

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

Ce médicament n'est plus autorisé

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nivolumab BMS 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution contient 10 mg de nivolumab.

Un flacon de 4 mL contient 40 mg de nivolumab.

Un flacon de 10 mL contient 100 mg de nivolumab.

Nivolumab est produit sur des cellules ovariennes de hamster chinois, par la technologie de l'ADN recombinant.

### Excipient à effet notoire :

Chaque mL de solution à diluer contient 0,1 mmol (ou 2,5 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile).

Solution claire à opalescente, incolore à jaune pâle, pouvant contenir quelques particules légères. Le pH de la solution est approximativement de 6,0 et l'osmolarité approximativement de 340 mOsm/kg.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Nivolumab BMS est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non-à-petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.

#### Posologie

La dose recommandée de Nivolumab BMS est de 3 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes, toutes les 2 semaines. Le traitement 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. Les recommandations concernant l'arrêt définitif du traitement ou la suspension des doses sont décrites dans le Tableau 1. Des recommandations détaillées de la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique sont décrites à la rubrique 4.4.

**Tableau 1 : Recommandations de modification du traitement par Nivolumab BMS**

<b>Effet indésirable d'origine immunologique</b>	<b>Sévérité</b>	<b>Modification de traitement</b>
Pneumopathie d'origine immunologique	Pneumopathie de Grade 2	Suspendre Nivolumab BMS 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 de Nivolumab BMS
Colite d'origine immunologique	Diarrhée ou colite de Grade 2 ou 3	Suspendre Nivolumab BMS jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire
	Diarrhée ou colite de Grade 4	Arrêt définitif de Nivolumab BMS
Hépatite d'origine immunologique	Elévation de Grade 2 des aspartate aminotransférases (ASAT), des alanine aminotransférases (ALAT), ou de la bilirubine totale.	Suspendre Nivolumab BMS jusqu'au retour des valeurs biologiques aux valeurs initiales et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire
	Elévation de Grade 3 ou 4 des ASAT, ALAT, ou de la bilirubine totale	Arrêt définitif de Nivolumab BMS
Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique	Elévation de la créatininémie de Grade 2 ou 3	Suspendre Nivolumab BMS jusqu'au retour de la créatininémie à la valeur initiale et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes
	Elévation de la créatininémie de Grade 4	Arrêt définitif de Nivolumab BMS
Endocrinopathies d'origine immunologique	Endocrinopathies symptomatiques (incluant hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypophysite, insuffisance surrénale et diabète)	Suspendre Nivolumab BMS 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). Nivolumab BMS doit être maintenu en cas de traitement substitutif hormonal <sup>a</sup> tant qu'il n'y a pas de présence de symptômes
Rash d'origine immunologique	Rash de Grade 3	Suspendre les doses jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes
	Rash de Grade 4	Arrêt définitif de Nivolumab BMS

Note : Les grades de toxicité correspondent à la classification du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

<sup>a</sup> La recommandation pour l'utilisation d'un traitement substitutif hormonal est fournie en rubrique 4.4.

Nivolumab BMS doit également être définitivement arrêté en cas d'effet indésirable d'origine immunologique de Grade 2 ou 3 persistant malgré des modifications de traitement (voir rubrique 4.4) ou en cas d'impossibilité de réduire la dose de corticoïdes à 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.

Les patients traités par Nivolumab BMS doivent recevoir la Carte d'Alerte Patient et être informés sur les risques liés à l'utilisation de Nivolumab BMS (voir également la notice).

## Populations particulières

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Nivolumab BMS chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### *Patients âgés*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés ( $\geq 65$  ans) (voir rubrique 5.1 et 5.2). Les données chez les patients âgés de 75 ans et plus sont trop limitées pour en tirer des conclusions pour cette population.

### *Insuffisance rénale*

Sur la base des résultats de pharmacocinétique (PK) de population aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2). Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population.

### *Insuffisance hépatique*

Sur la base des résultats de PK de population, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (voir rubrique 5.2). Les données chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère sont trop limitées pour tirer des conclusions dans ces populations. Nivolumab BMS 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).

## Mode d'administration

Nivolumab BMS doit être exclusivement administré par voie intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse sur une période de 60 minutes. La perfusion doit être administrée à l'aide d'un filtre en ligne stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de  $0,2 \mu\text{m}$  à  $1,2 \mu\text{m}$ ).

Nivolumab BMS ne doit pas être administré en intraveineux direct ni en bolus IV.

La dose totale de Nivolumab BMS requise peut être perfusée directement sans dilution à la concentration de 10 mg/mL en administration intraveineuse ou peut être diluée jusqu'à une concentration minimale de 1 mg/mL, dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou de glucose à 50 mg/mL (5%).

Pour les instructions concernant la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Nivolumab est associé à des effets indésirables d'origine immunologique. Les patients doivent être continuellement surveillés (au moins jusqu'à 5 mois après la dernière dose), un effet indésirable avec nivolumab pouvant survenir à tout moment pendant ou après l'arrêt du traitement.

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. Sur la base de la sévérité de l'effet indésirable, le traitement par nivolumab doit être suspendu, et des corticoïdes administrés. Si une

immunosuppression par corticoïdes est utilisée pour traiter un effet indésirable, une décroissance progressive des doses sur une période d'au moins un mois doit être initiée à partir de l'amélioration. Une diminution rapide des doses peut entraîner une aggravation de l'effet indésirable. Des traitements immunosuppresseurs non stéroïdiens doivent être ajoutés en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'utilisation de corticoïdes.

Le traitement par nivolumab ne doit pas être repris tant que le patient reçoit des doses immunosuppressives de corticoïdes ou d'autres médicaments immunosuppresseurs. Une prophylaxie antibiotique doit être utilisée pour prévenir les infections opportunistes chez les patients recevant des médicaments immunosuppresseurs.

Nivolumab doit être définitivement arrêté en cas d'effet indésirable grave récurrent d'origine immunologique, et pour tout effet indésirable d'origine immunologique pouvant menacer le pronostic vital.

#### Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique

Des pneumopathies inflammatoires ou interstitielles sévères, dont des cas d'issue fatale, ont été observés avec le traitement par nivolumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour déceler l'apparition de signes et symptômes de pneumopathie inflammatoire, tels que des modifications radiologiques (ex : opacités focales en verre dépoli, infiltrats localisés), dyspnée et hypoxie. Une étiologie infectieuse et toute autre pathologie liée à la maladie doivent être éliminées.

En cas de pneumopathie inflammatoire de Grade 3 ou 4, nivolumab doit être arrêté définitivement et une corticothérapie à la dose de 2 à 4 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être débutée.

En cas de pneumopathie inflammatoire (symptomatique) de Grade 2, nivolumab doit être suspendu et une corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être débutée. Après amélioration, nivolumab peut être repris après réduction progressive des corticoïdes. En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'initiation d'une corticothérapie, les doses de corticoïdes doivent être augmentées à la dose de 2 à 4 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, et nivolumab doit être arrêté définitivement.

#### Colite d'origine immunologique

Des diarrhées ou des colites sévères ont été observées avec le traitement par nivolumab (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.

En cas de diarrhée ou de colite de Grade 4, nivolumab doit être arrêté définitivement et une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être débutée.

En cas de diarrhée ou de colite de Grade 3, nivolumab doit être suspendu et une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être débutée. Après amélioration, nivolumab peut être repris après réduction progressive des corticoïdes. En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'initiation de corticoïdes, nivolumab doit être définitivement arrêté.

En cas de diarrhée ou de colite de Grade 2, nivolumab doit être suspendu. Les diarrhées ou les colites persistantes doivent être traitées par une corticothérapie à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent. Après amélioration, nivolumab peut être repris après réduction progressive des corticoïdes, si nécessaire. En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'initiation d'une corticothérapie, les doses de corticoïdes doivent être augmentées à 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, et nivolumab doit être arrêté définitivement.

#### Hépatite d'origine immunologique

Des hépatites sévères ont été observées avec le traitement par nivolumab. Les patients doivent être surveillés pour déceler l'apparition de signes et symptômes d'hépatite, tels que des augmentations des

transaminases et de la bilirubine totale. Une étiologie infectieuse et toute autre pathologie liée à la maladie doivent être éliminées.

En cas d'élévation de Grade 3 ou 4 des transaminases ou de la bilirubine totale, nivolumab doit être arrêté définitivement et une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être débutée.

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

#### Néphrite ou dysfonction rénale d'origine immunologique

Des néphrites ou des atteintes rénales sévères ont été observées avec le traitement par nivolumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour déceler l'apparition de signes et symptômes de néphrite et d'atteinte rénale. La plupart des patients ont présenté des augmentations asymptomatiques de la créatinine sérique. Toute autre étiologie liée à la maladie doit être écartée.

En cas d'élévation de Grade 4 de la créatinine sérique, nivolumab doit être arrêté définitivement et une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être débutée.

