RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS SUR L'INNOCUITÉ

[Pr]OPDIVO[MD], en association avec [Pr]YERVOY[MD], est indiqué chez les adultes dans le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique associé à un risque intermédiaire ou élevé[1,2].

Renseignements importants sur l'innocuité : OPDIVO[1]

Usage clinique :

L'efficacité et l'innocuité dans la population pédiatrique n'ont pas été établies.

Mises en garde et précautions les plus importantes :

Réactions indésirables à médiation immunitaire (RIMI) graves/mortelles : OPDIVO en monothérapie ou en association avec YERVOY (ipilimumab) peut provoquer des réactions indésirables à médiation immunitaire graves et mortelles, notamment une pneumonite, une pneumopathie interstitielle, une encéphalite, une myocardite, un syndrome de Stevens-Johnson (SJS), une nécrolyse épidermique toxique (NET) et une anémie hémolytique auto-immune. Les réactions indésirables à médiation immunitaire peuvent toucher n'importe quel système organique. Même si la plupart de ces réactions sont survenues durant le traitement, certaines ont été signalées plusieurs mois après l'administration de la dernière dose. Un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée sont essentiels pour réduire au minimum les risques de complications potentielles qui mettent la vie en danger. Faire le suivi des patients pour déceler les signes et symptômes de RIMI et assurer une prise en charge appropriée avec une modification du traitement. Cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab en cas de RIMI grave récurrente et de toute RIMI qui met en jeu le pronostic vital.

Administration : OPDIVO doit être administré sous la supervision de médecins expérimentés dans le traitement du cancer.

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) : Des complications, parfois mortelles, sont survenues chez certains patients ayant reçu une ACSH après la prise d'OPDIVO. Les résultats préliminaires issus du suivi des patients ayant subi une ACSH après une précédente exposition au nivolumab ont révélé un nombre plus élevé que prévu de cas de maladie aiguë du greffon contre l'hôte et de mortalité liée à la greffe. Ces complications peuvent survenir en dépit d'un traitement intermédiaire entre le blocage de PD-1 et l'ACSH. Il faut surveiller étroitement les patients pour repérer toute complication liée à la greffe (telle qu'une maladie suraiguë du greffon contre l'hôte, une maladie aiguë du greffon contre l'hôte de grade 3 ou 4, un syndrome fébrile nécessitant des stéroïdes, une maladie veino-occlusive hépatique et d'autres réactions indésirables à médiation immunitaire) et intervenir rapidement, le cas échéant.

Myélome multiple : Augmentation de la mortalité chez les patients atteints de myélome multiple (indication non approuvée) lorsqu'OPDIVO est ajouté à un traitement associant un analogue de la thalidomide et la dexaméthasone. Le traitement des patients atteints de myélome multiple au moyen d'un anticorps bloquant PD-1 en association avec un analogue de la thalidomide et la dexaméthasone n'est pas recommandé hors du contexte des essais cliniques contrôlés.

Autres mises en garde et précautions pertinentes :

- Des RIMI sont survenues à des fréquences plus élevées lorsqu'OPDIVO était administré en association avec l'ipilimumab que lorsqu'il était administré en monothérapie
- Des cas graves de ces RIMI, certains d'issue fatale, ont été observés. Faire le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes :
  - d'effets indésirables cardiaques et d'embolie pulmonaire avec le traitement d'association
  - d'endocrinopathies, notamment d'hypothyroïdie, d'hyperthyroïdie, d'hypoparathyroïdie, d'insuffisance surrénale, d'hypophysite, de diabète sucré (diabète fulminant de type 1) et d'acidocétose diabétique
  - de diarrhée, d'autres symptômes de colite et d'infection par le cytomégalovirus/de réactivation du virus
  - d'hépatotoxicité, y compris d'hépatite
  - de pneumonite ou de pneumopathie interstitielle
  - de néphrotoxicité, notamment de néphrite et d'insuffisance rénale
  - de rash, du syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique
  - d'encéphalite
  - d'anémie aplastique
  - d'anémie hémolytique auto-immune
  - de myotoxicité (myosite, myocardite et rhabdomyolyse)
  - d'autres RIMI, notamment de myotoxicité, de rejet de greffe d'organe solide et de maladie du greffon contre l'hôte grave et d'apparition rapide
- Réaction à la perfusion
- Patients soumis à un régime pauvre en sodium
- Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH)
- Femmes enceintes ou qui allaitent
- N'a pas été évalué chez des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave ou d'insuffisance rénale grave

Pour de plus amples renseignements :

Veuillez consulter la monographie de produit à l'adresse www.bmscanada.ca/fr/pm/OPDIVO_FR_PM.pdf pour obtenir des renseignements importants sur les réactions indésirables, les interactions médicamenteuses et la posologie qui n'ont pas été abordés dans le présent document.

Vous pouvez également obtenir la monographie de produit en nous téléphonant au numéro suivant : 1-866-463-6267.

Renseignements importants sur l'innocuité : YERVOY[2]

Usage clinique :

L'efficacité et l'innocuité chez les enfants n'ont pas été établies.

Contre-indications :

Patients atteints d'une maladie auto-immune active qui met en jeu le pronostic vital et patients ayant subi une greffe d'organe chez qui une activation immunitaire additionnelle pourrait précipiter le décès.

Mises en garde et précautions les plus importantes :

Réactions indésirables à médiation immunitaire (RIMI) graves et mortelles :
YERVOY en monothérapie ou en association avec OPDIVO (nivolumab) peut causer des RIMI graves/mortelles, notamment une entérocolite, une perforation intestinale, une hépatite, une dermatite (incluant des cas de nécrolyse épidermique toxique), un syndrome de Stevens-Johnson, des neuropathies, des endocrinopathies, une pneumonite, une pneumopathie interstitielle, une myocardite, une encéphalite, une myasthénie grave, une anémie hémolytique auto-immune de même que des effets toxiques dans d'autres systèmes organiques. Même si la plupart de ces réactions sont survenues durant la période d'induction, certaines ont été signalées plusieurs mois après l'administration de la dernière dose. Un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée sont essentiels pour réduire au minimum les risques de complications qui mettent la vie en danger. Faire le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes évocateurs de RIMI. Cesser définitivement le traitement en cas de RIMI grave récurrente et de toute RIMI qui met en jeu le pronostic vital.

