médiocrement significatifs mais ne mettant pas immédiatement en jeu le pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une intervention en urgence	Décès
Insuffisance surrénale		Asymptomatique : observations cliniques ou diagnostiques uniquement ; ne nécessitant aucune intervention	Symptômes modérés : nécessitant une intervention médicale	Symptômes sévères : nécessitant une hospitalisation	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une intervention en urgence	Décès
Diabète (hyperglycémie)		Glycémie à jeun > 1,5N - 160 mg/dL ; Glycémie à jeun > 1,5N - 8,9 mmol/L	Glycémie à jeun > 160 - 250 mg/dL ; Glycémie à jeun > 8,9 - 13,9 mmol/L	> 250 - 500 mg/dL ; > 13,9 - 22,8 mmol/L ; nécessitant une hospitalisation	> 500 mg/dL ; > 27,8 mmol/L ; Mise en jeu du pronostic vital	Décès
Acidose		pH inférieur à la normale, mais ≥ 7,3	-	pH < 7,3	Mise en jeu du pronostic vital	Décès

Rash d'origine immunologique¹

- Des rash sévères ont été observés avec nivolumab en association à l'ipilimumab et, moins fréquemment avec nivolumab en monothérapie.
- L'utilisation de nivolumab doit être considérée avec précautions chez un patient ayant présenté un effet indésirable cutané sévère ou ayant menacé le pronostic vital lors d'un précédent traitement anticancéreux (dont les traitements stimulant l'immunité, comme l'ipilimumab).

Rash

Signes et symptômes :

- Inflammation de la peau qui peut conduire à des éruptions cutanées et des démangeaisons ;
- Vésicule, ulcérations et desquamations.

Ceux-ci peuvent inclure rash macropapulaire, rash érythémateux, rash prurigineux, rash folliculaire, rash maculaire, rash morbiliforme, rash papulaire, rash pustuleux, rash papulosquameux, rash vésiculaire, rash généralisé, dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite allergique, dermatite atopique, dermatite bulleuse, dermatite exfoliative, dermatite psoriasiforme et toxicidermie.

Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des rashs était de 28,0 % (484/1728). Des cas de Grade 1 ont été rapportés avec une incidence de 21,9 % (378/1728) des patients. Des cas de Grade 2 et 3 ont été rapportés chez 5,2 % (89/1728) et chez 1,0 % (17/1728) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 4 ou 5 n'a été rapporté.

Délai médian de survenue ¹ :	Délai médian de résolution ¹ :	Cas résolus ¹ :
1,4 mois (de 0,4 à 17,2 mois)	18,1 semaines (de 0,1 à 113,7 semaines*)	295 patients (62 %)

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 5 n'a été rapporté.

Délai médian de survenue ¹ :	Délai médian de résolution ¹ :	Cas résolus ¹ :
0,5 mois (de 0,0 à 9,7 mois)	10,4 semaines (de 0,1 à 74,0 semaines*)	192 patients (68 %)

+ : indique une donnée censurée

Prise en charge des rash d'origine immunologique¹

Grade de rash	Rash de Grade 3	Rash de Grade 4
Adaptation de nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab (traitement)	Suspendre le traitement jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes	Arrêter définitivement le traitement
Corticoïdes	Les rash sévères doivent être pris en charge avec de hautes doses de corticoïdes, à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent	

Nécrolyse épidermique toxique - Syndrome de Stevens-Johnson

- De rares cas de nécrolyse épidermique toxique (NET), dont certains d'issue fatale, ont été observés.
- La nécrolyse épidermique toxique (NET) inclut les syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson (SSJ) : c'est une maladie dermatologique aiguë caractérisée par la destruction brutale de la couche superficielle de la peau et des muqueuses, avec vésicules et/ou bulles cutanées +/- décollement cutané au frottement (signe de Nikolsky), douloureuse, avec une altération importante de l'état général³.

Signes et symptômes de Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou de NET avec nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab

En cas d'apparition de signes ou symptômes de Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou de NET, le traitement doit être interrompu et le patient adressé à un service spécialisé pour évaluation et traitement. Si le patient a développé un SSJ ou une NET lors de l'utilisation de nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab, l'arrêt définitif du traitement est recommandé.

Réactions à la perfusion et hypersensibilité¹

- Chez les patients traités par nivolumab **en monothérapie**, l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 4,1% (71/1728), incluant 3 cas de Grade 3 et 2 cas de Grade 4.
- Chez les patients traités par nivolumab **en association à l'ipilimumab**, l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 3,8% (17/448), toutes étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité. Des cas de Grade 2 ont été rapportés chez 2,2% (10/448) des patients. Aucun cas de Grade 3 à 5 n'a été rapporté.
- Afin de réduire ces risques, respecter les modalités d'administration recommandées (voir paragraphe 4.2 et 6.6 du RCP), notamment :
 - une perfusion IV sur une période de 60 minutes (nivolumab **ne doit pas** être administré en intraveineux direct ni en bolus IV)
 - usage d'un filtre en ligne stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 µm à 1,2 µm).
 - lorsqu'il est administré en association à l'ipilimumab, nivolumab doit être administré en premier suivi par l'ipilimumab le même jour. Utiliser des poches et des filtres de perfusion distincts pour chaque perfusion. (voir les modalités d'administration de l'ipilimumab dans le RCP de VERVOY®).
- En cas de **réaction à la perfusion sévère (grade 3) ou pouvant menacer le pronostic vital (grade 4)**, la perfusion de nivolumab ou de nivolumab en association à l'ipilimumab doit être arrêtée et un traitement médical approprié doit être administré.
- Les patients présentant une réaction à la perfusion **d'intensité légère à modérée (grade 1 ou 2)** peuvent recevoir nivolumab ou de nivolumab en association à l'ipilimumab sous surveillance étroite et avec l'utilisation d'une prémédication suivant les recommandations locales de traitement pour la prophylaxie des réactions liées à la perfusion.

Réaction au site d'injection (selon le NCI-CTCAE v4)²
 Grade 1 : Endolorissement avec ou sans syndrome associé (ex : chaleur, érythème, prurit)
 Grade 2 : Douleur ; lipodystrophie ; œdème ; phlébite
 Grade 3 : Ulcération ou nécrose ; atteinte sévère des tissus ; indication chirurgicale
 Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
 Grade 5 : Décès

Réaction en relation avec la perfusion (selon le NCI-CTCAE v4)²
 Grade 1 : Réaction légère transitoire ; ne nécessitant pas l'arrêt de la perfusion ; ne nécessitant aucun traitement
 Grade 2 : Arrêt du traitement ou de la perfusion requis mais réponse rapide à un traitement symptomatique (ex : antihistaminiques, AINS, morphiniques, remplissage IV) ; traitement prophylactique pendant moins de 24 h requis
 Grade 3 : Réaction prolongée (ex : absence de réponse rapide au traitement symptomatique et/ou à une brève interruption de la perfusion) ; réapparition des symptômes après amélioration initiale ; nécessitant une hospitalisation en raison de conséquences cliniques
 Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
 Grade 5 : Décès

Anaphylaxie (selon le NCI-CTCAE v4)²
 Grade 1 : -
 Grade 2 : -
 Grade 3 : Bronchospasme symptomatique ; avec ou sans urticaire ; nécessitant un traitement parentéral : œdème/angioedème liés à l'allergie ; hypotension
 Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
 Grade 5 : Décès