En cas d'élévation de Grade 2 ou 3 de la créatinine sérique, nivolumab doit être suspendu et une corticothérapie à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit être débutée. Après amélioration, nivolumab peut être repris après réduction progressive des corticoïdes. En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré la corticothérapie, les doses de corticoïdes doivent être augmentées à 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, et nivolumab doit être arrêté définitivement.

#### Endocrinopathies d'origine immunologique

Des endocrinopathies sévères, incluant hypothyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance surrénale, hypophysite, diabète, et acidocétose diabétique ont été observés avec le traitement par nivolumab.

Les patients doivent être surveillés pour déceler l'apparition de signes et symptômes d'endocrinopathie, et des modifications de la fonction thyroïdienne (au début du traitement, à intervalles réguliers en cours de traitement, et si cliniquement indiqué). Les patients peuvent présenter de la fatigue, des céphalées, des modifications de leur état mental, des douleurs abdominales, un transit intestinal inhabituel, une hypotension, ou des symptômes non spécifiques qui peuvent ressembler à d'autres causes telles que des métastases cérébrales ou une maladie sous-jacente. A moins qu'une autre étiologie n'ait été identifiée, les signes et symptômes d'endocrinopathie doivent être considérés comme d'origine immunologique.

En cas d'hypothyroïdie symptomatique, nivolumab doit être suspendu, et un traitement substitutif en hormone thyroïdienne doit être débuté, si nécessaire. En cas d'hyperthyroïdie symptomatique, nivolumab doit être suspendu, et un traitement par méthimazole doit être débuté, si nécessaire. Une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit également être envisagée, en cas de suspicion d'une inflammation aiguë de la thyroïde. Après amélioration, nivolumab peut être repris après réduction progressive des corticoïdes, si nécessaire. La surveillance de la fonction thyroïdienne doit être poursuivie afin de s'assurer que le traitement substitutif hormonal approprié est utilisé.

En cas d'insuffisance surrénale symptomatique, nivolumab doit être suspendu, et une corticothérapie substitutive doit être débutée, si nécessaire. La surveillance de la fonction surrénalienne et des taux d'hormone doit être poursuivie afin de s'assurer que la corticothérapie substitutive appropriée est utilisée.

En cas d'hypophysite symptomatique, nivolumab doit être suspendu, et un traitement substitutif hormonal doit être débuté, si nécessaire. En cas de suspicion d'inflammation aigüe de la glande pituitaire, une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent doit également être envisagée. Après amélioration, nivolumab peut être repris après réduction progressive des corticoïdes, si nécessaire. La surveillance de la fonction pituitaire et des taux d'hormone doit être poursuivie afin de s'assurer que le traitement substitutif hormonal approprié est utilisé.

En cas de diabète symptomatique, nivolumab doit être suspendu, et un traitement substitutif par insuline doit être débuté, si nécessaire. La surveillance de la glycémie doit être poursuivie afin de s'assurer que le traitement substitutif par insuline approprié est utilisé.

#### Rash d'origine immunologique

Des rash sévères, pouvant être d'origine immunologique, ont été observés avec le traitement par nivolumab (voir rubrique 4.8). Nivolumab doit être suspendu en cas de rash de Grade 3, et il doit être arrêté définitivement en cas de rash de Grade 4. Les rash sévères doivent être pris en charge avec de hautes doses de corticoïdes, de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent.

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 stimulant l'immunité.

#### Autres effets indésirables d'origine immunologique

Les effets indésirables d'origine immunologique suivants ont été rapportés chez moins de 1% des patients traités par nivolumab dans les essais cliniques avec différentes doses et dans différents types de tumeurs : pancréatite, uvéite, démyélinisation, neuropathie auto-immune (incluant parésie des nerf facial et abducens), syndrome de Guillain-Barré, hypopituitarisme et syndrome myasthénique.

En cas de suspicion d'effet indésirable d'origine immunologique, une évaluation appropriée doit être effectuée afin de confirmer l'étiologie ou d'exclure d'autres causes. En fonction de la gravité de l'effet indésirable, le traitement par nivolumab doit être suspendu et des corticoïdes doivent être administrés. Après amélioration, nivolumab peut être repris après réduction progressive des corticoïdes. Nivolumab doit être arrêté définitivement en cas d'effet indésirable sévère récurrent d'origine immunologique, et pour tout effet indésirable d'origine immunologique pouvant menacer le pronostic vital.

#### Réactions à la perfusion

Des réactions sévères liées à la perfusion ont été rapportées dans les essais cliniques (voir rubrique 4.8). En cas de réaction sévère à la perfusion, la perfusion de nivolumab doit être arrêtée et un traitement médical approprié doit être administré. Les patients présentant une réaction à la perfusion d'intensité légère à modérée peuvent recevoir nivolumab sous surveillance étroite.

#### Populations spéciales

Les patients présentant un score de performance initial  $\geq 2$ , des métastases cérébrales actives, une pneumopathie interstielle 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 bénéfice-risque potentiel au cas par cas.

#### Patients sous régime hyposodé contrôlé

Chaque mL de ce médicament contient 0,1 mmol (ou 2,5 mg) de sodium. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

#### Carte d'Alerte Patient

Tous les prescripteurs de Nivolumab BMS doivent connaître le Guide de prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique. Le prescripteur doit discuter des risques liés au traitement par Nivolumab BMS avec le patient. Le patient recevra à chaque prescription la Carte d'Alerte Patient.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Nivolumab est un anticorps monoclonal humain, en conséquence aucune étude pharmacocinétique d'interaction n'a été réalisée. Les anticorps monoclonaux humains n'étant pas métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 (CYP) ou d'autres enzymes métabolisant les médicaments, l'inhibition ou l'induction de ces enzymes lors de la co-administration de médicaments ne devraient pas entraîner de modification des paramètres pharmacocinétiques de nivolumab.

##### Autres formes d'interactions

##### Immunosuppression systémique

L'utilisation au préalable de corticoïdes systémiques et d'autres immunosuppresseurs doit être évitée avant de commencer nivolumab, du fait de leur interférence potentielle avec l'activité pharmacodynamique. Cependant, les corticoïdes systémiques et d'autres agents immunosuppresseurs peuvent être utilisés après l'initiation de nivolumab pour traiter les effets indésirables d'origine immunologique. Les résultats préliminaires montrent qu'une immunosuppression systémique après le début du traitement par nivolumab ne semble pas empêcher la réponse au nivolumab.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Aucune donnée sur l'utilisation de nivolumab n'est disponible chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité embryofœtale (voir rubrique 5.3). L'IgG4 humaine est connue pour traverser la barrière placentaire et nivolumab est une IgG4; par conséquent, il existe un risque potentiel de transmission de nivolumab de la mère vers le fœtus. L'utilisation de nivolumab n'est pas recommandée chez la femme enceinte ou en âge de procréer n'utilisant pas de méthode efficace de contraception, à moins que le bénéfice clinique attendu ne dépasse le risque potentiel. Une méthode efficace de contraception doit être utilisée pendant toute la durée du traitement et poursuivie pendant 5 mois après la dernière perfusion de Nivolumab BMS.

##### Allaitement

On ne sait pas si nivolumab est excrété dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments, y compris les anticorps, peuvent être excrétés dans le lait humain, un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par nivolumab en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

##### Fertilité

Les études permettant d'évaluer l'effet de nivolumab sur la fertilité n'ont pas été effectuées. En conséquence, l'effet de nivolumab sur la fertilité masculine et féminine n'est pas connu.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

En raison de ses propriétés pharmacodynamiques, il est peu probable que nivolumab ait un effet sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Du fait des effets indésirables potentiels, tels que la fatigue, (voir rubrique 4.8), les patients doivent être prévenus qu'ils doivent être prudents lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines, tant qu'ils ne sont pas certains que nivolumab n'altère pas leur vigilance.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Nivolumab est le plus souvent associé à des effets indésirables d'origine immunologique. La plupart, dont des effets sévères, ont été résolus après l'instauration d'un traitement médical approprié, ou l'arrêt de nivolumab (voir "Description des effets indésirables sélectionnés" ci-dessous).

Dans l'ensemble des données poolées de deux études dans le CBNPC de type épidermoïde (CA209017 et CA209063), les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 10\%$  des patients) ont été : fatigue (33%), diminution de l'appétit (15%) et nausées (12%). La plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée (Grade 1 ou 2).

#### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans l'ensemble des données poolées ( $n = 248$ ) des études CA209017 et CA209063 sont présentés dans le Tableau 2. 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 ( $< 1/10000$ ). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant.