Consulter la monographie d'OPDIVO (nivolumab) avant d'instaurer un traitement par YERVOY en association avec OPDIVO.

Administration : YERVOY doit être administré sous la supervision de médecins expérimentés dans le traitement du cancer.

Autres mises en garde et précautions pertinentes :

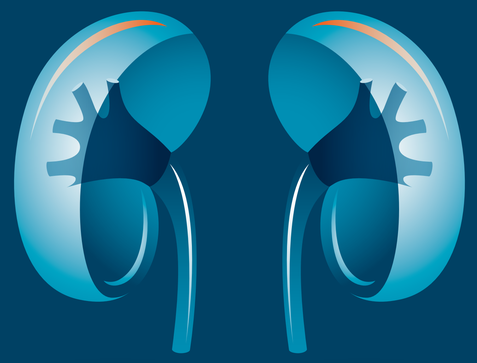
- Des RIMI sont survenues à des fréquences plus élevées lorsque YERVOY était administré en association avec OPDIVO que lorsqu'il était administré en monothérapie
- Patients ayant déjà présenté une réaction indésirable cutanée grave ou mettant la vie en danger pendant un traitement anticancéreux immunostimulateur
- Des cas graves de ces RIMI, dont des cas mortels, ont été observés. Faire le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes :
  - d'effets indésirables gastro-intestinaux
  - d'effets indésirables hépatiques
  - d'effets indésirables pulmonaires
  - d'effets indésirables cutanés
  - d'encéphalite
  - de neuropathies
  - d'endocrinopathies
- Autres RIMI, notamment manifestations oculaires
- Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH)
- Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
- Décollement séreux de la rétine
- Maladie du greffon contre l'hôte
- Rejet de greffe d'organe solide après la commercialisation
- Réaction à la perfusion
- Patients nécessitant un traitement immunosuppresseur pour une maladie ou une affection qui met la vie en danger
- Anémie hémolytique auto-immune
- Myotoxicité (myosite, myocardite et rhabdomyolyse)
- Patients soumis à un régime pauvre en sodium
- Administration concomitante avec le vémurafénib
- Conseils aux patients : RIMI et fatigue
- N'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique
- N'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale
- Grossesse et allaitement
- Surveillance étroite requise : épreuves de la fonction hépatique et thyroïdienne, électrolytes, signes de RIMI

Pour de plus amples renseignements :

Veuillez consulter la monographie de YERVOY à www.bmscanada.ca/fr/pm/YERVOY_FR_PM.pdf pour obtenir des renseignements importants sur les réactions indésirables, la prise en charge des RIMI, les interactions médicamenteuses et la posologie qui n'ont pas été abordés dans le présent document.

Vous pouvez également obtenir la monographie de produit en nous téléphonant au numéro suivant : 1-866-463-6267.

Pr OPDIVO MD (nivolumab) + Pr YERVOY MD (ipilimumab)



Dans le traitement des patients atteints d'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique associé à un risque intermédiaire ou élevé[1,2]

PrOPDIVOMD, en association avec PrYERVOYMD, est indiqué chez les adultes dans le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique associé à un risque intermédiaire ou élevé[1,2].

ADÉNOCARCINOME RÉNAL AU STADE AVANCÉ JAMAIS TRAITÉ

CheckMate 214 : Étude ouverte de phase III à répartition aléatoire évaluant l'association OPDIVO + YERVOY p/r au sunitinib[1,4,5]

Méthodologie de l'étude CheckMate 214

Principaux critères d'admissibilité :

- Patients atteints d'un adénocarcinome rénal au stade avancé n'ayant jamais été traité présentant au moins 1 facteur de risque pronostique sur 6 selon les critères IMDC†

Stratification selon :

- Score pronostique IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) (0 p/r à 1-2 p/r à 3-6)
- Région (É.-U. p/r à Canada/Europe de l'Ouest et du Nord p/r au reste du monde)

(N = 847)

Répartition aléatoire 1:1

Association OPDIVO + YERVOY

OPDIVO (3 mg/kg par voie IV aux 3 sem.) + YERVOY (1 mg/kg par voie IV aux 3 sem.) x 4 doses, puis traitement d'entretien par OPDIVO en monothérapie (3 mg/kg par voie IV toutes les 2 sem.)

(n = 425)

Sunitinib

50 mg 1 f.p.j. pendant 4 semaines, suivi de 2 semaines sans traitement, chaque cycle

(n = 422)

CRITÈRES D'ÉVALUATION COPRINCIPAUX (PATIENTS À RISQUE INT./ÉLEVÉ) :

- Survie globale
- Taux de réponse objective
- Survie sans progression

Suivi médian au moment de l'analyse primaire : 25,2 mois (intervalle : de 17,5 à 33,5 mois)

Suivi médian au moment de l'analyse exploratoire : 49,2 mois (intervalle : de 41,4 à 57,5 mois)

– D'après la monographie de produit[1]

Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Le traitement pouvait être poursuivi après la progression de la maladie si le patient était cliniquement stable et si l'investigateur considérait qu'il en tirait un bienfait clinique.

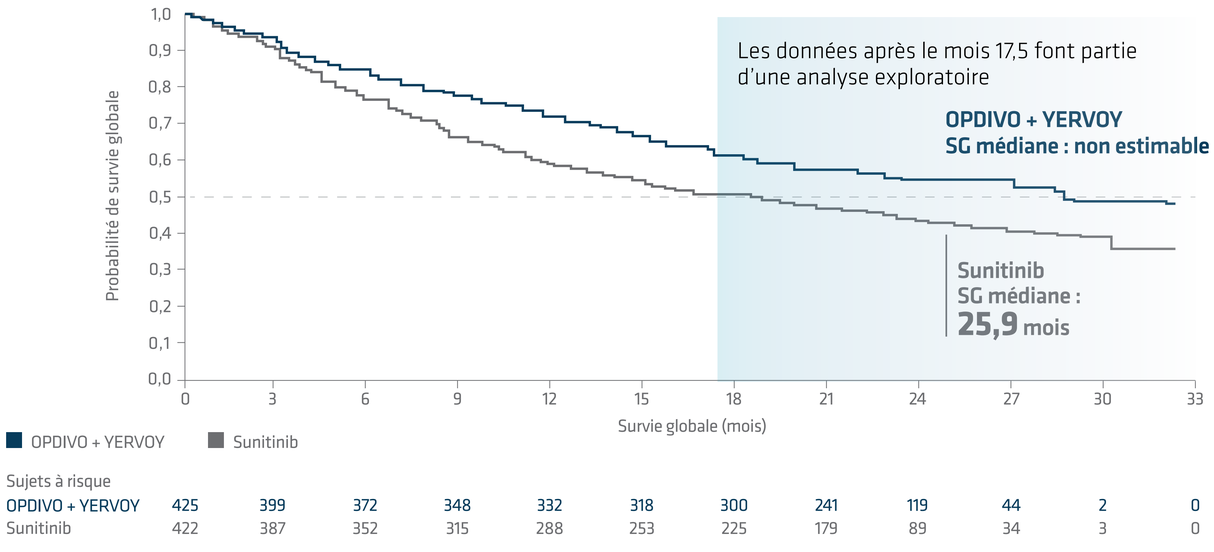
IV : intraveineuse; INT. : intermédiaire.
† Moins de 1 an entre la date du diagnostic initial de l'adénocarcinome rénal et la répartition aléatoire, indice fonctionnel de Karnofsky < 80 %, taux d'hémoglobine inférieur à la limite inférieure de la normale, taux de calcium corrigé supérieur à 10 mg/dL, nombre de plaquettes supérieur à la limite supérieure de la normale et nombre absolu de neutrophiles supérieur à la limite supérieure de la normale.

CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME RÉNAL AU STADE AVANCÉ JAMAIS TRAITÉS PRÉSENTANT UN RISQUE INTERMÉDIAIRE OU ÉLEVÉ

L'association OPDIVO + YERVOY a procuré une SG supérieure p/r au sunitinib (analyse primaire – 17,5 mois de suivi minimum)[1†]

SG dans la population présentant un risque intermédiaire/élevé

Réduction de 37 %
du risque instantané de décès
(RR = 0,63; IC à 99,8 % : 0,44-0,89, $p < 0,0001$)



Sujets à risque												
OPDIVO + YERVOY	425	399	372	348	332	318	300	241	119	44	2	0
Sunitinib	422	387	352	315	288	253	225	179	89	34	3	0

– D'après la monographie de produit[1]

L'essai n'a pas démontré d'amélioration statistiquement significative de la SSP (critère d'évaluation coprincipal) : RR = 0,82 (IC à 99,1 % : 0,64-1,05; $p = 0,0331$); SSP médiane : 11,6 mois (groupe OPDIVO + YERVOY) p/r à 8,4 (groupe sunitinib).

- Nombre d'événements : 228/425 (groupe OPDIVO + YERVOY) p/r à 228/422 (groupe sunitinib)

RÉSULTATS RELATIFS À LA SURVIE

TRO

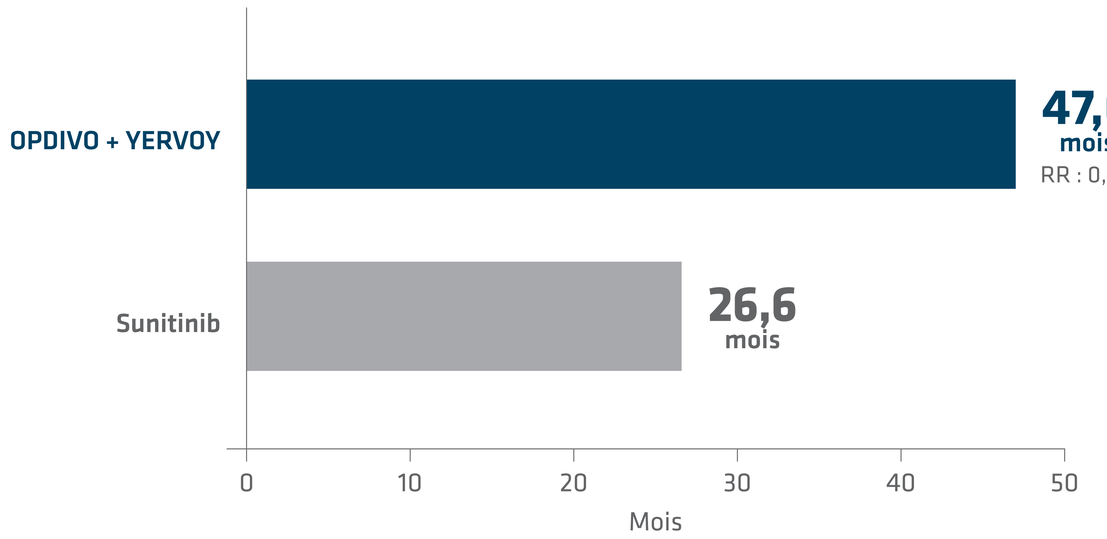
IC : intervalle de confiance; RR : rapport des risques; SG : survie globale; SSP : survie sans progression.

† CheckMate 214 : essai ouvert à répartition aléatoire (1:1) mené auprès de patients atteints d'un adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique jamais traité. Les patients ont été stratifiés selon leur score pronostique IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) et leur région géographique. La population évaluable pour le principal critère d'évaluation de l'efficacité comprenait les patients à risque intermédiaire/élevé présentant au moins 1 facteur de risque pronostique sur 6 selon les critères IMDC. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir l'association OPDIVO à 3 mg/kg et YERVOY à 1 mg/kg (n = 425) administrée par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses, puis OPDIVO en monothérapie à raison de 3 mg/kg toutes les 2 semaines (n = 425) ou le sunitinib (n = 422) administré par voie orale à raison de 50 mg par jour pendant 4 semaines, suivi d'une pause sans traitement de 2 semaines, chaque cycle. La SG a été évaluée par un comité d'examen radiologique indépendant.

CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME RÉNAL AU STADE AVANCÉ JAMAIS TRAITÉS PRÉSENTANT UN RISQUE INTERMÉDIAIRE OU ÉLEVÉ

Analyse exploratoire
Données sur la survie globale après 41,4 mois de suivi minimum[1,4†‡]

Survie globale médiane dans la population à risque intermédiaire/élevé



– D'après la monographie de produit[1]

Les résultats relatifs à la SG (rapport des risques) basés sur ce suivi plus long (minimum de 41,4 mois) étaient conformes aux résultats de l'analyse primaire (RR : 0,63 après un suivi minimum de 17,5 mois).

RÉSULTATS RELATIFS À LA SURVIE

TRO

IC : intervalle de confiance; RR : rapport des risques; SG : survie globale; SSP : survie sans progression.

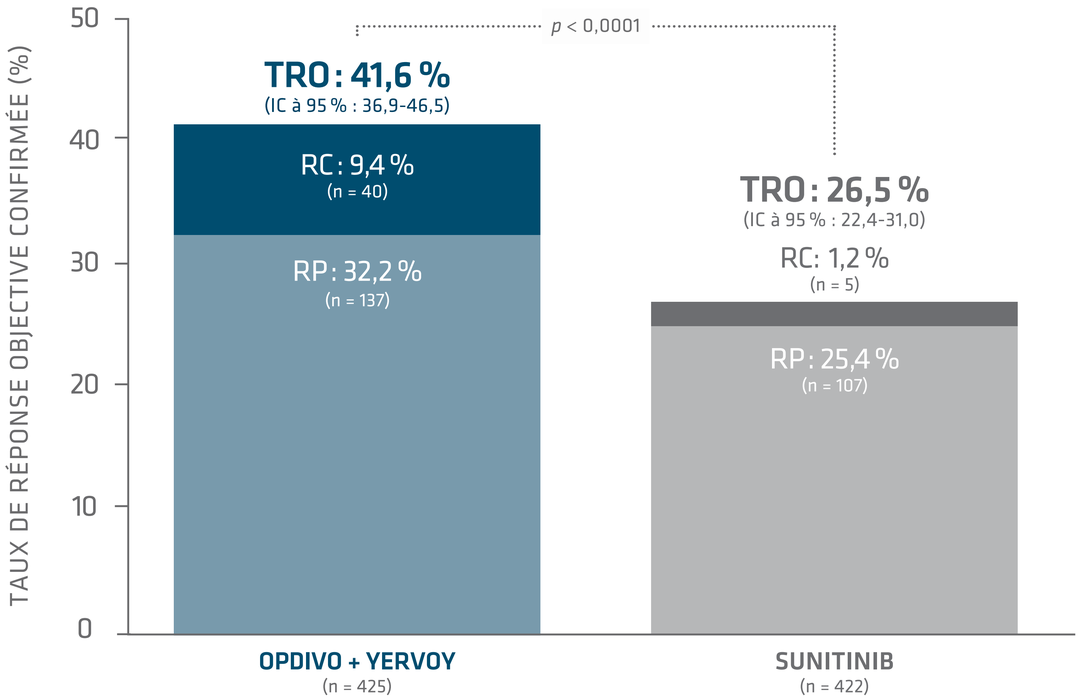
† CheckMate 214 : essai ouvert à répartition aléatoire (1:1) mené auprès de patients atteints d'un adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique jamais traité. Les patients ont été stratifiés selon leur score pronostique IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) et leur région géographique. La population évaluable pour le principal critère d'évaluation de l'efficacité comprenait les patients à risque intermédiaire/élevé présentant au moins 1 facteur de risque pronostique sur 6 selon les critères IMDC. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir l'association OPDIVO à 3 mg/kg et YERVOY à 1 mg/kg (n = 425) administrée par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses, puis OPDIVO en monothérapie à raison de 3 mg/kg toutes les 2 semaines (n = 425) ou le sunitinib (n = 422) administré par voie orale à raison de 50 mg par jour pendant 4 semaines, suivi d'une pause sans traitement de 2 semaines, chaque cycle. La SG a été évaluée par un comité d'examen radiologique indépendant.

‡ Suivi exploratoire mené pour l'étude CheckMate 214. Le suivi minimum des patients au moment de cette analyse était de 41,4 mois.

CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME RÉNAL AU STADE AVANCÉ JAMAIS TRAITÉS PRÉSENTANT UN RISQUE INTERMÉDIAIRE OU ÉLEVÉ

L'association OPDIVO + YERVOY a procuré un TRO supérieur p/r au sunitinib (analyse primaire – 17,5 mois de suivi minimum)[1†]

TRO dans la population présentant un risque intermédiaire/élevé



– D'après la monographie de produit[1]

Dans le cadre d'une analyse exploratoire, les résultats pour le TRO après un suivi plus long (minimum de 41,4 mois) étaient conformes aux résultats de l'analyse primaire (17,5 mois)[‡].

Parmi les sujets ayant répondu au traitement, la DRm n'a pas été atteinte avec l'association OPDIVO + YERVOY : NE (IC à 95 % : 21,8-NE) p/r à 18,2 mois (IC à 95 % : 14,8-NE) avec le sunitinib.

RÉSULTATS RELATIFS À LA SURVIE | TRO

IC : Intervalle de confiance; RC : réponse complète; RP : réponse partielle; RR : rapport des risques : TRO : taux de réponse objective.

† CheckMate 214 : essai ouvert à répartition aléatoire (1:1) mené auprès de patients atteints d'un adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique jamais traité. Les patients ont été stratifiés selon leur score pronostique IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) et leur région géographique. La population évaluable pour le principal critère d'évaluation de l'efficacité comprenait les patients à risque intermédiaire/élevé présentant au moins 1 facteur de risque pronostique sur 6 selon les critères IMDC. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir OPDIVO à 3 mg/kg + YERVOY à 1 mg/kg (n = 425) administrés par voie intraveineuse toutes les 3 semaines à raison de 4 doses, puis OPDIVO en monothérapie à 3 mg/kg toutes les 2 semaines (n = 425) ou le sunitinib (n = 422) administré par voie orale à raison de 50 mg par jour pendant 4 semaines, suivi de 2 semaines sans traitement, chaque cycle. La SG a été évaluée par un comité d'examen radiologique indépendant.

‡ Suivi exploratoire mené pour l'étude CheckMate 214. Le suivi minimum des patients au moment de cette analyse était de 41,4 mois.