**Tableau 2 : Effets indésirables chez les patients présentant un CBNPC de type épidermoïde traités par nivolumab 3 mg/kg (CA209017 et CA209063)**

<b>Infections et infestations</b>	
Peu fréquent	bronchite, infection des voies aériennes supérieures
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)</b>	
Peu fréquent	lymphadénite histocytaire nécrosante (lymphadénite de Kikuchi)
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Peu fréquent	réaction anaphylactique, hypersensibilité, réaction liée à la perfusion
<b>Affections endocriniennes</b>	
Fréquent	hypothyroïdie
Peu fréquent	insuffisance surrénale, thyroïdite
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Très fréquent	diminution de l'appétit
<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent	neuropathie périphérique, céphalées, sensations vertigineuses
Peu fréquent	syndrome myasthénique, polyneuropathie
<b>Affections cardiaques</b>	
Peu fréquent	tachycardie
<b>Affections vasculaires</b>	
Peu fréquent	vascularite
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Fréquent	pneumopathie inflammatoire, dyspnée, toux
Peu fréquent	infiltration pulmonaire
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent	nausée
Fréquent	diarrhée, stomatite, vomissement, douleur abdominale, constipation, sécheresse buccale
Peu fréquent	colite, ulcère duodéal
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Fréquent	rash, prurit
Peu fréquent	urticaire
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Fréquent	douleur musculo-squelettique <sup>a</sup> , arthralgie
Peu fréquent	pseudopolyarthrite rhizomélique
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Peu fréquent	néphrite tubulo-interstitielle, insuffisance rénale
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Très fréquent	fatigue
Fréquent	fièvre, œdème
<b>Investigations</b>	
Très fréquent	augmentation du taux d'ASAT <sup>b</sup> , augmentation du taux d'ALAT <sup>b</sup> , augmentation du taux de phosphatases alcalines <sup>b</sup> , augmentation du taux de créatinine <sup>b</sup> , diminution du taux de lymphocytes <sup>b</sup> , diminution du taux de plaquettes <sup>b</sup> , diminution du taux d'hémoglobine <sup>b</sup> , hypercalcémie <sup>b</sup> , hypocalcémie <sup>b</sup> , hyperkaliémie <sup>b</sup> , hypokaliémie <sup>b</sup> , hypomagnésémie <sup>b</sup> , hyponatrémie <sup>b</sup>
Fréquent	augmentation du taux de bilirubine totale <sup>b</sup> , diminution du taux de neutrophiles <sup>b</sup> , hypermagnésémie <sup>b</sup> , hypernatrémie <sup>b</sup> ,
Peu fréquent	augmentation de la lipase, augmentation de l'amylase

<sup>a</sup> Douleur musculosquelettique est un terme composite qui inclut douleur dorsale, douleur osseuse, douleur de type musculosquelettique dans la poitrine, inconfort musculosquelettique, myalgie, douleur du cou, douleur des extrémités, douleur de la mâchoire, douleur spinale.

<sup>b</sup> Les fréquences représentent la proportion de patients ayant présenté une aggravation des valeurs biologiques par rapport aux valeurs à l'inclusion. Voir ci-dessous : « Description des effets indésirables sélectionnés ; anomalies des valeurs biologiques ».

### Description des effets indésirables sélectionnés

Les données des effets indésirables d'origine immunologique suivants sont basées sur des patients ayant reçu nivolumab 3 mg/kg dans deux études dans le CBNPC (CA209017 et CA209063, voir rubrique 5.1). Les recommandations de prise en charge de ces effets indésirables sont décrites en rubrique 4.4.

#### *Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique*

Dans les études CA209017 et CA209063, l'incidence des pneumopathies inflammatoires, incluant pneumopathie interstitielle, était de 5,2% (13/248). Des cas de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez 2,8% (7/248) et 1,6% (4/248) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 4 ou 5 n'a été rapporté dans ces études. Dans l'étude de phase 1 MDX1106-03, des cas de pneumopathie inflammatoire, incluant un cas de Grade 4 chez 1 patient, ont été rapportés chez 3/37 patients (8,1%) atteints de CBNPC traités par nivolumab 3 mg/kg.

Le délai médian de survenue était de 11,6 semaines (de 2,6 à 85,1 semaines). Onze patients ont reçu de fortes doses de corticoïdes (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent) à la dose initiale médiane de 1,1 mg/kg (de 0,5 à 4,0 mg/kg) pendant une durée médiane totale de 4,3 semaines (de 0,6 à 13,1 semaines). Huit patients, incluant les 4 patients avec un cas de Grade 3, ont nécessité l'arrêt définitif du traitement par nivolumab en raison d'une pneumopathie inflammatoire. La résolution est survenue chez 13 patients avec un délai médian de résolution de 3,9 semaines (de 0,6 à 13,4 semaines).

#### *Colite d'origine immunologique*

Dans les études CA209017 et CA209063, l'incidence des diarrhées ou colites était de 9,3% (23/248). Des cas de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez 2% (5/248) et 1,6% (4/248) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 4 ou 5 n'a été rapporté dans ces études.

Le délai médian de survenue était de 5,6 semaines (de 0,1 à 91,0 semaines). Trois patients, incluant 2 patients avec un cas de Grade 3, ont reçu de fortes doses de corticoïdes (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent) à la dose initiale médiane de 0,6 mg/kg (de 0,4 à 1,3 mg/kg) pendant une durée médiane de 2,0 semaines (de 1,4 à 14,1 semaines). Un patient a nécessité l'arrêt définitif du traitement par nivolumab en raison d'une diarrhée de Grade 3. La résolution est survenue chez 19 patients (83%) avec un délai médian de résolution de 2,0 semaines (de 0,1 à 31,0 semaines).

#### *Hépatite d'origine auto-immune*

Dans les études CA209017 et CA209063, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 1,2% (3/248). Des cas de Grade 2 ont été rapportés chez 0,4% (1/248) des patients. Aucun cas de Grade 3-5 n'a été rapporté dans ces études.

Le délai médian de survenue était de 25,1 semaines (de 4,1 à 31,1 semaines). Aucun de ces patients n'a reçu de corticoïdes. Un patient a nécessité l'arrêt définitif du traitement par nivolumab en raison d'une augmentation des transaminases de Grade 2. La résolution est survenue chez 2 patients (67%) avec un délai médian de résolution de 4,1 semaines (de 2,9 à 22,3<sup>+</sup> semaines) ; <sup>+</sup> indique une donnée censurée.

#### *Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique*

Dans les études CA209017 et CA209063, l'incidence des néphrites et des dysfonctions rénales était de 3,2% (8/248). Des cas de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez 1,2% (3/248) et 0,4% (1/248) des patients, respectivement. Aucun cas de néphrite ou de dysfonction rénale de Grade 4 ou 5 n'a été rapporté dans ces études.

Le délai médian de survenue était de 10,5 semaines (de 2,1 à 27,0 semaines). Deux patients, incluant un patient avec un cas de Grade 3 (néphrite tubulointerstitielle), ont reçu de fortes doses de corticoïdes (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent) à la dose initiale médiane de 0,8 mg/kg (de 0,5 à 1,2 mg/kg) pendant une durée médiane de 5,3 semaines (de 0,9 à 9,7 semaines). La résolution est

survenue chez 5 patients (71%), incluant le cas de Grade 3, avec un délai médian de résolution de 5,9 semaines (de 0,7 à 37,6<sup>+</sup> semaines) ; <sup>+</sup> indique une donnée censurée.

#### Endocrinopathies d'origine immunologique

Dans les études CA209017 et CA209063, l'incidence des troubles thyroïdiens, incluant hypothyroïdie ou thyroïdite, était de 4,4% (11/248). Des cas de Grade 2 ont été rapportés chez 3,6% (9/248) des patients. Aucun cas de trouble thyroïdien de Grade 3-5 n'a été rapporté. L'incidence des cas d'insuffisance surrénale était de 0,4% (1/248 ; Grade 3). Il n'a pas été rapporté de cas d'hypophysite, de diabète sucré ou d'acidocétose diabétique dans ces études.

Le délai médian de survenue de ces endocrinopathies était de 17,8 semaines (de 6,1 à 33,1 semaines). Trois patients, incluant un patient avec une insuffisance surrénale de Grade 3, ont reçu de fortes doses de corticoïdes (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent) à la dose initiale médiane de 1,1 mg/kg (de 0,5 à 1,3 mg/kg) pendant 2,7 semaines (de 0,6 à 4,6 semaines). Le cas de Grade 3 a nécessité une arrêt définitif du traitement par nivolumab. La résolution est survenue chez 6 patients (50%), avec un délai médian de résolution de 20,6 semaines (de 0,4 à 47,6<sup>+</sup> semaines) ; <sup>+</sup> indique une donnée censurée.

#### Rash d'origine immunologique

Dans les études CA209017 et CA209063, l'incidence des rash était de 12,1% (30/248). Des cas de Grade 2 et de Grade 3 ont été rapportés chez 1,6% (4/248) et 0,8% (2/248) des patients, respectivement. Aucun cas de Grade 4 ou 5 n'a été rapporté dans ces études.

Le délai médian de survenue était de 8,1 semaines (de 0,3 à 51,9 semaines). Aucun patient n'a reçu de fortes doses de corticoïdes. Deux patients (1 avec un rash de Grade 2 et 1 avec un rash de Grade 3) ont nécessité une arrêt définitif du traitement par nivolumab. Une résolution est survenue chez 24 patients (83%), incluant les 2 patients avec un cas de Grade 3, avec un délai médian de résolution de 5,7 semaines (de 0,1 à 46,9<sup>+</sup> semaines) ; <sup>+</sup> indique une donnée censurée.