Un profil d'innocuité généralement bien toléré[1]

Effets indésirables signalés chez ≥ 10 % des patients recevant l'association OPDIVO + YERVOY (CheckMate 214)

Classe de système organique Terme privilégié	OPDIVO + YERVOY (n = 547)		Sunitinib (n = 535)	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Fatigue	47,5	5,5	62,1	11,2
Pyrexie	14,4	0,4	6,2	0,2
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	26,5	3,8	52,0	5,2
Nausées	19,9	1,5	37,8	1,1
Vomissements	10,8	0,7	20,6	1,9
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Rash	33,8	3,5	19,8	0,6
Prurit	28,2	0,5	9,2	0
Troubles endocriniens				
Hypothyroïdie	15,7	0,4	25,0	0,2
Hyperthyroïdie	11,2	0,7	2,2	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	13,7	1,3	24,9	0,9
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Douleur musculosquelettique	14,8	1,5	14,0	0,4
Arthralgie	13,9	0,9	7,3	0

– D'après la monographie de produit[1]

- Des effets indésirables (EI) de grade 3 ou 4 ont été signalés chez 46 % des patients recevant l'association OPDIVO + YERVOY et chez 63 % des patients recevant le sunitinib.
- Des effets indésirables graves sont survenus chez 30 % des patients recevant l'association OPDIVO + YERVOY et 15 % des patients recevant le sunitinib. Les effets indésirables graves les plus fréquents, signalés chez au moins 1 % des patients, étaient les suivants : diarrhée, pneumonite, hypophysite, insuffisance surrénale, colite, hyponatrémie, hausse du taux d'ALT, pyrexie et nausées.
- Après un suivi prolongé d'une durée minimale de 41,4 mois, aucun nouveau problème d'innocuité n'a été observé et, par conséquent, le profil d'innocuité de l'association OPDIVO + YERVOY est demeuré conforme par rapport à l'analyse provisoire prédéfinie.
  - Lors de ce suivi, on a dénombré 8 décès liés au traitement chez les patients recevant l'association OPDIVO + YERVOY contre 4 chez les patients recevant le sunitinib.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES | RÉSULTATS DE LABORATOIRE | RIMI

RIMI : réactions indésirables à médiation immunitaire.

Un profil d'innocuité généralement bien toléré[1]

Anomalies des constantes biologiques par rapport au départ observées chez > 15 % des patients recevant l'association OPDIVO + YERVOY (CHECKMATE 214)†

Anomalie des constantes biologiques	OPDIVO + YERVOY (n = 547)		Sunitinib (n = 535)	
	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)
Hématologie				
Anémie	43	3,0	64	8,8
Lymphopénie	36	5,1	63	14,3
Biochimie				
Hausse du taux de lipase	48	20,1	51	20,2
Hausse du taux de créatinine	43	2,1	46	1,5
Hausse du taux d'ALT	41	6,5	44	2,7
Hausse du taux d'AST	40	4,8	60	2,1
Hausse du taux d'amylase	39	12,2	33	7,2
Hyponatrémie	39	9,9	36	7,3
Hausse du taux de phosphatase alcaline	29	2,0	32	1,0
Hyperkaliémie	29	2,4	28	2,9
Hypocalcémie	22	0,4	36	0,6
Hypomagnésémie	19	0,4	28	1,8

– D'après la monographie de produit[1]

RÉACTIONS INDÉSIRABLES
RÉSULTATS DE LABORATOIRE
RIMI

ALT : alanine aminotransférase; AST : aspartate aminotransférase; RIMI : réactions indésirables à médiation immunitaire.

† Chaque donnée sur l'incidence est fondée sur le nombre de patients pour qui on disposait d'une valeur au départ et d'au moins une valeur mesurée au cours de l'étude : groupe OPDIVO + YERVOY (intervalle : de 490 à 538 patients) et groupe sunitinib (intervalle : de 485 à 523 patients).

Réactions indésirables à médiation immunitaire (RIMI)[1]

Incidence et résolution des RIMI associées à OPDIVO (3 mg/kg) en association avec YERVOY (1 mg/kg) dans le traitement de l'adénocarcinome rénal (n = 547)

Réactions indésirables à médiation immunitaire	Incidence (tous grades), %	Délai d'apparition, médiane (min, max), mois	Résolution (tous grades), %	Délai de résolution, médiane (min, max), semaines
Endocriniennes	32,5 %	1,9 (0,0-22,3)	43 %	(0,4-130,3+)
Gastro-intestinales	28,2 %	1,2 (0,0-24,7)	92 %	2,4 (0,1-103,0+)
Hépatiques	18,5 %	2,0 (0,4-26,8)	85 %	6,1 (0,1+-82,9+)
Pulmonaires	6,2 %	2,6 (0,25-20,6)	91 %	6,1 (0,7-85,9+)
Cutanées	48,8 %	0,9 (0,0-17,9)	72 %	11,6 (0,1-126,7+)
Rénales	8,8 %	2,1 (0,0-16,1)	77 %	13,2 (0,1+-106,0+)

– D'après la monographie de produit[1]

OPDIVO en association avec YERVOY peut provoquer des réactions indésirables à médiation immunitaire graves et mortelles, notamment une pneumonite, une pneumopathie interstitielle, une encéphalite, une myocardite, un SJS, une NET et une anémie hémolytique auto-immune.

Les réactions indésirables à médiation immunitaire peuvent toucher n'importe quel système organique. Même si la plupart de ces réactions sont survenues pendant le traitement, certaines ont été signalées plusieurs mois après l'administration de la dernière dose.

NET : nécrolyse épidermique toxique; RIMI : réactions indésirables à médiation immunitaire; SJS : syndrome de Stevens-Johnson.

Utilisation de corticostéroïdes à fortes doses[1]

Pourcentage de patients traités par OPDIVO + YERVOY qui ont reçu des CFD pour traiter leurs réactions indésirables à médiation immunitaire

Réactions indésirables à médiation immunitaire	Patients ayant reçu des CFD n = 547, % (n)	Durée médiane du traitement par CFD, médiane (min, max), semaines	Patient ayant cessé définitivement le traitement, % (n)
Endocriniennes	8 % (n = 45)	2,1 (0,1-24,3)	2,9 % (n = 16)
Gastro-intestinales	7 % (n = 40)	3,1 (0,1-99,6)	4,0 % (n = 22)
Hépatiques	6 % (n = 35)	4,0 (0,1-9,7)	4,4 % (n = 24)
Pulmonaires	4 % (n = 20)	2,4 (0,6-14,0)	2,2 % (n = 12)
Cutanées	3 % (n = 19)	2,3 (0,1-100,3)	1,5 % (n = 8)
Rénales	2 % (n = 13)	2,1 (0,6-25,7)	1,3 % (n = 7)

– D'après la monographie de produit[1]

- En ce qui concerne les RIMI particulières énumérées ici, environ **31,4 %** des patients traités par OPDIVO + YERVOY ont eu besoin de corticostéroïdes à fortes doses.
- Les endocrinopathies à médiation immunitaire en voie de résolution ont pu également nécessiter une hormonothérapie substitutive.