#### Réaction à la perfusion

Dans les études CA209017 et CA209063, l'incidence des cas d'hypersensibilité/réaction à la perfusion était de 1,6% (4/248). Un cas de réaction anaphylactique de Grade 3 et un cas d'hypersensibilité de Grade 4 ont été rapportés chacun chez 1 patient ; ces deux cas ont conduit à un arrêt du traitement et à la résolution des symptômes avec traitement.

#### Anomalies des valeurs biologiques

Dans les études CA209017 et CA209063, la proportion de patients ayant présenté une modification de paramètre biologique de Grade 3 ou 4 par rapport aux valeurs à l'inclusion a été la suivante : 13,2% pour les diminutions du taux de lymphocytes, 9% pour les hyponatrémies, 2,9% pour les hypercalcémies et les hyperkaliémies, 2,5% pour les diminutions du taux d'hémoglobine (toutes de Grade 3), 2,0% pour les hypokaliémies, 1,6% pour les diminutions du taux de neutrophiles, 1,3% pour les hypomagnésémies, 1,2% pour les hypocalcémies, 0,8% pour les augmentations du taux de bilirubine totale et 0,4% pour les augmentations du taux d'ASAT, les diminutions du taux de plaquettes, les hypermagnésémies et les hypernatrémies. Il n'y a pas eu d'aggravation de Grade 3 ou 4 parmi les augmentations du taux d'ALAT, les augmentations du taux de phosphatases alcalines, et les augmentations du taux de créatinine.

Dans l'étude CA209017, les cas d'hypercalcémie ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe nivolumab (31/130, 24%) que dans le groupe docétaxel (9/124, 7%). La cause exacte n'est pas connue. Bien qu'aucun cas d'hyperparathyroïdie n'ait été rapporté dans l'étude CA209017, une hyperparathyroïdie d'origine immunologique pourrait être évoquée, spécialement si associée à une hypophosphatémie (rapportée chez 6 patients présentant une hypercalcémie dans cette étude).

#### Immunogénicité

Comme avec toute protéine thérapeutique, il existe un risque potentiel de réponse immunitaire au nivolumab. Parmi les 497 patients traités par nivolumab à la dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines, et évaluables pour la présence d'anticorps anti-médicament, 51 patients (10,3%) étaient positifs au test de

détection d'anticorps anti-médicaments par dosage électrochimiluminescent (ECL). Seulement 4 patients (0,8%) ont été considérés comme positifs de façon persistante. Des anticorps neutralisants ont été détectés dans seulement 5 (1,0%) des échantillons positifs aux anticorps anti-médicament. Il n'a pas été mis en évidence d'altération du profil pharmacocinétique ou du profil de toxicité associés au développement d'anticorps anti-médicament.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir [Annexe V](#).

#### **4.9 Surdosage**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté dans les essais cliniques. En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes ou symptômes évocateurs d'effets indésirables, et un traitement symptomatique approprié doit être instauré immédiatement.

### **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasique, anticorps monoclonal. Code ATC : L01XC17.

#### Mécanisme d'action

Nivolumab est un anticorps monoclonal humain (HuMAb) de type immunoglobuline G4 (IgG4), qui se lie au récepteur PD-1 (programmed death-1) et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2. Le récepteur PD-1 est un régulateur négatif de l'activité des cellules T et il a été démontré qu'il est impliqué dans le contrôle de la réponse immunitaire des cellules T. La liaison du PD-1 avec les ligands PD-L1 et PD-L2, qui sont exprimés sur les cellules présentatrices d'antigène et peuvent être exprimés par les cellules tumorales ou par d'autres cellules du micro-environnement tumoral, entraîne une inhibition de la prolifération des cellules T et de la sécrétion de cytokines. Nivolumab potentialise les réponses des cellules T, incluant les réponses antitumorales, par un blocage de la liaison de PD-1 aux ligands PD-L1 et PD-L2. Dans des modèles syngéniques chez la souris, le blocage de l'activité du PD-1 a entraîné une diminution de la croissance de la tumeur.

#### Efficacité et sécurité clinique

##### *Etude de phase III randomisée versus docétaxel (CA209017)*

La tolérance et l'efficacité de nivolumab 3 mg/kg en monothérapie dans le traitement du CBNPC de type épidermoïde localement avancé ou métastatique ont été évaluées dans une étude de phase 3, randomisée, en ouvert (CA209017). L'étude a inclus des patients (âgés de 18 ans ou plus) dont la maladie avait progressé pendant ou après une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine et avec un statut de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1. Les patients ont été inclus indépendamment de leur statut PD-L1. Les patients présentant une maladie auto-immune active, une maladie pulmonaire interstitielle symptomatique ou des métastases cérébrales non traitées ont été exclus de l'étude. Les patients présentant des métastases cérébrales traitées étaient éligibles si 2 semaines au moins avant l'inclusion leur état neurologique était revenu à l'état initial, et qu'ils ne reçoivent plus de corticoïdes ou qu'ils soient soit en phase de stabilisation ou soit en décroissance de la corticothérapie (< 10 mg par jour de prednisolone ou équivalents).

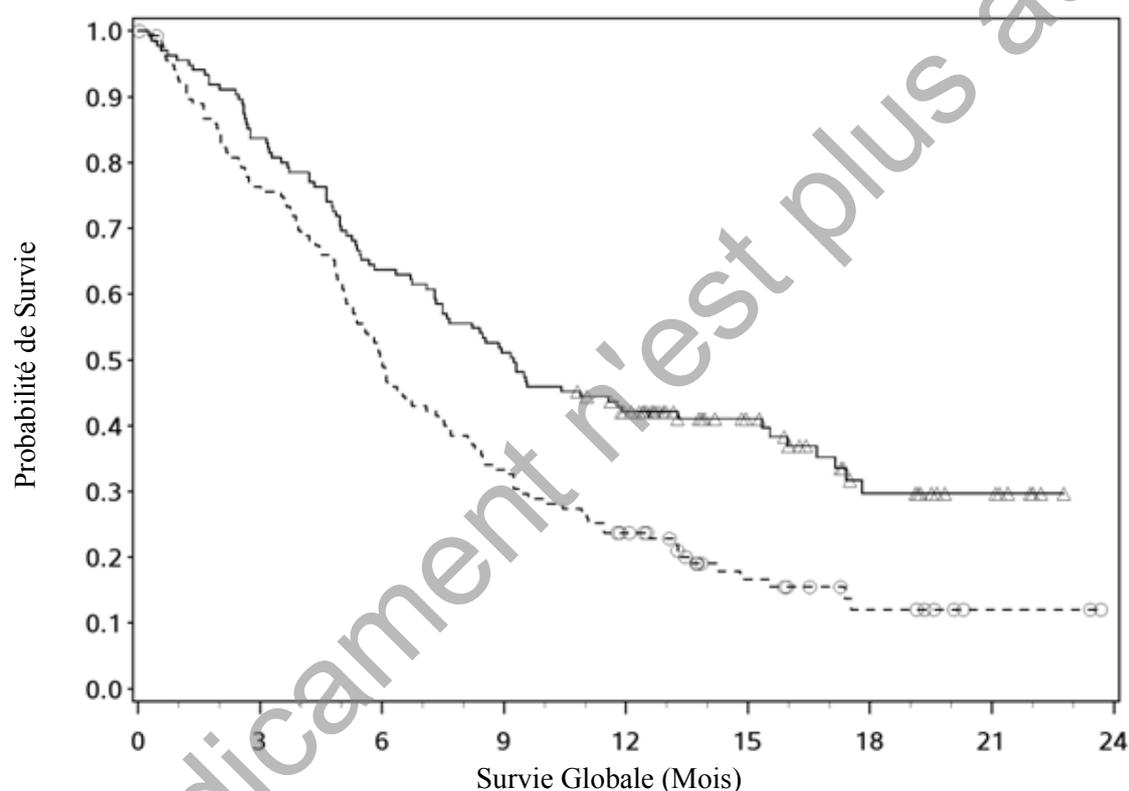
Un total de 272 patients ont été randomisés pour recevoir soit nivolumab à la posologie de 3 mg/kg (N = 135) administré sur 60 minutes par voie intraveineuse, toutes les 2 semaines, soit docétaxel (N = 137) à la posologie de 75 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines. Le traitement était poursuivi tant qu'un bénéfice clinique était observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement. Les évaluations tumorales ont été réalisées selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) 9 semaines après la randomisation puis toutes les 6 semaines. Le critère principal était

la survie globale (SG). Les principaux critères secondaires de l'efficacité étaient le taux de réponse objective (objective response rate : ORR) et la survie sans progression (SSP) évalués par les investigateurs. L'amélioration des symptômes et de l'état de santé général ont été évalués en utilisant le score LCSS (Lung Cancer Symptom Score), l'indice moyen de pénibilité des symptômes et l'échelle visuelle analogique EQ-5D (EQ-VAS), respectivement.

Les caractéristiques à l'inclusion étaient généralement comparables entre les deux bras. L'âge moyen était de 63 ans (de 39 à 85 ans), dont 44%  $\geq 65$  ans et 11%  $\geq 75$  ans. La majorité des patients était de type caucasien (93%) et de sexe masculin (76%). Trente et un pourcent avaient pour meilleure réponse au traitement antérieur le plus récent une progression de la maladie, et 45% ont reçu Nivolumab dans les 3 mois suivant la fin de leur traitement antérieur le plus récent. Le statut de performance ECOG était de 0 (24%) ou 1 (76%).

Les courbes de Kaplan-Meier pour la SG sont présentées dans la Figure 1.

**Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier pour la Survie Globale (CA209017)**



Nombre de Patient à Risque

Nivolumab 3 mg/kg	135	113	86	69	52	31	15	7	0
Docétaxel	137	103	68	45	30	14	7	2	0

—△— Nivolumab (événements : 86/135), médiane et IC 95% : 9,23 (7,33, 13,27)

-○-- Docétaxel (événements : 113/137), médiane et IC 95% : 6,01 (5,13, 7,33)

Le bénéfice observé en SG a été démontré de façon constante entre les sous-groupes de patients. Un bénéfice en survie a été observé indépendamment du statut PD-L1 positif ou négatif de la tumeur (seuils d'expression membranaire tumorale de 1%, 5% ou 10%). Cependant, le rôle de ce biomarqueur (expression de PD-L1) n'a pas été complètement élucidé.

L'étude CA209017 incluait un nombre limité de patients âgés de  $\geq 75$  ans (11 dans le groupe nivolumab et 18 dans le groupe docétaxel). Nivolumab a montré moins d'effet en valeur numérique sur SG (HR 1,85; IC 95% : 0,76, 4,51), SSP (HR = 1,76; 95%-CI : 0,77, 4,05) et ORR (9,1% vs 16,7%).

En raison de la petite taille de l'échantillon, aucune conclusion définitive ne peut être tirée de ces données.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 3.

**Table 3 : Résultat d'efficacité (CA209017)**

	<b>nivolumab (n = 135)</b>	<b>docétaxel (n = 137)</b>
<b>Survie globale</b>		
Événements	86 (63,7)	113 (82,5)
Hazard ratio		0,59
IC 96,85%		(0,43, 0,81)
p-value		0,0002
Médiane (95% CI) months	9,23 (7,33, 13,27)	6,01 (5,13, 7,33)
Taux (IC 95%) à 12 mois	42,1 (33,7, 50,3)	23,7 (16,9, 31,1)
<b>Réponse objective confirmée</b>		
(IC 95%)	27 (20,0%) (13,6, 27,7)	12 (8,8%) (4,6, 14,8)
Odds ratio (IC 95%)		2,64 (1,27, 5,49)
p-value		0,0083
Réponse complète (RC)	1 (0,7%)	0
Réponse partielle (RP)	26 (19,3%)	12 (8,8%)
Maladie stable (MS)	39 (28,9%)	47 (34,3%)
<b>Durée médiane de réponse</b>		
Mois (intervalle)	Non atteint (2,9 – 20,5 <sup>+</sup> )	8,4 (1,4 <sup>+</sup> - 15,2 <sup>+</sup> )
<b>Délai médian de réponse</b>		
Mois (intervalle)	2,2 (1,6 – 11,8)	2,1 (1,8 – 9,5)
<b>Survie sans progression</b>		
Événements	105 (77,8)	122 (89,1)
Hazard ratio		0,62
IC 95%		(0,47, 0,81)
p-value		< 0,0004
Médiane (IC 95%) (mois)	3,48 (2,14, 4,86)	2,83 (2,10, 3,52)
Taux (IC 95%) à 12 mois	20,8 (14,0, 28,4)	6,4 (2,9, 11,8)

Le taux d'amélioration des symptômes liés à la maladie, mesuré par le score LCSS (Lung Cancer Symptom Score), était similaire entre le bras nivolumab (18,5%) et le bras docétaxel (21,2%). La moyenne EQ-VAS a augmenté au fil du temps pour les deux groupes de traitement, suggérant un meilleur état de santé global pour les patients restants sous traitement.

#### 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%.

#### Tolérance et efficacité chez les patients âgés

Aucune différence globale de tolérance ou d'efficacité n'a été rapportée entre les patients âgés ( $\geq 65$  ans) et les patients plus jeunes ( $< 65$ ans). Les données des patients âgés de 75 ans ou plus sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le nivolumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des tumeurs malignes solides (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique de nivolumab est linéaire pour des posologies allant de 0,1 à 10 mg/kg. La moyenne géométrique de la clairance (CL), la demie-vie terminale, et l'exposition moyenne à l'état d'équilibre à la dose de 3 mg/kg de nivolumab toutes les 2 semaines étaient respectivement de 9,5 mL/h, 26,7 jours et 75,3 µg/mL, sur la base d'analyses de pharmacocinétique de population.

La clairance de nivolumab a augmenté avec l'augmentation du poids des patients. La dose normalisée en fonction du poids a entraîné un état d'équilibre approximativement uniforme quelles que soient les concentrations, sur une large fourchette de poids (34-162 kg).

La voie métabolique de nivolumab n'a pas été caractérisée. Il est attendu que nivolumab soit dégradé en peptides de petite taille et acides aminés via des voies cataboliques au même titre que les IgG endogènes.

### Populations particulières

Une analyse pharmacocinétique de population suggère que les facteurs suivants n'avaient pas d'incidence sur la CL de nivolumab : âge, sexe, race, type de tumeur, taille de la tumeur et insuffisance hépatique. Bien que le statut ECOG, le taux de filtration glomérulaire (TFG) initial, le taux d'albumine, le poids corporel, et une insuffisance hépatique légère aient eu un effet sur la clairance de nivolumab, cet effet n'a pas été cliniquement significatif.

#### Insuffisance rénale

L'effet d'une insuffisance rénale sur la CL de nivolumab a été évalué chez des patients présentant une insuffisance rénale légère (TFG < 90 et  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 379), modérée (TFG < 60 and  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 179), ou sévère (TFG < 30 et  $\geq 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 2) comparé à des patients présentant une fonction rénale normale (TFG  $\geq 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 342) dans des analyses de pharmacocinétique de population. Il n'y a pas eu de différence de CL de nivolumab cliniquement importante entre les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée et les patients présentant une fonction rénale normale. Les données chez les patients avec une insuffisance rénale sévère sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population (voir rubrique 4.2).

#### Insuffisance hépatique

L'effet d'une insuffisance hépatique sur la CL de nivolumab a été évalué chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale (BT)  $1,0 \times$  à  $1,5 \times$  LSN ou ASAT > LSN selon la définition des critères de l'insuffisance hépatique du NCI (National Cancer Institute) ; n = 92) comparé aux patients présentant une fonction hépatique normale (BT et ASAT  $\leq$  LSN ; n = 804) dans des analyses de pharmacocinétique de population. Il n'y a pas eu de différence cliniquement importante de la CL de nivolumab entre les patients présentant une insuffisance hépatique légère et les patients présentant une fonction hépatique normale. Nivolumab n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (BT >  $1,5 \times$  à  $3 \times$  LSN et quel que soit le taux d'ASAT) ou sévère (BT >  $3 \times$  LSN et quel que soit le taux d'ASAT) (voir rubrique 4.2).

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Le blocage du signal PD-L1 a montré chez des modèles murins de grossesse une perturbation de la tolérance au fœtus et une augmentation de la perte foetale. Les effets du nivolumab sur le développement pré et postnatal ont été évalués chez des singes recevant nivolumab 2 fois par semaine, du début de l'organogénèse, durant le premier trimestre, jusqu'à l'accouchement, à des niveaux d'exposition de 8 à 35 fois supérieurs à ceux associés à la dose clinique de nivolumab de 3 mg/kg

(basés sur l'ASC). Il y eu une augmentation dose-dépendante du nombre d'avortements et de mortalité néonatale à partir du troisième trimestre.

Le reste de la descendance des femelles traitées par nivolumab a survécu jusqu'au terme prévu, sans signes cliniques liés au traitement, ni anomalies du développement, ni altération du poids des organes ou modifications pathologiques macro ou microscopiques. Les résultats des courbes de croissance, ainsi que les données de tératogénicité, neurocomportementales, immunologiques et les paramètres de pathologie clinique analysés pendant une période post-natale de 6 mois ont été comparables avec ceux du groupe contrôle. Cependant, basé sur son mécanisme d'action, l'exposition foetale à nivolumab peut augmenter le risque de développer des troubles d'origine immunologique ou altérer la réponse immunitaire normale, et des troubles d'origine immunologique ont été rapportés chez des souris déficientes en PD-1.