RIMI : réactions indésirables à médiation immunitaire.

Posologie recommandée du traitement d'association OPDIVO + YERVOY[1]

Administrer OPDIVO suivi de YERVOY le même jour

OPDIVO
Administrer par perfusion i.v. sur 30 minutes
+
YERVOY
Administrer par perfusion i.v. sur 30 minutes

PHASE D'ASSOCIATION – OPDIVO + YERVOY

Semaine 0	Semaine 3	Semaine 6	Semaine 9
3 mg/kg	3 mg/kg	3 mg/kg	3 mg/kg
1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg

PHASE DE MONOTHÉRAPIE – OPDIVO

OPDIVO
Toutes les 4 sem. (480 mg)*
OU
toutes les 2 sem. (240 mg)†
OU
toutes les 2 sem. (3 mg/kg)†

Poursuivre le traitement tant qu'un bienfait clinique est observé ou jusqu'à ce que le traitement ne soit plus tolérable.

Flexibilité posologique (options aux 2 sem. ou aux 4 sem.) durant la phase de monothérapie

* 6 semaines après la dernière dose de l'association OPDIVO + YERVOY
† 3 semaines après la dernière dose de l'association OPDIVO + YERVOY

- Le traitement peut être maintenu chez les patients cliniquement stables qui présentent des signes initiaux de progression de la maladie jusqu'à ce que celle-ci soit confirmée.
- Des réponses atypiques (c.-à-d. augmentation initiale transitoire de la taille de la tumeur ou apparition de nouvelles petites lésions au cours des premiers mois suivies d'une régression de la tumeur) ont été observées.
- Il n'est pas recommandé d'augmenter ou de réduire la dose. Selon les réactions indésirables et la tolérance du patient, il peut être nécessaire de suspendre ou d'abandonner le traitement.
- Veuillez consulter la monographie de produit d'OPDIVO pour connaître les directives complètes relatives à la modification du traitement et à l'administration. Lorsqu'OPDIVO est utilisé en association avec YERVOY, veuillez consulter la monographie de YERVOY avant la mise en route du traitement.

OPDIVO (nivolumab) + YERVOY (ipilimumab)

Dans le traitement des patients atteints d'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique associé à un risque intermédiaire ou élevé[1,2]

Lors de l'analyse primaire, après 17,5 mois de suivi minimum[1†]

L'association OPDIVO + YERVOY a procuré un bienfait supérieur sur le plan de la SG p/r au sunitinib[1,4].

Réduction de 37 % du risque de décès durant la période globale de l'étude (RR = 0,63; IC à 99,8 % : 0,44-0,89, $p < 0,0001$)

Nombre d'événements : 140/425 (groupe OPDIVO + YERVOY) p/r à 188/422 (groupe sunitinib)

L'essai n'a pas permis de démontrer une amélioration statistiquement significative de la SSP[1].

RR = 0,82 (IC à 99,1 % : 0,64-1,05; $p = 0,0331$); SSP médiane : 11,6 mois (groupe OPDIVO + YERVOY) p/r à 8,4 (groupe sunitinib).

Nombre d'événements : 228/425 (groupe OPDIVO + YERVOY) p/r à 228/422 (groupe sunitinib)

La durée médiane de la réponse a été évaluée pour OPDIVO + YERVOY p/r au sunitinib[1].

Parmi les sujets ayant répondu au traitement, la DRm n'a pas été atteinte avec l'association OPDIVO + YERVOY : NE (IC à 95 % : 21,8-NE) p/r à 18,2 mois (IC à 95 % : 14,8-NE) avec le sunitinib.

Analyse exploratoire – Données sur la survie globale après 41,4 mois de suivi minimum[1†‡]

SG médiane : 47,0 mois pour l'association OPDIVO + YERVOY p/r à 26,6 mois pour le sunitinib (RR = 0,66)

- Les résultats relatifs à la SG (rapport des risques) basés sur ce suivi plus long (minimum de 41,4 mois) étaient conformes aux résultats de l'analyse primaire (RR = 0,63 après un suivi minimum de 17,5 mois).

DONNÉES SUR L'EFFICACITÉ

PROFIL D'INNOCUITÉ

DRm : durée médiane de la réponse; IC : intervalle de confiance; RR : rapport des risques; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; NE : non estimable.

† CheckMate 214 : essai ouvert à répartition aléatoire (1:1) mené auprès de patients atteints d'un adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique jamais traité. Les patients ont été stratifiés selon leur score pronostique IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) et leur région géographique. La population évaluable pour le principal critère d'évaluation de l'efficacité comprenait les patients à risque intermédiaire/élevé présentant au moins 1 facteur de risque pronostique sur 6 selon les critères IMDC. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir l'association OPDIVO à 3 mg/kg et ipilimumab à 1 mg/kg (n = 425) administrée par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses, puis OPDIVO en monothérapie à raison de 3 mg/kg toutes les 2 semaines (n = 425) ou le sunitinib (n = 422) administré par voie orale à raison de 50 mg par jour pendant 4 semaines, suivi d'une pause sans traitement de 2 semaines, chaque cycle. La SG a été évaluée par un comité d'examen radiologique indépendant.

‡ Suivi exploratoire mené pour l'étude CheckMate 214. Le suivi minimum des patients au moment de cette analyse était de 41,4 mois.

Dans le traitement des patients atteints d'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique associé à un risque intermédiaire ou élevé[1,2]

Un profil d'innocuité généralement bien toléré[1]

- Des effets indésirables (EI) de grade 3 ou 4 ont été signalés chez 46 % des patients recevant l'association OPDIVO + YERVOY et chez 63 % des patients recevant le sunitinib.
- En ce qui concerne les RIMI particulières énumérées ici, environ **31,4 %** des patients traités par OPDIVO + YERVOY ont eu besoin de corticostéroïdes à fortes doses.
- Lors de l'analyse intermédiaire prédéfinie (suivi minimum de 17,5 mois), les effets indésirables graves les plus fréquents (tous grades confondus) signalés chez au moins 1 % des patients étaient les suivants : diarrhée (26,5 %), pneumonite (6,2 %), hypophysite (4,0 %), insuffisance surrénale (5,3 %), colite (3,7 %), hyponatrémie (4,4 %), hausse du taux d'ALT (grades 3-4 : 6,5 %), pyrexie (14,4 %) et nausées (19,9 %)¶.
- Après un suivi prolongé d'une durée minimale de 41,4 mois, aucun nouveau problème d'innocuité n'a été observé et, par conséquent, le profil d'innocuité de l'association OPDIVO + YERVOY est demeuré conforme par rapport à l'analyse provisoire prédéfinie.