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée avec le nivolumab.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Citrate de sodium dihydraté  
Chlorure de sodium  
Mannitol (E421)  
Acide pentétique (acide diéthylène-triamine-penta-acétique)  
Polysorbate 80  
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)  
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Nivolumab BMS ne doit pas être perfusé de manière concomitante avec d'autres médicaments, dans la même ligne de perfusion.

### **6.3 Durée de conservation**

#### Flacon non ouvert

2 ans.

#### Après ouverture

D'un point de vue microbiologique, une fois ouvert, le produit doit être perfusé; ou dilué et perfusé immédiatement.

#### Après préparation de la perfusion

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

S'il n'est pas utilisé immédiatement, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de Nivolumab BMS a été démontrée pendant 24 heures à 2°C-8°C à l'abri de la lumière dont un maximum de 4 heures à 20°C-25°C à la lumière (cette période de 4 heures sur un total de 24 heures doit être incluse dans la période d'administration du produit)

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après préparation de la perfusion, voir rubrique 6.3.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

4 mL de solution à diluer stérile en flacon de 10 mL (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyl enrobé) et d'un opercule amovible (aluminium). Boîte de 1 flacon.

10 mL de solution à diluer stérile en flacon de 10 mL (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyl enrobé) et d'un opercule amovible (aluminium). Boîte de 1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La préparation doit être réalisée par du personnel formé conformément aux règles de bonnes pratiques de préparation, particulièrement en ce qui concerne le respect de l'asepsie.

### Préparation et administration

#### Calcul de la dose

La dose prescrite au patient est donnée en mg/kg. En fonction de cette dose prescrite, calculer la dose totale à administrer. Plus d'un flacon de solution à diluer de Nivolumab BMS peut être nécessaire pour administrer la dose totale pour le patient.

- La dose totale de nivolumab en mg = le poids du patient en kg × la dose prescrite en mg/kg.
- Le volume de solution à diluer de Nivolumab BMS pour préparer la dose (mL) = dose totale en mg divisée par 10 (la concentration de la solution à diluer de Nivolumab BMS est de 10 mg/mL).

#### Préparation de la perfusion

S'assurer d'opérer dans des conditions aseptiques lorsque vous préparez la perfusion. La perfusion doit être préparée sous hotte à flux laminaire ou dans un caisson étanche en appliquant les précautions standard de manipulation des produits administrés par voie intraveineuse.

Nivolumab BMS peut être utilisé en administration intraveineuse, soit :

- sans dilution, après transfert dans un récipient pour perfusion en utilisant une seringue stérile appropriée; ou
- après dilution, à des concentrations allant jusqu'à 1 mg/mL. La concentration finale de la perfusion doit être comprise entre 1 et 10 mg/mL. La solution à diluer de Nivolumab BMS peut être diluée avec :
  - une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ; ou
  - une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5%)

#### ETAPE 1

- Inspecter la solution à diluer de Nivolumab BMS pour mettre en évidence la présence de particules étrangères ou d'une coloration anormale. Ne pas secouer le flacon. La solution à diluer de Nivolumab BMS est un liquide clair à opalescent, incolore à jaune pâle, pouvant contenir quelques particules légères.
- Retirer le volume nécessaire de solution à diluer de Nivolumab BMS en utilisant une seringue stérile de volume approprié.

#### ETAPE 2

- Transférer la solution à diluer dans une bouteille en verre stérile et évacuée, ou dans un récipient pour perfusion (PVC ou polyoléfine).
- Le cas échéant, diluer avec le volume nécessaire de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou de solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5%). Mélanger doucement la perfusion par rotation manuelle. Ne pas secouer.

### Administration

La perfusion de Nivolumab BMS ne doit pas être administrée en IV rapide ni en bolus IV. Administrer la perfusion de Nivolumab BMS par voie intraveineuse sur une période de 60 minutes. La solution de Nivolumab BMS ne doit pas être perfusée simultanément avec d'autres médicaments sur la même ligne intraveineuse. Utiliser une ligne intraveineuse séparée pour la perfusion.

Utiliser un set de perfusion et un filtre en ligne stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 µm à 1,2 µm).

La perfusion de Nivolumab BMS est compatible avec les poches en PVC et en polyoléfine, les flacons en verre, les sets de perfusion en PVC, et les filtres en ligne avec membranes en polyethersulfone et tailles de pores de 0,2 µm à 1,2 µm.

Après administration de la dose de nivolumab, rincer la ligne de perfusion avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5%).

### Elimination

Ne pas conserver toute fraction inutilisée de la solution pour perfusion en vue d'une réutilisation. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Royaume-Uni

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1026/001-002

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

**ANNEXE II**

**A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant du principe actif d'origine biologique

Lonza Biologics, Inc.  
101 International Drive  
Portsmouth, New Hampshire  
03801  
Etats Unis d'Amérique

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Loc. Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Italie

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

▪ **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

▪ **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Préalablement au lancement de Nivolumab BMS dans chaque Etat Membre, le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (MAH) doit obtenir l'accord de l'Autorité Nationale Compétente

sur le contenu et le format du programme d'éducation, et notamment les moyens de communication, les modalités de distribution, et tout autre aspect du programme.

Le programme d'éducation a pour objectif d'améliorer la connaissance sur les potentiels effets indésirables d'origine immunologique associés à l'utilisation de Nivolumab BMS, la manière de les prendre en charge et d'augmenter la sensibilisation des patients ou de leurs soignants sur les signes et symptômes pertinents pour la détection précoce de ces effets indésirables.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer qu'au sein de tous les Etats Membres commercialisant Nivolumab BMS, tous les professionnels de santé et les patients/personnels soignants susceptibles de prescrire et d'utiliser de Nivolumab BMS reçoivent ou aient accès au matériel d'éducation suivant :

- Matériel d'éducation destiné aux médecins
- Carte d'alerte patient

**Le matériel d'éducation destiné aux médecins** doit contenir :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
- Un guide de gestion des effets indésirables

Le Guide de Gestion des Effets Indésirables doit contenir les éléments clefs suivants :

- Information pertinente (par exemple gravité, sévérité, fréquence, délai de survenue, réversibilité des EI si applicable) pour les problèmes de tolérances suivants :
  - Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique
  - Colite d'origine immunologique
  - Hépatite d'origine immunologique
  - Néphrite d'origine immunologique ou dysfonctionnement de la fonction rénale
  - Endocrinopathie d'origine immunologique
  - Rash d'origine immunologique
  - Autres effets indésirables d'origine immunologique
- Détails sur la manière de minimiser les problèmes de tolérance au travers d'une surveillance et d'une gestion appropriées.
- **La carte d'alerte patient** doit contenir les éléments clefs suivants :
- Que le traitement par Nivolumab BMS est susceptible d'augmenter le risque de
  - Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique
  - Colite d'origine immunologique
  - Hépatite d'origine immunologique
  - Néphrite d'origine immunologique ou dysfonctionnement rénal
  - Endocrinopathie d'origine immunologique
  - Rash d'origine immunologique
  - Autres effets indésirables d'origine immunologique
- Les signes ou symptômes d'un problème de tolérance et le moment où l'attention d'un professionnel de santé est requise
- Les coordonnées du médecin prescripteur de Nivolumab BMS

▪ **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
1. Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit soumettre une mise à jour des données de SG pour l'étude CA209017 : étude de Phase 3, randomisée, nivolumab versus docétaxel chez des patients avec un CBNPC de type épidermoïde localement avancé ou métastatique qui ont progressé pendant ou après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.	La mise à jour des données doit être soumise au plus tard le 31 Décembre 2015
<p>2. La valeur du biomarqueur prédictif de l'efficacité de nivolumab doit être plus amplement explorée :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Continuer l'exploration du seuil optimal pour la positivité de PD-L1 sur base des méthodes de test actuellement utilisées afin de mieux élucider sa valeur en tant que marqueur prédictif de l'efficacité de nivolumab. Ces analyses seront conduites dans les études CA 209037 et CA209066 chez les patients atteints d'un mélanome avancé.</li> <li>2. Investiguer plus encore la valeur des biomarqueurs autres que le statut d'expression PD-L1 sur les membranes cellulaires tumorales par IHC (i.e. autres méthodes/essais et seuils associés, qui pourraient s'avérer plus sensibles et spécifiques pour prédire la réponse au traitement, basé sur PD-L1, PD-L2, lymphocytes infiltrants la tumeur avec mesure de la densité T CD8 +, signature ARN, etc...) comme prédictif de l'activité de nivolumab. Ces analyses supplémentaires de biomarqueurs sont réalisées dans le contexte des études CA209-038 et CA209-066.</li> <li>3. Poursuivre les investigations après l'AMM, sur la relation entre l'expression PDL-1 et PDL-2 dans les phases I (CA209009, CA209038 et CA209064).</li> <li>4. Poursuivre les investigations sur les analyses associatives entre l'expression PDL-1 et PDL-2 conduites dans l'étude CA209-066.</li> <li>5. Poursuivre les investigations après l'AMM, sur le changement possible du statut PD-L1 de la tumeur en cours de traitement et/ou à la progression tumorale dans les études CA209-009, CA209-038 and CA209-064.</li> </ol>	<p>30 septembre 2015</p> <p>30 septembre 2017</p> <p>31 mars 2017</p> <p>31 décembre 2017</p> <p>30 septembre 2017</p>

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**A. ÉTIQUETAGE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nivolumab BMS 10 mg/mL solution à diluer pour perfusion  
nivolumab

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque mL de solution à diluer contient 10 mg de nivolumab.  
Chaque flacon de 4 mL contient 40 mg de nivolumab.  
Chaque flacon de 10 mL contient 100 mg de nivolumab.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : citrate de sodium dihydraté, chlorure de sodium, mannitol (E421), acide pentétique, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution à diluer pour perfusion.

40 mg/4 mL  
100 mg/10 mL

1 flacon

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Pour usage unique.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1026/001 flacon de 40 mg  
EU/1/15/1026/002 flacon de 100 mg

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRE**

**ETIQUETTE FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Nivolumab BMS 10 mg/mL solution à diluer pour perfusion  
nivolumab  
Voie IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

40 mg/4 mL  
100 mg/10 mL

**6. AUTRES**

Pour usage unique.

**B. NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

## Notice : Information de l'utilisateur

### Nivolumab BMS 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion nivolumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Il est important que vous conserviez la Carte d'Alerte Patient sur vous pendant votre traitement
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

**Que contient cette notice ? :**

1. Qu'est-ce que Nivolumab BMS et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Nivolumab BMS
3. Comment utiliser Nivolumab BMS
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Nivolumab BMS
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Nivolumab BMS et dans quel cas est-il utilisé ?**

Nivolumab BMS est un médicament utilisé pour traiter des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules (un type de cancer du poumon) à un stade avancé. Il contient la substance active nivolumab, qui est un anticorps monoclonal, un type de protéine conçu pour reconnaître et se lier à une substance cible dans le corps.

Nivolumab se lie à une protéine cible appelée récepteur "programmed death-1" (PD-1), qui peut éteindre l'activité des cellules T (un type de globule blanc qui forme une partie du système immunitaire, les défenses naturelles du corps). En se liant au PD-1, nivolumab bloque son action et l'empêche d'éteindre vos cellules T. Cela permet d'augmenter leur activité contre les cellules du cancer du poumon.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Nivolumab BMS ?**

**Ne prenez jamais Nivolumab BMS**

- si vous êtes **allergique** au nivolumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6 "Contenu de l'emballage et autres informations"). Si vous avez un doute, **parlez-en à votre médecin**.

**Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Nivolumab BMS car il peut entraîner :

- **Des problèmes pulmonaires** tels que difficulté à respirer, ou toux. Ces symptômes peuvent être des signes d'inflammation des poumons (pneumopathie inflammatoire ou pneumopathie interstitielle).
- **Des diarrhées** (liquides, selles molles ou pertes de selles) ou tout symptôme **d'inflammation des intestins** (colite), tel que douleur de l'estomac, mucus ou sang dans les selles.

- **Une inflammation du foie (hépatite).** Les signes et symptômes d'une hépatite peuvent inclure des anomalies des paramètres de la fonction hépatique, un jaunissement des yeux ou de la peau (jaunisse), une douleur du côté droit de l'abdomen, ou de la fatigue.
- **Une inflammation ou des problèmes au niveau des reins.** Les signes et symptômes peuvent inclure des anomalies des paramètres de la fonction rénale, ou une diminution du volume urinaire.
- **Des problèmes au niveau des glandes sécrétrices d'hormones** (incluant l'hypophyse, la thyroïde et les glandes surrénales) pouvant affecter l'activité de ces glandes. Les signes et symptômes d'un dysfonctionnement de ces glandes peuvent inclure fatigue (fatigue extrême), variation de poids ou maux de tête et troubles visuels.
- **Diabète** (symptômes incluant soif excessive, augmentation accrue de la quantité des urines, augmentation de l'appétit avec perte de poids, sensation de fatigue, de somnolence, de faiblesse, de déprime, d'irritabilité et de malaise général) ou **acidocétose diabétique** (production d'acides dans le sang due au diabète).
- **Inflammation de la peau** pouvant mener à un rash et des démangeaisons.

**Prévenez immédiatement votre médecin** si l'un des signes ou symptômes mentionnés ci-dessus apparaît ou s'aggrave. **N'essayez pas de traiter vous-même ces symptômes avec d'autres médicaments.** Votre médecin peut :

- vous prescrire d'autres médicaments afin de prévenir l'apparition de complications et réduire vos symptômes,
- suspendre la prochaine dose de Nivolumab BMS,
- ou arrêter complètement votre traitement par Nivolumab BMS.

Veillez noter que l'apparition de ces signes et symptômes est **parfois retardée**, pouvant survenir des semaines ou des mois après l'administration de votre dernière dose. Votre médecin vérifiera votre état de santé général avant le traitement. Vous aurez également des **examens sanguins** à réaliser pendant la durée du traitement.

**Prévenez votre médecin ou votre infirmière avant de prendre Nivolumab BMS :**

- s'il vous a été dit que votre **cancer s'est propagé dans votre cerveau;**
- si vous souffrez d'une **maladie auto-immune** (une maladie où le corps s'attaque à ses propres cellules);
- si vous avez des antécédents d'**inflammation des poumons;**
- si vous avez pris des **médicaments pour supprimer l'activité de votre système immunitaire.**

### **Enfants et adolescents**

Nivolumab BMS ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et Nivolumab BMS**

**Avant de prendre Nivolumab BMS, informez votre médecin** si vous prenez d'autres médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire, tels que les corticoïdes, car ces médicaments peuvent interférer avec l'effet de Nivolumab BMS. Cependant, une fois que vous êtes traité par Nivolumab BMS, votre médecin peut vous prescrire des corticoïdes afin de réduire les éventuels effets indésirables durant votre traitement, et cela n'affectera pas l'effet du médicament.

**Informez votre médecin** si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament. **Ne prenez pas d'autre médicament** durant votre traitement sans en parler préalablement à votre médecin.

### **Grossesse et allaitement**

**Informez votre médecin** si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte, si vous planifiez une grossesse ou si vous allaitez.

**Vous ne devez pas utiliser Nivolumab BMS si vous êtes enceinte**, à moins que votre médecin ne vous le dise expressément. Les effets de Nivolumab BMS chez la femme enceinte ne sont pas connus, mais il est possible que la substance active, le nivolumab, puisse nuire au futur bébé.

- Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser **une méthode efficace de contraception** pendant votre traitement par Nivolumab BMS et pendant au moins les 5 mois qui suivent votre dernière perfusion de Nivolumab BMS.

- Si vous débutez une grossesse durant le traitement par Nivolumab BMS, **informez-en votre médecin**.

On ne dispose pas d'information sur le passage de nivolumab dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. **Demandez à votre médecin** si vous pouvez allaiter pendant ou après votre traitement par Nivolumab BMS.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il est peu probable que nivolumab affecte votre capacité à conduire ou utiliser des machines; cependant, faites attention dans ces situations de manière à vous assurer que nivolumab n'affecte pas vos capacités.

#### **Nivolumab BMS contient du sodium**

Avant de recevoir Nivolumab BMS, **informez votre médecin** si vous suivez un régime pauvre en sel. Ce médicament contient 2,5 mg de sodium par mL de solution à diluer.

Vous trouverez aussi ces informations sur la Carte d'Alerte Patient qui vous a été donnée par votre médecin. Il est important que vous conserviez la Carte d'Alerte Patient sur vous et que vous la montriez à vos proches ou à tout professionnel de santé impliqué dans votre traitement.

### **3. Comment utiliser Nivolumab BMS ?**

#### **Quelle quantité de Nivolumab BMS est administrée**

La quantité de Nivolumab BMS qui vous sera administrée sera calculée sur la base de votre poids corporel. La dose recommandée est de 3 mg de nivolumab par kilogramme de votre poids. Selon la dose requise, la quantité appropriée de Nivolumab BMS sera diluée, avant utilisation, dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5%). Plus d'un flacon peut être nécessaire pour obtenir la dose requise.

#### **Comment Nivolumab BMS vous est administré**

Nivolumab BMS vous sera administré à l'hôpital ou en clinique, sous la surveillance d'un médecin expérimenté.

Nivolumab BMS vous sera administré en perfusion intraveineuse (dans les veines) pendant une durée de 60 minutes, toutes les 2 semaines. Votre médecin continuera à vous prescrire Nivolumab BMS tant que le traitement vous apporte un bénéfice, ou jusqu'à ce que vous ne tolériez plus le traitement.

#### **Si vous manquez une dose de Nivolumab BMS**

Il est très important pour vous de respecter tous vos rendez-vous prévus pour recevoir Nivolumab BMS. Si vous manquez un rendez-vous, demandez à votre médecin quand planifier votre prochaine dose.