L'association OPDIVO + YERVOY peut provoquer des RIMI graves et mortelles qui peuvent toucher n'importe quel système organique. Même si la plupart de ces réactions sont survenues pendant le traitement, certaines ont été signalées plusieurs mois après l'administration de la dernière dose.

DONNÉES SUR L'EFFICACITÉ

PROFIL D'INNOCUITÉ

RIMI : réactions indésirables à médiation immunitaire.

† CheckMate 214 : essai ouvert à répartition aléatoire (1:1) mené auprès de patients atteints d'un adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique jamais traité. Les patients ont été stratifiés selon leur score pronostique IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) et leur région géographique. La population évaluable pour le principal critère d'évaluation de l'efficacité comprenait les patients à risque intermédiaire/élevé présentant au moins 1 facteur de risque pronostique sur 6 selon les critères IMDC. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir l'association OPDIVO à 3 mg/kg et ipilimumab à 1 mg/kg (n = 425) administrée par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses, puis OPDIVO en monothérapie à raison de 3 mg/kg toutes les 2 semaines (n = 425) ou le sunitinib (n = 422) administré par voie orale à raison de 50 mg par jour pendant 4 semaines, suivi d'une pause sans traitement de 2 semaines, chaque cycle. La SG a été évaluée par un comité d'examen radiologique indépendant.

‡ Suivi exploratoire mené pour l'étude CheckMate 214. Le suivi médian des patients au moment de cette analyse était de 49,2 mois.

¶ Valeurs pour les réactions indésirables provenant du Tableau 16 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude CHECKMATE 214. Valeur pour la hausse du taux d'ALT provenant du Tableau 32 : Aggravation par rapport à la valeur initiale survenant chez > 15 % des patients recevant l'association OPDIVO et YERVOY.

Recommandations des lignes directrices[3,6]

Recommandations du RRCRC

Le RRCRC recommande le nivolumab, en association avec l'ipilimumab, comme option thérapeutique de première intention chez les patients atteints d'un adénocarcinome rénal à cellules claires au stade avancé associé à un risque intermédiaire ou élevé[3].

Recommandations du NCCN

Le NCCN recommande le nivolumab, en association avec l'ipilimumab, comme option thérapeutique à action générale de première intention chez les patients atteints d'un adénocarcinome rénal à cellules claires de stade IV associé à un risque intermédiaire ou élevé[6].

Pour les recommandations complètes, veuillez consulter les documents suivants :

Prise en charge du cancer du rein de stade avancé : Mise à jour de 2021 de l'énoncé consensuel du RRCRC

NCCN Guidelines for Kidney Cancer – V.3. 2023

RRCRC : Réseau de recherche sur le cancer du rein du Canada; NCCN : National Comprehensive Cancer Network.

Renseignements sur l'innocuité d'OPDIVO[1]

Usage clinique :

L'efficacité et l'innocuité dans la population pédiatrique n'ont pas été établies.

Mises en garde et précautions les plus importantes :

Réactions indésirables à médiation immunitaire (RIMI) graves/mortelles : OPDIVO en monothérapie ou en association avec YERVOY (ipilimumab) peut provoquer des réactions indésirables à médiation immunitaire graves et mortelles, notamment une pneumonite, une pneumopathie interstitielle, une encéphalite, une myocardite, un syndrome de Stevens-Johnson (SJS), une nécrolyse épidermique toxique (NET) et une anémie hémolytique auto-immune. Les réactions indésirables à médiation immunitaire peuvent toucher n'importe quel système organique. Même si la plupart de ces réactions sont survenues durant le traitement, certaines ont été signalées plusieurs mois après l'administration de la dernière dose. Un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée sont essentiels pour réduire au minimum les risques de complications potentielles qui mettent la vie en danger. Faire le suivi des patients pour déceler les signes et symptômes de RIMI et assurer une prise en charge appropriée avec une modification du traitement. Cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab en cas de RIMI grave récurrente et de toute RIMI qui met en jeu le pronostic vital.

Administration : OPDIVO doit être administré sous la supervision de médecins expérimentés dans le traitement du cancer.

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) : Des complications, parfois mortelles, sont survenues chez certains patients ayant reçu une ACSH après la prise d'OPDIVO. Les résultats préliminaires issus du suivi des patients ayant subi une ACSH après une précédente exposition au nivolumab ont révélé un nombre plus élevé que prévu de cas de maladie aiguë du greffon contre l'hôte et de mortalité liée à la greffe. Ces complications peuvent survenir en dépit d'un traitement intermédiaire entre le blocage de PD-1 et l'ACSH. Il faut surveiller étroitement les patients pour repérer toute complication liée à la greffe (telle qu'une maladie suraiguë du greffon contre l'hôte, une maladie aiguë du greffon contre l'hôte grave de grade 3 ou 4, un syndrome fébrile nécessitant des stéroïdes, une maladie veino-occlusive hépatique et d'autres réactions indésirables à médiation immunitaire) et intervenir rapidement, le cas échéant.

Myélome multiple : Augmentation de la mortalité chez les patients atteints de myélome multiple (indication non approuvée) lorsqu'OPDIVO est ajouté à un traitement associant un analogue de la thalidomide et la dexaméthasone. Le traitement des patients atteints de myélome multiple au moyen d'un anticorps bloquant PD-1 en association avec un analogue de la thalidomide et la dexaméthasone n'est pas recommandé hors du contexte des essais cliniques contrôlés.

Autres mises en garde et précautions pertinentes :

- Des RIMI sont survenues à des fréquences plus élevées lorsqu'OPDIVO était administré en association avec YERVOY que lorsqu'il était administré en monothérapie
- Des cas graves de ces RIMI, certains d'issue fatale, ont été observés. Faire le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes :
  - d'effets indésirables cardiaques et d'embolie pulmonaire avec le traitement d'association
  - d'endocrinopathies, notamment d'hypothyroïdie, d'hyperthyroïdie, d'hypoparathyroïdie, d'insuffisance surrénale, d'hypophysite, de diabète sucré et d'acidocétose diabétique
  - de diarrhée, d'autres symptômes de colite et d'infection par le cytomégalovirus/de réactivation du virus
  - d'hépatotoxicité, y compris l'hépatite
  - de pneumonite ou de pneumopathie interstitielle
  - de néphrotoxicité, notamment de néphrite et d'insuffisance rénale
  - de rash, du syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique
  - d'encéphalite
  - d'anémie aplastique
  - d'anémie hémolytique auto-immune
  - de myotoxicité (myosite, myocardite et rhabdomyolyse)
  - d'autres RIMI, notamment de myotoxicité, de rejet de greffe d'organe solide et de maladie du greffon contre l'hôte grave et d'apparition rapide
- Réaction à la perfusion
- Patients soumis à un régime pauvre en sodium
- Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH)
- Femmes enceintes ou qui allaitent
- N'a pas été évalué chez des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave ou d'une insuffisance rénale grave

Pour de plus amples renseignements :

Veuillez consulter la monographie d'OPDIVO à l'adresse www.bmscanada.ca/fr/pm/OPDIVO_FR_PM.pdf pour obtenir des renseignements importants sur les réactions indésirables, les interactions médicamenteuses et la posologie qui n'ont pas été abordés dans le présent document.

Vous pouvez également obtenir la monographie de produit en nous téléphonant au numéro suivant : 1-866-463-6267.

Renseignements sur l'innocuité de YERVOY[2]

Usage clinique :

L'efficacité et l'innocuité chez les enfants n'ont pas été établies.

Contre-indications :

Patients atteints d'une maladie auto-immune active qui met en jeu le pronostic vital et patients ayant subi une greffe d'organe chez qui une activation immunitaire additionnelle pourrait précipiter le décès.

Mises en garde et précautions les plus importantes :

Réactions indésirables à médiation immunitaire (RIMI) graves et mortelles : YERVOY en monothérapie ou en association avec OPDIVO (nivolumab) peut causer des RIMI graves/mortelles, notamment une entérocolite, une perforation intestinale, une hépatite, une dermatite (incluant des cas de nécrolyse épidermique toxique), un syndrome de Stevens-Johnson, des neuropathies, des endocrinopathies, une pneumonite, une pneumopathie interstitielle, une myocardite, une encéphalite, une myasthénie grave, une anémie hémolytique auto-immune de même que des effets toxiques dans d'autres systèmes organiques. Même si la plupart de ces réactions sont survenues durant la période d'induction, certaines ont été signalées plusieurs mois après l'administration de la dernière dose. Un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée sont essentiels pour réduire au minimum les risques de complications qui mettent la vie en danger. Faire le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes évocateurs de RIMI. Cesser définitivement le traitement en cas de RIMI grave récurrente et de toute RIMI qui met en jeu le pronostic vital.

Consulter la monographie d'OPDIVO (nivolumab) avant d'instaurer un traitement par YERVOY en association avec OPDIVO.

Administration : YERVOY doit être administré sous la supervision de médecins expérimentés dans le traitement du cancer.

Autres mises en garde et précautions pertinentes :

- Des RIMI sont survenues à des fréquences plus élevées lorsque YERVOY était administré en association avec OPDIVO que lorsqu'il était administré en monothérapie
- Patients ayant déjà présenté une réaction indésirable cutanée grave ou mettant la vie en danger pendant un traitement anticancéreux immunostimulateur
- Des cas graves de ces RIMI, dont des cas mortels, ont été observés. Faire le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes :
  - d'effets indésirables gastro-intestinaux
  - d'effets indésirables hépatiques
  - d'effets indésirables pulmonaires
  - d'effets indésirables cutanés
  - d'encéphalite
  - de neuropathies
  - d'endocrinopathies
- Autres RIMI, notamment manifestations oculaires
- Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH)
- Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
- Décollement séreux de la rétine
- Maladie du greffon contre l'hôte
- Rejet de greffe d'organe solide après la commercialisation
- Réaction à la perfusion
- Patients nécessitant un traitement immunosuppresseur pour une maladie ou une affection qui met la vie en danger
- Anémie hémolytique auto-immune
- Myotoxicité (myosite, myocardite et rhabdomyolyse)
- Patients soumis à un régime pauvre en sodium
- Administration concomitante avec le vémurafénib
- Conseils aux patients : RIMI et fatigue
- N'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique
- N'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale
- Femmes enceintes ou qui allaitent
- Surveillance étroite requise : épreuves de la fonction hépatique et thyroïdienne, électrolytes, signes de RIMI

Pour de plus amples renseignements :

Veuillez consulter la monographie de YERVOY à www.bmscanada.ca/fr/pm/YERVOY_FR_PM.pdf pour obtenir des renseignements importants sur les réactions indésirables, la prise en charge des RIMI, les interactions médicamenteuses et la posologie qui n'ont pas été abordés dans le présent document.

Vous pouvez également obtenir la monographie de produit en nous téléphonant au numéro suivant : 1-866-463-6267.

RÉFÉRENCES

Références

1. Monographie de produit d'OPDIVO. La Société Bristol-Myers Squibb Canada.

2. Monographie de produit de YERVOY. La Société Bristol-Myers Squibb Canada.

3. Canil C *et al.* Prise en charge du cancer du rein de stade avancé : Mise à jour de 2021 de l'énoncé consensuel du Réseau de recherche sur le cancer du rein du Canada (RRCRC). Accessible à l'adresse : https://cuaj.ca/index.php/journal/article/view/7245/5207.

4. Motzer RJ *et al*. Survival outcomes and independent response assessment with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-month follow-up of a randomized phase 3 clinical trial. *J Immunother Cancer* 2020;8(2):1-12.

5. Motzer RJ *et al*. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378:1277-90.

6. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®). Kidney Cancer. Version 3. 2023. 21 septembre 2022. Consulté le 20 décembre 2022. Accessible à l'adresse : https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.

Bristol Myers Squibb

OPDIVO et YERVOY et les logos d'OPDIVO et de YERVOY sont des marques déposées de Bristol-Myers Squibb Company, utilisées sous licence par La Société Bristol-Myers Squibb Canada. 7356-CA-2200045F

MEMBRE DE MÉDICAMENTS NOVATEURS CANADA

OPDIVO (nivolumab) + Pr YERVOY (ipilimumab)