#### **Si vous arrêtez d'utiliser Nivolumab BMS**

Arrêter votre traitement peut arrêter l'efficacité du médicament. N'arrêtez pas le traitement par Nivolumab BMS, sauf si vous en avez discuté avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur votre traitement ou sur l'utilisation de ce médicament, demandez à votre médecin.

### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Votre médecin en discutera avec vous, et vous expliquera les risques et les bénéfices de votre traitement.

**Soyez attentifs aux symptômes importants liés à une inflammation.** Nivolumab BMS agit sur votre système immunitaire et est susceptible de provoquer une inflammation dans certaines parties de votre corps. Cette inflammation peut causer de graves dommages à votre corps, et certains états inflammatoires peuvent menacer votre pronostic vital et nécessiter un traitement ou la suspension de nivolumab.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des essais cliniques avec le nivolumab :

**Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)**

- Diminution de l'appétit
- Nausée
- Fatigue ou faiblesse

**Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)**

- Hypoactivité de la glande thyroïde, pouvant entraîner fatigue ou prise de poids
- Inflammation des nerfs entraînant engourdissements, faiblesse, picotements, sensations de brûlures au niveau des bras et des jambes, maux de tête, sensations vertigineuses
- Inflammation des poumons (pneumopathie), caractérisée par une toux et des difficultés à respirer, souffle court (dyspnée), toux
- Diarrhées (liquides, selles molles ou pertes de selles), aphtes et herpès labial (stomatite), vomissement, douleur à l'estomac, constipation, sécheresse buccale
- Eruption cutanée, prurit
- Douleur dans les muscles, os et articulations
- Fièvre, oedème (gonflement)

**Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)**

- Bronchite, infection des voies aériennes supérieures
- Maladie causant l'inflammation ou l'agrandissement d'un ganglion lymphatique (lymphadénite de Kikuchi)
- Réaction allergique, réaction liée à l'administration du médicament
- Dysfonctionnement des glandes surrénales, inflammation de la glande thyroïde
- Etat dans lequel les muscles deviennent faibles et se fatiguent facilement (syndrome myasthénique), atteinte des nerfs dans diverses parties du corps pouvant entraîner une diminution de la sensibilité ou affecter les mouvements
- Battements cardiaques rapides
- Inflammation des vaisseaux sanguins
- Liquide dans les poumons
- Inflammation des intestins (colite), ulcère de l'intestin grêle
- Urticaire (démangeaisons, éruption bosselée)
- Inflammation des muscles provoquant une douleur ou une raideur
- Inflammation du rein, insuffisance rénale.

**Prévenez immédiatement votre médecin**, si vous présentez l'un des effets indésirables listés ci-dessus. N'essayez pas de traiter vous-même ces symptômes avec d'autres médicaments.

**Modifications des résultats des examens biologiques**

Nivolumab BMS peut provoquer des modifications des résultats des examens biologiques effectués par votre médecin, dont :

- Diminution du nombre de globules rouges (transportant l'oxygène), de globules blancs (importants pour combattre les infections) ou des plaquettes (cellules aidant à la coagulation du sang)
- Anomalies des paramètres de la fonction hépatique (augmentation des taux sanguins d'enzymes hépatiques : aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase ou phosphatases alcalines, augmentation des taux sanguins de bilirubine)
- Anomalies des paramètres de la fonction rénale (augmentation des taux sanguins de créatinine)
- Taux sanguins anormaux de calcium, potassium, magnésium, ou de sodium
- Augmentation du taux d'enzymes qui dégradent les lipides et l'amidon.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, **parlez-en à votre médecin**. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver Nivolumab BMS**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Ne pas conserver la fraction non utilisée de la solution pour perfusion en vue de la réutiliser. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé en accord avec la réglementation en vigueur.

### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

#### **Ce que contient Nivolumab BMS**

- La substance active est le nivolumab.  
Chaque mL de solution à diluer pour solution pour perfusion contient 10 mg de nivolumab.  
Chaque flacon contient soit 40 mg (dans 4 mL) soit 100 mg (dans 10 mL) de nivolumab.
- Les autres composants sont : citrate de sodium dihydraté, chlorure de sodium (voir section 2 "Nivolumab BMS contient du sodium"), mannitol (E421), acide pentétique, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

#### **Qu'est ce que Nivolumab BMS et contenu de l'emballage extérieur**

Nivolumab BMS solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile) est un liquide clair à opalescent, incolore à jaune pâle, pouvant contenir quelques particules légères.

Ce médicament est disponible en boîtes contenant soit 1 flacon de 4 mL soit 1 flacon de 10 mL.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Royaume-Uni

#### **Fabricant**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Loc. Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 370 5 2790 762

**България**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Тел.: + 359 800 12 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 1 301 9700

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tel: + 372 6827 400

**Norge**

Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)810 410 500

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: +385 (1) 6311-833

**România**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 386 1 236 47 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 59298411

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Κύπρος**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 371 67 50 21 85

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

**Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :****Préparation et administration de Nivolumab BMS**

La préparation doit être réalisée par du personnel formé conformément aux règles de bonnes pratiques de préparation, particulièrement en ce qui concerne le respect de l'asepsie.

**Calcul de la dose**

La **dose prescrite** au patient est donnée en mg/kg. En fonction de cette dose prescrite, calculer la dose totale à administrer. Plus d'un flacon de solution à diluer de Nivolumab BMS peut être nécessaire pour administrer la dose totale pour le patient.

- La **dose totale de nivolumab** en mg = le poids du patient en kg × la dose prescrite en mg/kg.
- Le **volume de solution à diluer de Nivolumab BMS** pour préparer la dose (mL) = dose totale en mg divisée par 10 (la concentration de la solution à diluer de Nivolumab BMS est de 10 mg/mL).

**Préparation de la perfusion :**

**S'assurer d'opérer dans des conditions aseptiques** lorsque vous préparez la perfusion. La perfusion doit être préparée sous hotte à flux laminaire ou dans un caisson étanche en appliquant les précautions standard de manipulation des produits administrés par voie intraveineuse.

Nivolumab BMS peut être utilisé en administration intraveineuse, soit :

- **sans dilution**, après transfert dans un récipient pour perfusion en utilisant une seringue stérile appropriée ;  
ou
- **après dilution**, à des concentrations allant jusqu'à 1 mg/mL. La concentration finale de la perfusion doit être comprise entre 1 et 10 mg/mL. La solution à diluer de Nivolumab BMS peut être diluée avec :
  - une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ; ou
  - une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5%)

**ETAPE 1**

- Inspecter la solution à diluer de Nivolumab BMS pour mettre en évidence la présence de particules étrangères ou d'une coloration anormale. Ne pas secouer le flacon. La solution à diluer de Nivolumab BMS est un liquide clair à opalescent, incolore à jaune pâle, pouvant contenir quelques particules légères.
- Retirer le volume nécessaire de solution à diluer de Nivolumab BMS en utilisant une seringue stérile de volume approprié.

## ETAPE 2

- Transférer la solution à diluer dans une bouteille en verre stérile et évacuée, ou dans un récipient pour perfusion (PVC ou polyoléfine).
- Le cas échéant, diluer avec le volume nécessaire de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou de solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5%). Mélanger doucement la perfusion par rotation manuelle. Ne pas secouer.

### Administration

La perfusion de Nivolumab BMS ne doit pas être administrée en IV rapide ni en bolus IV. Administrer la perfusion de Nivolumab BMS **par voie intraveineuse sur une période de 60 minutes.**

La solution de Nivolumab BMS ne doit pas être perfusée simultanément avec d'autres médicaments sur la même ligne intraveineuse. Utiliser une ligne intraveineuse séparée pour la perfusion.

Utiliser un set de perfusion et un filtre en ligne stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 µm à 1,2 µm).

La perfusion de Nivolumab BMS est compatible avec :

- Les poches en PVC
- Les poches en polyoléfine
- Les flacons en verre
- Les sets de perfusion en PVC
- Les filtres en ligne avec membranes en polyethersulfone et tailles de pores de 0,2 µm à 1,2 µm.

Après administration de la dose, rincer la ligne de perfusion avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5%).

### Conditions de stockage et durée de conservation

#### Flacon non ouvert

Nivolumab BMS doit être **conservé au réfrigérateur** (entre 2°C et 8°C). Les flacons doivent être conservés dans leur emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Nivolumab BMS ne doit pas être congelé.

N'utilisez pas Nivolumab BMS après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

#### Perfusion de Nivolumab BMS

La perfusion de Nivolumab BMS doit être effectuée dans les 24 heures suivant la préparation. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution doit être conservée dans des conditions de réfrigération (2°C-8°C) et à l'abri de la lumière jusqu'à 24 heures [un maximum de 4 heures sur le total de ces 24 heures peut être à température ambiante (20°C-25°C) et à la lumière]. D'autres durées ou conditions de conservation lors de l'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

### Elimination

Ne pas conserver toute fraction inutilisée de la solution pour perfusion en vue d'une réutilisation. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.